

Revista *SEMILLEROS Med*
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

DIRECTOR

CR. MD. Juan Miguel Estrada Grueso
Decano Facultad de Medicina

COORDINADORA DE EDICIÓN

Martha Lucía Torres Ch., M.Sc.
Docente Centro de Investigaciones

EDITOR

Paul Rainer Gis Castro
Estudiante XI semestre, Facultad de Medicina

COEDITOR

Mayerli Rodríguez Martínez
Estudiante X semestre, Facultad de Medicina

COMITÉ EDITORIAL

Enrique Melgarejo Rojas, MD
Docente Semiología

Carmén Morlás Bonilla, B.Sc.
Docente Parasitología

Martha Lucía Torres Chaparro, M.Sc.
Docente Centro de Investigaciones

Ernesto L. Ravelo Contreras
Asesor Revista Med

GRUPO COLABORADOR DE EDICIÓN

Javier Antonio Amaya
Estudiante VI semestre

Juan Sebastián Bravo
Estudiante IX semestre

Oscar Ortega
Egresado diciembre 2007

Jaime Enrique Peñarete
Estudiante VI semestre

Luis Fernando Sastre
Estudiante V semestre

DIRECTOR CIENTÍFICO

CR. MD Jorge Luque
Vicedecano Facultad de Medicina

COMITÉ CIENTÍFICO

Oscar Manrique, MD
Egresado Facultad de Medicina UMNG

Andrés Menesses Díaz, MD.
Egresado Facultad de Medicina UMNG

Iván Méndez M. Sc.
Docente Microbiología

Diana Pachón M. Sc.
Docente Microbiología

Beatriz Pescador Vargas M. Sc.
Docente Bioquímica

Sandra Liliana Rodríguez B. Sc.
Docente de Laboratorio Clínico

Daniel Toledo MD.
Docente Facultad de Medicina UMNG

DISEÑO DE PORTADA

Henry Hincapié
Estudiante II semestre.

Luis Fernando Sastre
Estudiante V semestre.

Diagramación e Impresión:

Editorial Kimpres Ltda.
PBX: 413 6884
Bogotá, D.C.

CONTENIDO

Volumen 2 • No. 1 • Enero de 2008

EDITORIAL	3
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	
Malasesiosis humana: una infección inmunoparadójica <i>Johana Sánchez, Paula Sánchez, Carlos Sarmiento, Fernando Sastre, Sebastián Toro, Karol Torres, Erwin Vargas y Carmen Morlás</i>	4
Terapia génica en humanos: posible opción terapéutica para la osteoartritis <i>Jorge A. Daza C., Sebastián Toro L. y José F. Mikán</i>	12
Impronta: Síndrome de Prader Willi <i>Angélica V. Fletcher P., Edna J. Moreno L. y Orlando Chaparro</i>	16
Enfermedad Diarreica Aguda: Los agentes bacterianos más frecuentes en Colombia <i>Javier A. Amaya N., Clara S. Martínez O. e Iván Méndez</i>	30
Linfocitos T reguladores <i>Diana C. Porras L. y Diana P. Pachón B.</i>	39
Síndrome de Keutel: una calcificación fuera de control <i>Edward Polanía, Diego Sequeda Cubides y José Mikán</i>	43
Un acercamiento fisiopatológico en Diabetes mellitus tipo 2 <i>Mayerli Rodríguez y Robin Rada</i>	48
Alteraciones hematológicas en el Sida <i>Diana Rodríguez, Ivonne Guzmán y Sandra L. Rodríguez</i>	54
Modulación de la respuesta inmune antimetastásica e implicaciones en la inmunoterapia <i>Esteban Rodríguez y Diana P. Pachón</i>	58
Enfermedades de transmisión sexual <i>Luisa F. Franco B., Karen L. Rodríguez G. e Iván Méndez</i>	66
PACIENTE IMAGINARIO 2 <i>Oscar Ortega</i>	76
REFLEXIÓN	
Ruta en busca de la superación personal <i>Oscar Manrique</i>	78
¿DÓNDE ESTÁN LOS EGRESADOS DE LA FACULTAD?	
I. Entrevistas	80
II. Egresados de la Primera y Segunda promoción	83
ENTORNO	
I. Congresos	85
II. Proyecto de talento humano en salud	85
III. Las batas blancas se unen para construir país	85
GUÍA PARA LOS AUTORES	87

EDITORIAL

PAUL RAINER GIS CASTRO
EDITOR REVISTA "Semilleros *Med*"

El pasado noviembre nos visitó el Dr. Iván Cepeda, egresado de nuestra escuela y uno de los fundadores de la Revista *Med*, quien dictó una charla llamada "**El surgimiento de una nueva ciencia en búsqueda de la biología de la mente humana: Neurociencia, una expedición desde neuronas a sociedades**". Fue muy interesante apreciar no solo como desarrolló el tema de neurociencias y mostró un barniz del repertorio de investigaciones que ha hecho, incluso su experiencia al trabajar junto con el premio Nobel en Medicina y fisiología año 2000, el Dr. Erik Kandel, sino escuchar como fue su proceso para llegar a estar en su posición actual, toda la emoción y sufrimientos que tuvo que pasar, pero que finalmente dieron sus frutos. Nos llenó de historias y anécdotas que enriquecieron y dieron ideas a futuros colegas en quienes sin duda fue sembrada una semilla de inquietud y curiosidad.

Posterior a la charla, el Dr. Cepeda y sus colegas, Dr. Jorge Espinosa, Otorrinolaringólogo; el Dr. Diego Andrés Rodríguez, Cardiólogo, y el Dr. Jairo Zulian, Pediatra Neonatólogo, también egresados de la escuela y fundadores de la Revista *Med*, dieron un recorrido por las nuevas instalaciones de la facultad y se llenaron no sólo de recuerdos sino de emoción y orgullo de ver lo que ha crecido nuestra querida facultad; y en un momento de extrema emoción, sentados en la sala de revistas y libros de reserva de la biblioteca, leyeron con nostalgia las letras que recogían sus ideales de jóvenes estudiantes de pregrado y que se inmortalizaron en la editorial de la primera edición de la Revista *Med*.

Fue muy grato presenciar dicho momento, no hay palabras que lo puedan describir a cabalidad, pero sí inspiración de sobra para continuar con este cometido y sentir la felicidad con la que ahora, una vez más, nos encontramos al sentir la satisfacción de hacer realidad los sueños de una comunidad a la que poco a poco se le suman nuevos miembros.

Es increíble como ya hace un año logramos traer esta ilusión a nuestras manos y hoy continúa siendo una realidad; y que a pesar de la dificultad de cumplir con las sagradas reuniones de cada ocho días, sacrificando la hora del almuerzo de los jueves, y valiéndonos del correo electrónico para llevar a cabo las diferentes tareas; es muy emocionante ver como se demostró que sólo se necesita la intención y la motivación para poder cumplir con las exigencias que demandan la elaboración de la revista, y que un vez más está en las manos de todos, creciendo con nuevas secciones y logrando también ubicar su propio espacio en la página de Internet de la universidad junto a la Revista *Med*, con lo más importante: el sello de calidad de las publicaciones estudiantiles.

Ante toda adversidad y con el afán de continuar con este orgullo de todos, no queda mas que inspiración e ilusión para continuar con esta hija de todos nosotros, Semilleros *Med*, que ha venido creciendo y que consideramos una justa causa y necesidad comprobada con hechos, de que estamos por buen camino y que sin duda alguna seguirá con su objetivo y con la búsqueda de aquellos que sienten la curiosidad de investigar y de trascender con su formación.

Señores estudiantes, Docentes, Doctores, Residentes, o quien lea esta revista, tienen en sus manos el trabajo de unos estudiantes quienes comparten los mismos ideales y creen y sienten la necesidad de escribir, de publicar nuestra labor en las diferentes asignaturas, de investigar, lo cual nos hace sentir supremamente satisfechos de nuestra labor y nos inspira para seguir adelante.

Con orgullo les digo entonces que tienen en sus manos la Revista Semilleros *Med*, la revista de los estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada, nuestra revista.

MALASESIOSIS HUMANA: UNA INFECCIÓN INMUNOPARADÓJICA

JOHANA SÁNCHEZ¹, PAULA SÁNCHEZ¹, CARLOS SARMIENTO¹, FERNANDO SASTRE¹, SEBASTIÁN TORO¹, KAROL TORRES¹, ERWIN VARGAS¹ Y CARMEN MORLÁS^{2*}

Resumen

La malasesiosis es una enfermedad dérmica superficial causada por varias especies del género *Malassezia*, una levadura dimórfica. Algunas de ellas hacen parte de la biota cutánea normal, en especial de las zonas ricas en glándulas sebáceas, dado el carácter lípido-dependiente del hongo.

Aunque existen factores del huésped relacionados con inmunodeficiencias o con enfermedades crónicas que predisponen al desarrollo de infecciones sistémicas por especies de este hongo, se trata de casos excepcionales y aislados. Más frecuentemente, *Malassezia* produce pitiriasis versicolor, foliculitis, dermatitis seborreica y dermatitis atópica, siendo *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa* y *M. pachydermatis*, las especies más involucradas en estas afecciones. De todas ellas, *M. pachydermatis*, la única especie lípido-independiente, es la que más se relaciona con infecciones subyacentes al uso de catéteres centrales, de ventiladores y de alimentación parenteral lipídica. Las características propias del género inducen una inmunidad celular inespecífica y una escasa memoria humoral, llevando a una infección que bien podría llamarse inmunoparadójica, en la que los signos superficiales pueden aparecer y desaparecer en ausencia de tratamiento y en la que el tratamiento tampoco garantiza subsecuentes reapariciones.

Palabras clave: *Malassezia*, levadura, dermatitis atópica, biota normal, pitiriasis versicolor.

Abstract

The Malasseziosis is a superficial skin disease caused by a dimorphic fungus, *Malassezia spp.*, which is part of normal cutaneous biota, mainly in the rich zones in sebaceous glands, since it has a defect in the fatty acid synthesis, which makes lipid-employee. Sometimes factors of the guest, like immunodeficiency, parenteral feeding, central catheter, among others, can prearrange to an infection by the fungus, when pathogenic becoming and participating in diverse diseases such as pityriasis versicolor, folliculitis, seborrheic dermatitis, atopic dermatitis and fungemias. The most frequent species associated to these diseases are *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa* and *M. pachydermatis*, this last one to catheter, ventilator and lipid parenteral feeding, in addition to being the only species nonemployee. These own characteristics of generate are the cause of the cellular unspecific immunity and the little humoral memory, own of each clinical presentation, giving like result a immunoparadoxical answer.

Key words: *Malassezia*, yeasts, atopic dermatitis, *Pityriasis versicolor*

Introducción

El género *Malassezia* es de amplia distribución, abunda principalmente en zonas tropicales y la mayoría de sus especies hacen parte de la flora normal de la piel de los humanos. También hay especies que se aíslan del suelo y del pelaje de vertebrados de sangre caliente como gatos, perros y algunos simios. Para que sus colonizaciones produzcan enfermedad, independiente de la intensidad de los signos y síntomas, se requiere

contar con factores predisponentes, sean estos de tipo individual o de tipo ambiental, siendo los más comunes la susceptibilidad genética, la desnutrición, la humedad del ambiente, las temperaturas cálidas y algunos tipos de inmunodeficiencia. La infección, catalogada en la mayoría de casos como una micosis superficial, también puede comprometer órganos internos, cuando hay deterioro significativo en la salud del infectado (1-3).

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

² Docente de Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

* Correspondencia: carmimorlas@yahoo.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 6405729.

Ocasionalmente, la malasesiosis se puede asociar a vectores mecánicos y también al contacto con animales domésticos que actúan como reservorios. Últimamente los estudios acerca de esta entidad micótica se han dirigido hacia los factores involucrados en la invasión, hacia su relación con el desarrollo de dermatitis atópica, hacia los marcadores genéticos de las diferentes especies y hacia los mecanismos con que logra evadir la respuesta inmune del huésped (1).

Agente etiológico

La clasificación taxonómica de *Malassezia*, basada primordialmente en estudios de su ADN, permite establecer seis especies de comensales del ser humano: *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. restricta* y *M. slooffiae* (1). Las otras cinco especies, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. nana*, *M. yamatoensis* y *M. pachydermatis* no se consideran especies comensales del hombre (2-4), aunque *M. pachydermatis* se ha aislado de infecciones humanas (3-5). La identificación de las especies en los laboratorios se basa en diferentes aspectos, dentro de ellos las características morfológicas (macro y microscópicas), nutricionales (utilización de diferentes *Tweens* como fuente lipídica) y fisiológicas (actividad de la catalasa y de la glucosidasa). A ellos se suman los recientes métodos moleculares, que además de exactos, resultan ser más rápidos (6-7).

El género *Malassezia* es un hongo dimórfico, con membrana nuclear bien definida y un nucleoplasma homogéneo y granular. Su pared celular es gruesa y juega un papel fundamental en los procesos de adherencia del microorganismo. Una característica metabólica importante de este género es la dependencia de los lípidos para la obtención de energía, aunque también fermenta la glucosa y usa la cisteína durante este proceso. En contraste con otros hongos, no requiere ni de vitaminas, ni de oligoelementos (8-9).

Malassezia pertenece a la flora normal de la piel, especialmente en aquellos lugares en los que abundan las glándulas sebáceas como son el cuero cabelludo, la espalda, la cara interna del muslo superior, el oído y el tórax (8). Y si bien el hongo puede formar levaduras y micelios, es la forma de levadura la que se aísla con mayor frecuencia de la piel intacta (10), con una escasa cantidad de hifas (8). A la fecha no se han reportado hallazgos de reproducción sexual y su reproducción asexual se limita a la gemación múltiple (8,11).

Factores de virulencia, antígenos e inmunomodulación

Las diferentes especies de *Malassezia* poseen características propias de su grupo, sin que estén estudiadas en su totalidad. Se sabe, por ejemplo, que la producción de proteínas alergénicas es más característica de *M. restricta*, de *M. globosa* y de *M. sympodiales*, lo que permite entender porque estas especies se aíslan con más frecuencia de pacientes con dermatitis atópica. Dentro de la amplia gama de enzimas se destaca el papel de las *lipasas*, requeridas para el mantenimiento de un pH entre 5,0 y 7,5, que le permite crecer óptimamente en sustratos grasos. También poseen activas *lipo-oxigenasas* involucradas en la destrucción de la membrana de las células dérmicas y que inciden en las alteraciones de la pigmentación cutánea que caracteriza a la tiña versicolor, la más conocida de las afecciones atribuidas a *Malassezia* (8). Está comprobada la producción de *fosfolipasas* que hidrolizan los enlaces éster en los glicerofosfolípidos de la membrana celular, así como la producción de *ácido azelaico*, un inhibidor competitivo de la tirosinquinasa, enzima involucrada en la producción de melanina humana y que se relaciona a su vez con los cambios en la pigmentación, con la inhibición de la proliferación de las células humerales y con la disminución del estallido oxidativo por parte de los neutrófilos (12). La pitiriacitrina, un derivado indólico producido por *M. furfur* y *M. pachydermatis* y que actúa como un potente filtro de rayos ultravioleta, también se ha estudiado como factor involucrado en las manifestaciones dérmicas de la pitiriasis versicolor alba, concluyéndose que en esta afección actúa como factor coadyuvante y que entre estas dos especies hay una estrecha relación (13).

En un estudio molecular realizado con *Malassezia sympodialis* se demostró la presencia de secuencias específicas que codifican para la síntesis de una proteína de estructura similar a una proteína de choque térmico denominada *mala-s 10* y de otra similar a una magnesio superóxido dismutasa (Mn SOD) llamada *mala-s 11*. Se demostró también que las dos son capaces de inhibir el ensamblaje de la IgE sérica y que están involucradas en el componente inmunológico del síndrome de eczema atópico (SDEA) (14).

La complejidad de los antígenos es variable, destacándose varios polisacáridos de alto peso molecular, dentro de ellos el *manano*, cuyo comportamiento antigénico es similar al de otras levaduras, estando involucrado a su vez en los procesos de adherencia. También son

importantes un grupo de polisacáridos llamados *Mal-f 1, 2, 3 y 4* en *Malassezia furfur* (8,15) y *Mal-s 9, 10, 11* en *Malassezia sympodialis* (11,16), los cuales se encuentran en la forma micelial y en la levaduriforme, en contraposición con otros hongos dimórficos en los que el cambio de la forma micelial a la levaduriforme implica la expresión de diferentes antígenos.

En cuanto al patrón de adherencia a catéteres y a ventiladores que promueven o facilitan las infecciones sistémicas, se ha observado que es similar al de las bacterias nosocomiales productoras de biopelícula, en el que se produce un acoplamiento fibrinoso en conjunto con los lípidos (8,17).

Respecto a su interacción con el sistema inmune está demostrada su capacidad de activar la vía alterna del complemento por medio del beta-glucano y la vía clásica, en un mecanismo dependiente de la concentración del hongo y de la viabilidad de las células (8). La fagocitosis por neutrófilos, que en hongos como *Cándida sp.* resulta ser muy efectiva, no tiene los mismo efectos en *Malassezia*, debido posiblemente a la acción de metabolitos como el ácido azelaico (8,12). Sin embargo, si está demostrada la estimulación en la migración de células fagocíticas a los sitios de infección, dependiente de IL-8 y de IL-1.

Experimentos con ratones han demostrado que especies de *Malassezia* pueden sobre regular la acción de células fagocíticas, protegiendo incluso a los animales de posteriores infecciones bacterianas. Pero al mismo tiempo hay ensayos con resultados completamente contrarios, en los que se observa una disminución de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6 y TNF- α , lo que explicaría que

en algunos casos de malasesiosis, un escaso componente inflamatorio proteja al hongo y le permita sobrevivir. Como esta disminución de la inflamación se suprime al eliminar los lípidos de la pared del hongo, se sugiere un efecto inmunomodulador lipido dependiente (8).

En la figura 1 se esquematiza el modelo de inflamación en malasesiosis, en el que es importante destacar, que en términos generales, muchas de sus infecciones tienen un pobre componente inflamatorio.

Epidemiología

Es un hongo cosmopolita de mayor distribución en regiones tropicales, siendo *M. globosa* la especie de mayor prevalencia en los países ubicados al sur de Europa, *M. sympodialis* en Canadá y *M. furfur* en Brasil; estas tres especies son a su vez las más asociadas a la pitiriasis versicolor, la más reconocida de las malasesiosis (5,8). En el caso de *M. pachydermatis*, aislada como comensal de la piel de numerosos vertebrados de sangre caliente y que puede resultar patógena para los humanos, su distribución mucho menor (1,3,4,8,9,20,21).

Revisando la literatura no se encontraron estudios que permitan afirmar cual es la especie predominante en nuestro país, sin embargo hay estudios nacionales en los que se destaca el predominio de *M. globosa*, de *M. furfur* y de *M. restricta*, en algunas formas de la infección y también en pacientes con Sida, grupo en el que predomina la dermatitis seborreica (6). También en Colombia se han establecido polimorfismos genéticos para más de cien aislados, tanto de pacientes sintomáticos como asintomáticos, con el objeto de hallar marcadores que relacionen la especie con el tipo de lesión. Estos aislados

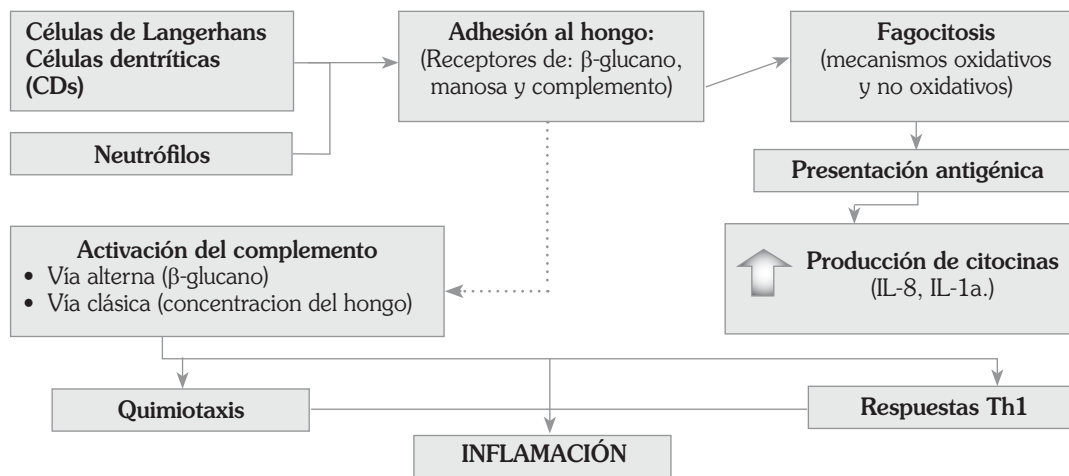


FIGURA 1. Moléculas comprometidas en la inflamación ocasionada por *Malassezia sp.*

colombianos, pertenecientes a *M. furfur*, a *M. globosa*, a *M. restricta*, a *M. slooffiae*, a *M. obtusa* y a *M. sympodialis*, mostraron heterogeneidad genética para las cinco primeras y homogeneidad para la última (6,22).

Entre 1993 y 1995 se realizó en Inglaterra un estudio sobre infecciones por *M. pachydermatis* en una unidad de cuidados intensivos neonatal, encontrándose que había una correlación directa entre los casos y el número de enfermeras que poseían mascotas portadoras del hongo, contagiando posiblemente a los pacientes por un inadecuado lavado de sus manos. Esta posibilidad fue reafirmada posteriormente por Morris *et al*, cuando lograron aislar el hongo en personas que acababan de manipular sus mascotas (3,4,11,23).

En un estudio mejicano del año 2003 se demostró la presencia de *Malassezia* en diferentes dermatosis de la siguiente manera: en casos de psoriasis, predominio de *M. sympodialis* en el 38,2 % de los pacientes, en casos de dermatitis seborreica, predominio de *M. sympodialis*, en un 38,5 % y de *M. slooffiae* en un 34,6%, en pacientes con *pitiriasis versicolor*, predominio de *M. globosa* en un 46,7% y de *M. sympodialis* en un 26,7%. En el mismo estudio se demostró la presencia de dos o más especies de *Malassezia* en aproximadamente la mitad de los casos, siendo la psoriasis la entidad con mayor porcentaje de colonización mixta (*M. sympodialis* y *M. obtusa*). Además, se encontró que *M. restricta* colonizaba un 47,6% de los pacientes sanos, *M. globosa* un 23,6% y que en sólo un 23% de estos pacientes las colonizaciones eran mixtas. No se observó en esta investigación, una relación específica entre las especies y las diferentes dermatosis (21).

En el 2005 se realizó en Venezuela un estudio en una población universitaria sana, encontrándose que *M. furfur* predominaba en el grupo entre 16 y 20 años, contrario a estudios asiáticos y europeos en los que esta especie es inusual en personas asintomáticas. Los autores plantean que son insuficientes los estudios para establecer la especie predominante en ese país, tanto para personas asintomáticas como sintomáticas (7).

Factores de riesgo

Al igual que en todas las micosis, la respuesta celular es la encargada del control de la infección, a pesar de no ser suficiente para erradicar el hongo, pues como ya se ha establecido, *Malassezia* hace parte de la biota normal. Sin embargo, es reconocida la relación directa entre infecciones por *Malassezia* y las alteraciones de

los linfocitos T. A ello se suman otros factores como la susceptibilidad genética, el uso prolongado de antibióticos, la administración de emulsiones lipídicas por vía parenteral y el uso de catéteres y de ventiladores (1,4,8,17).

Teniendo en cuenta que hay estudios en los que se demuestra la presencia de *M. restricta* y *M. globosa* en los nemátodos *Malenchus spp* y *Tyololaimophorus typicus* y en algunas especies de ácaros, se evalúa la posibilidad de que algunos invertebrados actúen como vectores (1,10).

Cuadros clínicos frecuentes

Las especies comensales de *Malassezia*, en su forma de levadura, constituyen el hongo que con mayor frecuencia se asocia a micosis superficiales. *M. pachydermatis*, un patógeno importante para animales, agente etiológico de dermatitis y de otitis externa en una amplia gama de ellos y no considerada comensal, se ha aislado en casos humanos de canalculitis, en heridas infectadas y en infecciones sistémicas de prematuros y recién nacidos (3,4,8,23). De la interacción entre las especies de *Malassezia spp* y la respuesta inmune del huésped se conocen los siguientes cuadros clínicos, como los de mayor frecuencia:

Pitiriasis versicolor

Se trata de una condición de naturaleza crónica con frecuentes recaídas y prurito mínimo, que termina requiriendo de tratamiento. Las lesiones, de tipo descamativo, sean hipopigmentadas o hiperpigmentadas, se generan en cualquier parte del cuerpo, siendo más frecuentes en el tronco superior. Los cambios en la pigmentación obedecen a la filtración de la luz ultravioleta por el crecimiento del hongo, al bloqueo en la transferencia de melanosomas a los queratinocitos y a la inhibición en la producción de melanina por el ácido azelaico o por la lipo-oxigenasa (8). En estudios con *M. globosa* se ha comprobado que la invasión del estrato córneo de la piel requiere de la transformación de la fase levaduriiforme a la micelial y los factores predisponentes incluyen susceptibilidad genética, enfermedades crónicas de base, desnutrición, niveles crecientes de cortisol plasmático y las altas temperatura y humedad del medio ambiente (8,9). En la figura 2 se esquematizan los eventos que suceden en esta forma de malasesiosis.

Respuesta inmune: Para esta entidad los títulos de anticuerpos no se relacionan ni con la actividad de la enfermedad ni con el inóculo del hongo. Generalmente

los pacientes presentan niveles de IgG total y de IgG específica incrementados, a igual que de IgM. El análisis de niveles para las cuatro subclases de la IgG muestra que la IgG₄ puede ser un marcador de exposición crónica a altas concentraciones del hongo, que las IgG₁ e IgG₃ se relacionan con respuesta a los antígenos proteicos de superficie y que la IgG₂ lo hace con los carbohidratos (8,20). También está documentada una disminución en la transformación blástica de linfocitos T, sin que se tenga claro el papel de la respuesta celular en el control de la enfermedad (8).

Infiltrado celular: Se asocia generalmente a inflamación mínima, con un número creciente de linfocitos CD₄ en la lesión, escasas células CD₈ y un aumento en las células de Langerhans que se traduce en una activa presentación antigénica a nivel de la dermis, dependiendo de la cantidad de monocitos o de macrófagos tanto en la epidermis como en la dermis. También se ha observado expresión de HLA-DR en las células de la dermis (8).

Dermatitis seborreica y pitiriasis cápitis

Mientras en la dermatitis seborreica, causada con más frecuencia por *M. sympodialis*, se observa escamamiento e inflamación en áreas del cuerpo ricas en glándulas sebáceas, especialmente en las cejas, el doblez nasolabial, las mejillas, el cuero cabelludo y el tronco superior en la *pitiriasis cápitis*, producida por *M. globosa*, confinada al cuero cabelludo y popularmente conocida como "caspa", no se observa una condición inflamatoria de escamamiento (8).

La incidencia de estas entidades es más alta en pacientes con sida, en los que tiene un curso más marcado y

menos respuesta a la terapia. También se presenta en pacientes con enfermedad de Parkinson, con lesiones espinales, con depresión y concomitante con *pitiriasis versicolor* (8).

Respuesta inmune: En la dermatitis seborreica se ha demostrado que hay aumento en la concentración de IgG, pero no de IgM y que se da una sensibilización a los antígenos del hongo, desarrollándose una hipersensibilidad de tipo I, con aumento en la población de células T. Al estimular células monocíticas de sangre periférica de estos pacientes con antígenos de *Malassezia* se observa una disminución en la producción de IFN- γ y de IL-2 y un incremento de IL-10, lo que sugiere que en estos pacientes no se manifiesta una respuesta Th₁, sino una respuesta Th reguladora. En la *pitiriasis cápitis*, en la que altos niveles de anticuerpos específicos se correlacionan con la extensión de las lesiones, pero no con los cambios en la intensidad de la misma, se observa una respuesta Th₁, con expresión de NK1 y de CD16.

Infiltrado celular: En la lesión se observan linfocitos, macrófagos, monocitos, escasos granulocitos y no hay incremento en las células de Langerhans y tampoco hay expresión de HLA-DR (8).

Foliculitis

Se presenta como pápulas pruriginosas y pústulas, ubicadas generalmente en el tronco y en los brazos. Está asociada a leucemia, a trasplantes de médula ósea o de órganos, a Sida, a enfermedad de Hodgkin, a diabetes y en ocasiones, a embarazo. Es más común en países tropicales, probablemente por el calor y por la humedad que promueven el crecimiento del hongo. Especies de

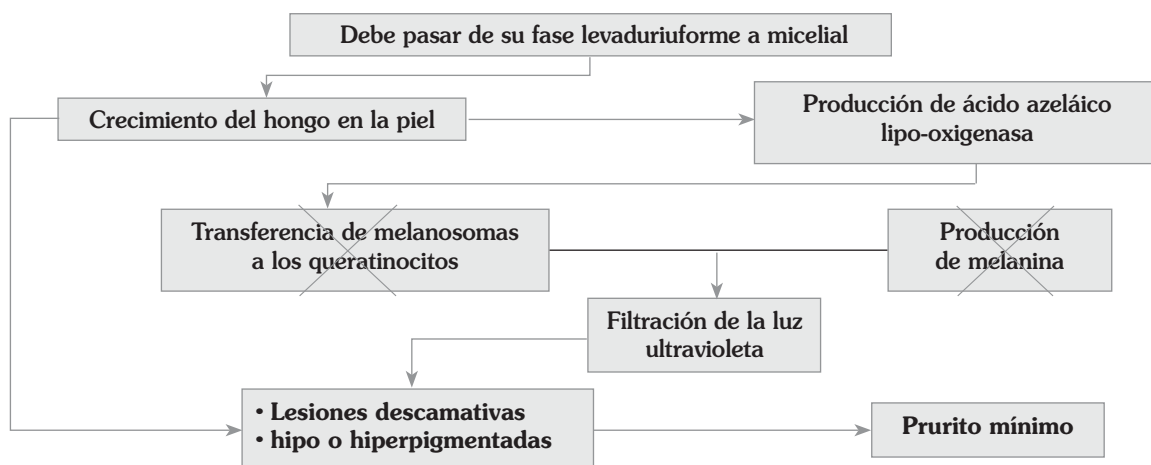


FIGURA 2. Características de la pitiriasis versicolor.

Malassezia también se han aislado de los comedones no inflamados del *acné vulgaris*. En esta condición, la obstrucción folicular es la manifestación primaria, con crecimiento excesivo del hongo como acontecimiento secundario (8).

Respuesta inmune: Los títulos de IgG están aumentados, debido a la producción intrafolicular del antígeno en el estrato córneo. Por el tiempo de evolución del cuadro clínico y por el tipo de células predominante, se descarta que la enfermedad obedezca a hipersensibilidad de tipo I.

Infiltrado celular: En los folículos intactos se observan linfocitos y en los folículos rotos linfocitos, neutrófilos, macrófagos, eosinófilos y células plasmáticas. La asociación de *Malassezia spp.* con acné se relaciona con un aumento en las células NK1 y CD16, indicadores de una reacción irritante (8).

Dermatitis atópica

Llamada también eczema atópico y asociada a susceptibilidad genética, es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y común, causada principalmente por *M. furfur* y *M. sympodialis* (14). Sus síntomas iniciales son exacerbaciones subsecuentes a tensión emocional, a infecciones, a irritantes mecánicos y químicos, a sudoración excesiva y a alérgenos. En esta entidad la función de barrera de la piel se deteriora y el prurito puede resultar intenso, llevando a excoriaciones. Además, los antígenos de otros microorganismos, también presentes en la piel, incrementan el cuadro al reaccionar fuertemente con las células del sistema inmune (14).

Respuesta inmune: Generalmente están elevados los niveles de IgE total, especialmente en la fase más sintomática de la enfermedad. Tanto en la fase aguda como en la crónica se evidencia reactividad de la IgE en presencia de IL-4 y un aumento en los niveles de IL-10 que lleva a la estimulación de las células Th₂ (7) y al desarrollo de hipersensibilidad (8). Dentro de la evolución de la dermatitis atópica se contempla la expresión de genes específicos del huésped, la exposición crónica a alérgenos microbianos y daños de la barrera natural, que se exacerban durante el progreso de la enfermedad y en la que un equilibrio entre las células Th₁ y Th₂ parece ser crítico. En fases agudas predomina una respuesta Th₂, pero al pasar a la cronicidad la respuesta vira hacia un patrón Th₁ (7).

En pacientes con eczema atópico con anticuerpos IgE para *M. sympodialis* también se han detectado niveles

elevados de IgG₄, así ésta no tenga actividad protectora *in vivo* para la reactividad del hongo. Por el contrario, en pacientes negativos para anticuerpos IgE, los niveles de IgG₄ son muy bajos o ausentes, lo que hace suponer que estas dos clases de anticuerpos actúan sinérgicamente (14,16,20).

En un estudio realizado por Buentke *et al.* se sugiere que en el desarrollo de la dermatitis atópica, la activación de las células dendríticas por parte de las células asesinas naturales (NK) juega un papel importante (19). Esta activación se da primordialmente por la expresión de marcadores y por la producción de citoquinas activadoras de inflamación, encontrándose que las células NK inducen la expresión del patrón de maduración del marcador CD83 en las células dendríticas no maduras. Además, la interacción de las células dendríticas y las células NK induce la producción de citoquinas y de quimioquinas que favorecen el estado inflamatorio, como son la IL-6, la IL-8 y el INF- γ . Estos hallazgos ayudan a comprender la fisiopatogenia de la dermatitis atópica relacionada con la presencia de especies de *Malassezia sp.*, en la que el curso agudo es debido a una abrupta polarización hacia Th₂ que gradualmente da paso a Th₁ (8,19,20).

Infiltrado celular: En fases agudas, la epidermis de las lesiones muestra pocos linfocitos T, un predominio de eosinófilos y de macrófagos y un aumento espontáneo de histamina. En las lesiones crónicas se encuentra un infiltrado cutáneo de macrófagos, mastocitos y eosinófilos, además de la expresión creciente del HLA-DR e ICAM-1 (8). En la dermis, se encuentran linfocitos T de memoria perivasculares, con pocos monocitos y macrófagos.

Enfermedades sistémicas

Se trata de fungemias facilitadas por el uso de catéteres o de ventiladores. Se describieron por primera vez en recién nacidos prematuros e inmunosuprimidos que recibían emulsiones de grasa con catéteres venosos centrales, hecho que conducía al depósito de lípidos dentro de la vasculatura pulmonar. En este tipo de pacientes la mortalidad suele ser alta y como ya se ha resaltado, juega un papel importante en su transmisión el personal médico y paramédico portador *M. pachydermatis* (3,23). Si los pacientes tienen más de un factor de riesgo asociado, la fungemia es de una evolución muy rápida (17).

En adultos inmunocomprometidos también se puede presentar fungemia o sepsis, en especial por catéteres

centrales y por nutrición parenteral total, que de por sí facilitan la entrada de varios agentes patógenos formadores de biopelícula. Sin embargo, para las especies de *Malassezia* la adherencia al catéter está dada por el acoplamiento fibroso y por la acción de los lípidos (8,24).

Otras enfermedades

El género *Malassezia* también se ha asociado a una amplia variedad de enfermedades superficiales, incluyendo acné, dacriocistitis, blefaritis seborreica, pustulosis neonatal, papilomatosis confluyente y reticulada, onicomycosis, infección nodular del pelo, y psoriasis. Eventualmente también se la asocia a mastitis, sinusitis, artritis séptica y otitis externa. En los casos de psoriasis se ha observado un aumento en la quimiotaxis de neutrófilos, que se traduce, en los sitios de trauma, en una transformación de la lesión conocida como fenómeno de Koebner (8).

Diagnóstico

Para comprobar si una infección es causada por especies de *Malassezia* se debe tomar un frotis con gasa, o escamas del sitio de la lesión, o recurrir al método de cinta pegante, los cuales se pueden observar inmediatamente al microscopio para visualizar las características morfológicas de las levaduras. Para hacer estudios fisiológicos y fenotípicos orientados a la identificación de especies, se deben realizar cultivos en medio de Sabouraud dextrosa o en Dixol para *Malassezia*, recordando que el hongo no es de fácil crecimiento y que en ocasiones se hace necesario adicionar un suplemento que le proporcione los ácidos grasos de cadena larga que estimulan su desarrollo; de ahí que en varios laboratorios se adicione aceite de oliva (3,23). Al cabo de siete a ocho días de incubación a 32°C se pueden observar colonias de tres a cinco milímetros de diámetro, de consistencia suave y cremosa, brillantes o mates, blancas o amarillas, de superficie lisa o rugosa y de borde continuo o lobulado (22). Al microscopio de luz se observan levaduras globosas, ovoides o cilíndricas y de pared gruesa, la cual, por microscopía electrónica, se observa que está constituida por varias capas. Las células hijas son característicamente de base ancha y se forman por un mecanismo simpodial que deja, en la célula progenitora, una cicatriz en el sitio polar de gemación (21,23). Cuando crecen diferentes tipos de colonia cada una se debe reseñar por separado, para posteriormente realizar las pruebas específicas que determinen su especie (1).

Recientemente se han implementado métodos moleculares, que aunque más costosos, dan mayor certeza

y son más rápidos, pero aún así, en los sitios en que este recurso es imposible, las características fenotípicas siguen siendo una buena opción para el diagnóstico de estas infecciones (25).

Tratamiento

El tratamiento para la resolución de esta infección depende de la localización y no siempre los resultados son los esperados, teniendo en cuenta la tendencia a las recaídas. Además, hay que considerar la susceptibilidad genética y las condiciones de salud individual de cada paciente. Generalmente se recurre a antifúngicos tópicos, siendo los azoles los de mayor uso, en especial el ketoconazol y el clotrimazol. Estos medicamentos actúan sobre la membrana celular alterando el paso de lanosterol a ergosterol (26).

También se usa la ciclopiroxolamina, un fungistático de amplio espectro y con una buena penetración en estructura queratinizadas como las palmas de las manos y las uñas. Ésta actúa alterando la respiración celular y el transporte de las macromoléculas a través de la membrana celular y tiene también actividad antiinflamatoria, porque inhibe la síntesis de leucotrienos y de prostaglandinas. Se utiliza principalmente en casos de dermatitis seborreica. Las alilaminas, que inhiben la síntesis de ergosterol, se recomiendan para el tratamiento de la pitiriasis versicolor (27). La anfotericina B, un polieno que ataca los esteroides de membrana, también puede usarse en forma tópica.

Conclusiones

La amplia y diferente distribución de las especies de *Malassezia*, su inespecificidad en cuanto al tipo de enfermedad que causan, la capacidad de coexistencia de varias especies entre sí y los varios patrones de respuesta inmune que puede inducir en los infectados hacen que la malasesiosis, sin comprometer gravemente el estado general de los pacientes, requiera de estudios más profundos, que ayuden a comprender ese comportamiento que bien podría llamarse inmunoparadójico al no corresponder al modelo de respuesta inmune planteado para la gran mayoría de hongos.

También se debe resaltar la importancia de crear conciencia entre las personas que tienen o manipulan mascotas, pues cada vez hay más reportes de especies de *Malassezia* que son transmitidas a partir de animales infectados. En este punto es indispensable detenerse en el personal de la salud que labora en instituciones

hospitalarias, pues está demostrado que pueden infectar a pacientes hospitalizados con condiciones de salud muy deterioradas y en quienes el hongo logra diseminarse a órganos internos.

Referencias

1. AJ Kindo; SKC Sophia; J Kalyani; S Anandan. Identification of *Malassezia* species. Indian Journal of Medical Microbiology. 2004; Vol 22 (3): pag 179-181.
2. Hirai, Asuka; Kano, Rui; Makimura, Koichi; Robson, Duarte, Eduardo; Soares; Hamdan, Junia; Lachance, Marc-Andre; Hideyo, Yamaguchi; Hasegawa, Atsuhiko. *Malassezia nana* sp. nov., a novel lipid-dependent yeast species isolated from animals. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2004; Vol 54: pag 623-627.
3. Morris, Daniel O.; O'Shea, Kathleen; Shofe, Frances S.; Rankin, Shelley. *Malassezia pachydermatis* Carriage in Dog Owners. Emerging Infectious Diseases. 2005; Vol 11 (1). www.cdc.gov/eid
4. Midreuil, Fabienne ; Guillot, Jacques; Gueho, Eveline; Renaud, Francois; Mallie, Michele; Bastide, Jean-Marie. Genetic diversity in the yeast species *Malassezia pachydermatis* analysed by multilocus enzyme electrophoresis. International Journal of Systematic Bacteriology. 1999; Vol 49: pag 1287-1294.
5. Carvalho Miranda, Karla; Rodriguez de Araujo, Crystiane; Rodriguez Costa, Carolina; Sena Passos, Xisto; Lisboa Fernandez, Orionalda de Fátima; Rodriguez Silva, Maria do Rosario. Antifungal activities of azole agents against the *Malassezia* species. International Journal of Antimicrobial Agents. 2007; Vol 29: pag 281-284.
6. Rincón S; Celis A; Sopo L; Motta A; Cepero de García MC. *Malassezia* species isolated from patients with dermatologic lesions and normal subjects in Bogotá, Colombia. Biomédica. 2005; Vol 25: pag 189-195.
7. Rodríguez Valero S; Mesa L; Gonzalez-Morán E; Delmonte M; Robertiz S; Valero A. Caracterización fenotípica de especies de *Malassezia* en piel sana de población estudiantil universitaria. Investigación Clínica. 2005; Vol 46 (4): pag 329-335.
8. Ashbee H. Ruth; E. Glyn; V. Evans. Immunology of Diseases Associated with *Malassezia* Species. Clinical Microbiology Reviews. 2002: pag 21-57.
9. Sosa, María de los Angeles; Mangiaterra, Magdalena; Giusiano, Gustavo; Bustillo, Soledad. Especies de *Malassezia* productoras de infecciones sistémicas y superficiales. Comunicaciones científicas y tecnológicas. 2004.
10. Renker, Carsten; Alpei, Jorn; Buscot, Francois; Soil nematodes associated with the mammal pathogenic fungal genus *Malassezia* (Basidiomycota: Ustilaginomycetes) in Central European forests. Biol Fertil Soils 2003; Vol 37: pag 70-72.
11. David M., Gabriel M., Kopecka M. Unusual ultrastructural characteristics of the yeast *Malassezia pachydermatis*. Scripta Medica (BRNO). 2003; Vol 76 (3): pag 173-186.
12. Cafarchia, C.; Otranto, D. Association between Phospholipase Production by *Malassezia pachydermatis* and Skin Lesions. Journal of clinical microbiology, 2004: pag 4868-4869.
13. Gambichler T.; Krämer HJ.; Boms S.; Skrygan M.; Tomi NS.; Altmeyer P.; Mayser P. Quantification of ultraviolet protective effects of pityriacitrin in humans. Arch Dermatol Res. 2007. Vol 299(10): pag 517-520
14. Andersson, Anna; Rasool, Omid; Schmidt, Margit; Kodzius, Rimantas; Fluckiger, Sabine; Zargari, Arezou; et al. Cloning, expression and characterization of two new IgE-binding proteins from the yeast *Malassezia sympodialis* with sequence similarities to heat shock proteins and manganese superoxide dismutase. Eur. J. Biochem. 2004; Vol 271: pag 1885-1894.
15. Rasool, Omid; Zargari, Arezou; Almqvist, Jenny; Eshaghi, Hojjat; Whitley, Paul; Scheynius, Annika. Cloning, characterization and expression of complete coding sequences of three IgE binding *Malassezia furfur* allergens, Mal f 7, Mal f 8 and Mal f 9. Eur. J. Biochem. 2000; Vol 267: pag 4355-4361.
16. Johansson, Catharina; Tengvall, Maria; Lindera Rob C; Aalberse; Scheynius, Annika. Elevated Levels of IgG and IgG4 to *Malassezia* Allergens in Atopic Eczema Patients with IgE Reactivity to *Malassezia*. 2004. Research at CLB
17. *Malassezia furfur* fungaemia in a ventilator-dependent patient without known risk factors. HKMJ. 2002; Vol 8 (3).
18. Regueiro Gonzales; López Larrea. Inmunología, Biología y Patología del sistema inmune. 3era ed. Madrid-España. Editorial Médica Panamericana; 2002.
19. E. Buentke; M. D'Amato; A. Scheynius. *Malassezia* Enhances Natural Killer Cell-Induced Dendritic Cell Maturation. # 2003 Blackwell Publishing Ltd. Scandinavian. Journal of Immunology; Vol 59: pag 511-516
20. Hromada; Posivak; Posivakova; Sasakova; Dulenova; Ilromadovi; et al. *Malasseziosis* and Immunity. Folia Veterinaria, 2005; Vol 49 (3): pag S37-S39.
21. Hernández Hernández, Francisca; Méndez Tovar, Luis Javier; Mora, Elva Bazán; Arévalo López, Alfredo; Valera Bermejo, Adriana; López Martínez, Rubén. Especies de *Malassezia* asociadas a diversas dermatosis y a piel sana en población mexicana. Rev Iberoam Micol. 2003; Vol 20: pag 141-144.
22. Celis Adriana M.; Cepero de García, María Caridad. Polimorfismos genéticos de aislamientos del género *Malassezia* obtenidos en Colombia de pacientes con lesión dermatológica y sin ella. Biomédica. 2005; Vol 25(4): pag 481-87
23. Chang, Juan; Miller, Hilary; Watkins, Nancy; J. Arduino, Atthew; Ashford, David; Midgley, et al. An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nurse associated with colonization of health care workers pet dogs. Downloaded from www.nejm.org on April 28, 2007.
24. Schleman, Kimberly Anne; Tullis, Gene; Blum; Raymond. Intracardias mass complicating *Malassezia furfur* fungemia. Downloaded from chest journals. 2007
25. Canteros CE; Rivas MC; Lee W; Perrotta D; Bosco-Borgeat ME; Davel G. Concordance between phenotypical features and PCR-REA for the identification of *Malassezia* spp. Rev Iberoam Micol. 2007; Vol 24(4): pag 278-282.
26. Lozano, J. Dermatocosis. 2006; Vol 25 (7).
27. Ketoconazol Sandoz, ficha técnica. Abril 2004.

TERAPIA GÉNICA EN HUMANOS: POSIBLE OPCIÓN TERAPEUTICA PARA LA OSTEOARTRITIS

JORGE A. DAZA C.^{1*}, SEBASTIÁN TORO L.¹, JOSÉ MIKÁN V.²

Resumen

La osteoartritis (OA) es una enfermedad en la cual se presenta degeneración del cartílago articular en áreas particulares y donde el componente genético juega un papel fundamental. Los principales genes implicados incluyen el de la interleuquina-1, el de matrillin 3, el del receptor de IL-4, el de la metaloproteínasa ADAM12 y el de asporina. Se ha encontrado que el papel de matrillin 3, una proteína no colágena en el cartílago articular, es muy importante y que mutaciones en este gen se correlacionan con el desarrollo de la enfermedad. También se ha descubierto que algunas citoquinas, principalmente la IL-1 y el TNF (factor de necrosis tumoral), afectan directamente la degeneración del cartílago articular, aunque parece ser necesaria la realización de estudios que relacionen matrillin 3 con estas citoquinas, con el fin de evaluar posibles alternativas de terapia molecular que ayuden a disminuir la severidad en los síntomas y a beneficiar a los pacientes que sufren de esta enfermedad. La revisión realizada sobre la genética de la OA permite visualizar el desarrollo de nuevos tratamientos a nivel molecular.

Palabras clave: osteoartritis, matrillin 3, interleuquina-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

Abstract

The osteoarthritis is a common disease characterised by the degeneration of the cartilage of synovial joints, in which the genetic component plays a key role. The main implicated genes include interleukin 1 gene (IL1), the matrillin 3 gene, the IL-4 receptor alpha-chain gene (IL4R), the metalloproteinase gene ADAM12, and the asporin gene. The role of matrillin 3, a non collagenous synovial protein, seems to be quite important since mutations on this gene have been correlated with the development of the disease. Cytokines, mainly IL-1 y el TNF seems to have direct effect on the degradation of the synovium and cartilage; however, more studies are needed in order to correlate matrillin 3 and these cytokines and to evaluate possible new molecular alternatives that helps on the symptoms severity diminution and benefit patients suffering from this disease.

Key words: osteoarthritis, matrillin 3, interleukine-1, tumor necrosis factor alpha (TNF- α)

Introducción

La osteoartritis (OA) es una enfermedad que se caracteriza por la degeneración del cartílago articular. Durante los pasados diez años se han realizado estudios con gemelos idénticos para analizar el componente genético de la enfermedad, encontrándose que este componente juega un papel fundamental y que hay una transmisión del carácter de manera no mendeliana. En la actualidad se esta trabajando en las asociaciones de caracteres y la susceptibilidad a la enfermedad, siendo este un periodo fructífero respecto de los resultados de los análisis genéticos. Hay evidencia de que los genes implicados

incluyen el de la interleuquina-1 (IL-1) en 2q11.2-q13, el gen de matrillin 3 (*matn3*) en 2p24.1, el gen del receptor de IL-4 (IL-4R) en 16p12.1, el gen de la metaloproteínasa ADAM12 en 10q26.2 y mas recientemente, el gen de asporina (ASPN) en 9q22.3¹.

Actualmente esta enfermedad carece de un tratamiento completamente efectivo², razón por la cual se realizan investigaciones tendientes a encontrar no solo algún modo de detener sino también de revertir los efectos de esta enfermedad, de manera que se desplace la relación síntesis/destrucción del cartílago para que la

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

² Docente de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

* Correspondencia: jorgedaza87@hotmail.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 6405729.

síntesis sea mucho mayor. Este esfuerzo no ha sido en vano ya que algunos estudios que se encuentran en etapa experimental, muestran resultados bastante favorables. Por ejemplo, se ha estimulado la producción de proteoglicanos por medio de la transferencia de genes de la enzima beta 1,3 glucuronosiltransferasa-1 la cual promueve la reparación del cartílago³. Otro de los esfuerzos en la búsqueda del tratamiento de la OA consiste en el uso de células madre en la regeneración del cartílago⁴.

Osteoartritis y matrillin 3

El cartílago articular esta compuesto por condrocitos y matriz extracelular conformada principalmente por agregano, un proteoglicano que resiste grandes cargas compresivas. Este a su vez, se compone de glucosaminoglicanos unidos a un eje proteico⁵.

Los glucosaminoglicanos son cadenas de polisacáridos no ramificados, compuestos por unidades repetidas de disacáridos. Se denominan glucosaminoglicanos debido a que en dichos disacáridos, uno de los residuos es siempre aminoazúcar, N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina. En la mayoría de los casos se encuentran sulfatados, por lo cual la mayoría de los residuos glucídicos presentan carga negativa⁶.

El cartílago articular esta compuesto también por fibras de colágeno en su mayoría tipo II y proteínas no colágenas de la matriz, tales el matrillin 3 (MATN3) las cuales se encargan de unir tanto los proteoglicanos como las fibras de colágeno⁷.

Recientemente se encontró que MATN3 de humanos comparte 83% de identidad con el del ratón y 61% con el del pollo, hecho que ha facilitado su estudio *in vitro*⁸. La proteína esta compuesta de 486 residuos de aminoácidos, conteniendo un péptido señal (una secuencia de aminoácidos relativamente corta, que conduce a la proteína que la contiene a una determinada localización en la célula)⁹ y dominios homólogos con el factor von Willebrand y con el factor de crecimiento epidérmico (EGF). El gen *matn3* humano se asignó al cromosoma 2 en la región p24-p23¹⁰. Cuando falla este gen, la producción de MATN3 se reduce, dañando la armonía de la matriz extracelular, con lo cual aparecerán los signos y síntomas correspondientes a la OA¹¹.

La OA se caracteriza por un proceso dinámico de destrucción de los tejidos de la articulación, disminución del volumen y desorganización del cartílago articular, hi-

perplasia de la capa sinovial, aumento del espesor de la cápsula y expansión dramática del hueso, especialmente cerca de los bordes de la articulación. De acuerdo a lo reportado en algunos estudios, esta lesión del cartílago se ve favorecida por la acción algunas citoquinas, que de ser inhibidas, podría interrumpirse el desarrollo de la enfermedad¹².

Se han encontrado varias mutaciones dentro de la estructura proteica de la MATN3 y dentro la secuencia de ácidos nucleicos que la codifican. Específicamente, la ausencia de la transición 47928Citosina(C)-Timina(T), que causa un cambio en la secuencia de aminoácidos treonina (T) 303metionina (M)¹³. Una transición consiste en el cambio de un nucleótido por otro de su misma clase es decir purina por purina o pirimidina por pirimidina¹⁴. Además se han encontrado otras mutaciones en MATN3, tales como arginina(R)116triptofano(W) y cisteína(C)299serina(S); estas mutaciones causan que la proteína no pueda ser liberada y se acumule dentro del retículo endoplásmico¹⁵.

Epidemiología

La OA es la forma más común de invalidez musculoesquelética en los países desarrollados. Las manifestaciones clínicas incluyen el dolor y entumecimiento de la articulación que conllevan a menudo a la invalidez y al reemplazo de la articulación. La OA exhibe una predilección clara para las articulaciones específicas; normalmente aparece en la cadera, la rodilla, espina lumbar y cervical, así como en la interfalange distal y los primeros carpometacarpianos y en la interfalange proximal de la mano. Sin embargo, los pacientes con OA pueden tener uno, algunos o todos estos sitios afectados. Según una estimación conservadora, más de 40 millones de personas en los Estados Unidos padecen la enfermedad, siendo el 70% de la población mayor de 65 años de edad.

Citoquinas y osteoartritis

La IL-1 y el TNF, producidos por monocitos y macrófagos como respuesta temprana del sistema inmune, se han visto implicados en respuestas pro inflamatorias, asociándose como importantes mediadores de respuesta a infecciones causadas por microorganismos y en procesos fisiológicos como la artritis¹⁶. Aunque estas citoquinas se unen a distintos receptores en las membranas de las células diana, comparten funciones similares, tales como: estimular la adhesión celular y la producción y liberación de metaloproteinasas de

condrocitos, osteoblastos y fibrocitos, entre otros. Una falla en la regulación de IL-1 y de TNF puede causar una excesiva migración de leucocitos desde la sangre hacia los tejidos provocando su inflamación excesiva y destrucción¹⁷.

La IL-1 y TNF juegan un rol directo en la alteración del metabolismo normal del cartílago y del hueso, ya que inducen la acción de colagenasa en células sinoviales, inhiben la síntesis de proteoglicanos en los condrocitos articulares y estimulan la resorción ósea. En OA, se ha asociado IL-1 con la destrucción del cartílago y TNF con la regulación de la respuesta inflamatoria, por lo cual resulta más efectivo inhibir ambas citoquinas en modelos *in vitro* para la supresión temprana de OA¹⁸. Se ha sugerido que con el aumento de la concentración de glucocorticoides o mediante el uso de receptores antagonistas de la IL-1 y del TNF, se puede neutralizar la acción negativa de estas citoquinas.

Citoquinas y matrilin 3

En la revisión realizada no encontramos reportes de estudios que asocien MATN3 y las citoquinas. Sin embargo, es claro que el daño producido por las citoquinas es general en todo el cartílago, afectando la matriz extracelular en su totalidad y al componente óseo. Por ello se podría intuir que, al daño producido a los proteoglicanos y al colágeno, se le suma el de las proteínas no colágenas, entre las que se encontraría el MATN3. Para probar dicha hipótesis, sería necesario un estudio que correlacione MATN3 con las citoquinas, lo cual daría una mejor descripción de los componentes involucrados en la involución del cartílago durante el desarrollo de la enfermedad.

Sistema de retroacción hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal

Se ha demostrado que la IL-1 aumenta la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por parte del hipotálamo, lo cual favorece la secreción de hormona adrenocorticotropina (ACTH), que a su vez actúa sobre la glándula suprarrenal para estimular la producción del cortisol, el más importante glucocorticoide en el cuerpo. Así mismo, se ha demostrado que un aumento de la concentración de cortisol va a disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, TNF¹⁹. Se puede evidenciar la existencia de un desbalance de este sistema de retroacción, el cual conlleva a un aumento de los niveles de IL-1 y TNF,

evento que precede y se mantiene tras la aparición de la OA³. Los tratamientos paliativos para la OA implican el uso de corticoides con el fin de balancear la excesiva producción de citoquinas, lo cual tiene las consecuencias fisiológicas negativas para el sistema inmune, llevando al paciente a un estado de profunda inmunosupresión, con lo cual finalmente se aumenta la probabilidad de que el paciente pueda contraer otras enfermedades²⁰.

Transferencia génica mediada por adenovirus como tratamiento en modelos animales

Se ha estado desarrollando una técnica en animales, que consiste en la introducción de genes que inducen la expresión de receptores antagonistas de IL-1 y TNF por medio de adenovirus. La función de estos receptores es la de ligar las citoquinas, evitando que se produzcan respuestas intracelulares. Se ha observado que la aplicación de cDNA de receptores antagonistas de ambas citoquinas simultáneamente y directamente sobre la articulación de la rodilla, resulta en un tratamiento efectivo. Tal metodología dio como resultado una disminución de la degradación del cartílago y una disminución de la inflamación sinovial en conejos¹².

Transferencia génica como posible terapia en osteoartritis

Teniendo en cuenta que la introducción directa de cDNAs para los receptores antagónicos de IL-1 y TNF ha sido exitosa en conejos y que dada la similitud de las proteínas de matriz como MATN3 en múrdos y en humanos, pensamos que sería pertinente realizar un estudio sobre la actividad de IL-1 y TNF sobre MATN3 en un modelo *in vitro* en ratones, cultivando condrocitos y evaluando el efecto de las citoquinas sobre la expresión de MATN3 con el uso de marcadores moleculares. Este estudio daría luces sobre la relación de las citoquinas con la proteína estructural. También se podría replicar el experimento construyendo un vector que codifique los antagonistas para IL-1 y TNF o se podría utilizar el vector existente con el cual se transforme el cultivo de células. Con este modelo se podría obtener evidencia sobre el posible uso terapéutico de los antagonistas en el modelo *in vitro*. Finalmente y de acuerdo a los resultados obtenidos en los experimentos anteriores, utilizando ratones en un experimento *in vivo*, se trataría de demostrar la viabilidad de la transferencia génica como terapia de la enfermedad.

Referencias

1. Loughlin, J. The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: current status. *Expert Rev Mol Med.* 2005; 7(9):1-12.
2. Rosemann T, Laux G, Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. *J Orthop Surg.* 2007; 2:12.
3. Venkatesan N, Barre L, Benani A, Netter P, Magdalou J, Fournel-Gigleux S. et al. Stimulation of proteoglycan synthesis by glucuronosyltransferase-I gene delivery: a strategy to promote cartilage repair. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2004; 101(52):18087-18092.
4. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry FP. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(12):3464-3474.
5. Little CB, Meeker CT, Golub SB, Lawlor KE, Farmer PJ, Smith SM. Blocking aggrecanase cleavage in the aggrecan interglobular domain abrogates cartilage erosion and promotes cartilage repair. *J Clin Invest.* 2007; 117(6): 1627-1636.
6. Towheed TE, Anastassiades T. Glucosamine therapy for osteoarthritis: an update. *J Rheumatol.* 2007; 34(9):1787-1790.
7. Karsenty G. An aggrecanase and osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2005; 353(5):522-523
8. Leighton MP, Nundlall S, Starborg T. et al. Decreased chondrocyte proliferation and dysregulated apoptosis in the cartilage growth plate are key features of a murine model of epiphyseal dysplasia caused by a matn3 mutation. *Hum Mol Genet.* 2007; 16(14):1728-1741.
9. Cooper, G, Hausman, R. *La Célula.* 3 ed. Madrid, España: Marban; 2006.
10. She X, Jiang Z, Clark RA, Liu G, Cheng Z., Et al. Shotgun sequence assembly and recent segmental duplications within the human genome. *Nature.* 2004; 431(7011):915-916.
11. Belluoccio, D.; Schenker, T.; Baici, A.; Trueb, B. Characterization of human matrilin-3 (MATN3). *Genomics.* 1998; 53:391-394.
12. Wang hau-jun, yu chang-long, kishi hiroyuki, motoki kasumi, mao ze-bin, muraguchi atsushi. Suppression of experimental osteoarthritis by adenovirus mediated double gene transfer. *Chinese Medical Journal.* 2006; 119:1365-1373.
13. Stefán Einar Stefánsson, Helgi Jónsson, Thorvaldur Ingvarsson, Ileana Manolescu, Hjörtur H. Jónsson, Guðbjörg Ólafsdóttir, et al. Genomewide Scan for Hand Osteoarthritis: A Novel Mutation in Matrilin-3. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(6):1448-1459.
14. Ogimoto A, Okubo M, Okayama H, Shin YS, Endo Y, Ebara T. et al. A Japanese Patient With Cardiomyopathy Caused by a Novel Mutation R285X in the AGL Gene. *Circ J.* 2007; 71(10):1653-1656.
15. Otten, C.; Wagener, R.; Paulsson, M.; Zaucke, F. Matrilin-3 mutations that cause chondrodysplasias interfere with protein trafficking while a mutation associated with hand osteoarthritis does not. *J. Med. Genet.* 2005; 42:774-779
16. Paradowska A, Maliski W, Grzybowska-Kowalczyk A, L cki J. The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2007
17. Arend w. Cytokines in Rheumatoid Arthritis, B. *Rheumatic diseases.* 2001; 51(7)
18. Lianxu C, Hongti J, Changlong Y. NF-kappaBp65-specific siRNA inhibits expression of genes of COX-2, NOS-2 and MMP-9 in rat IL-1 beta-induced and TNF-alpha-induced chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 4:367-376
19. Guyton, A, Hall, J. *Tratado de fisiología médica.* 10 ed. Mississipi: Editorial McGraw Hill; 2001
20. Mohamed Y Rady, Daniel J Johnson, Bhavesh Patel, Joel Larson, and Richard Helmers Corticosteroids influence the mortality and morbidity of acute critical illness. *Crit Care.* 2006; 10(4): R101.

IMPRONTA: SÍNDROME DE PRADER WILLI

ANGÉLICA V. FLETCHER P.¹, EDNA J. FLETCHER P.¹, ORLANDO CHAPARRO ²

Resumen

La impronta genética es una forma de regulación génica que determina la expresión de algunos genes y que surgió en algún punto de la escala evolutiva de acuerdo con diferentes hipótesis, siendo una de las más importantes el conflicto genético. Este fenómeno de impronta sirve tanto para distinción, así como para el silenciamiento de alelos paréntales, sin implicar cambios permanentes en la secuencia del ADN en genes específicos. Estos genes con impronta son susceptibles a cambios por diferentes mecanismos, lo que se traduce en una expresión génica diferenciada que determina un fenotipo diferente como en el Síndrome de Prader-Willi. Esta entidad se produce por modificaciones en la región 15q11-13 del cromosoma 15. La siguiente revisión pretende instruir al lector sobre las bases genéticas de dicha patología, así como las características clínicas, diagnósticas y de tratamiento más relevantes descritas hasta el momento.

Palabras clave: Síndrome de Prader Willi, impronta genética.

Abstract

Genomic imprinting is a form of regulation that determines the expression of certain genes and was developed at some point in the scale of evolution as stated by different hypothesis, being the genetic conflict one of the most important. This imprinting phenomenon serves for both, distinction and silencing of parental alleles, without permanent changes in specific DNA gene sequences. The imprinted genes are susceptible of changes by different mechanisms which results in a different genetic expression determining a different phenotype as in the Prader Willi Syndrome. This entity is due to modifications in the 15 chromosome, region 15q11-13. The present review pretends to instruct the reader in the comprehension of the genetic bases of this pathology, as well as the most relevant issues described upon the main clinical characteristics, diagnosis and treatment.

Key words: Prader Willi Syndrome, genomic imprinting.

Introducción

Si bien el Síndrome de Prader Willi es una entidad poco común en nuestro medio, es importante conocer su existencia y las características principales de este desorden neurogenético, ya que al enfrentarse a un paciente con este tipo de alteraciones existe un amplio espectro de patologías de las cuales debe ser diferenciado, y por ello el médico debe tener un alto índice de sospecha para poder así diagnosticar esta enfermedad. Es fundamental que el diagnóstico sea temprano debido a que su pronóstico y el manejo preventivo de

ciertas condiciones fisiopatológicas que desencadenan alteraciones metabólicas y cuya evolución puede ser contrarrestada, determinan en gran medida la tasa de supervivencia y la adecuada calidad de vida. En este artículo de revisión se intenta describir no solo los aspectos más relevantes de la enfermedad como tal, su diagnóstico y tratamiento, sino también dar a conocer al lector las bases genéticas de este síndrome y su relación con el fenómeno de impronta genética. Esta última a su vez se encuentra ligada a un conflicto genético que se describirá brevemente ya que es un tema poco conocido pero muy interesante.

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

² Docente de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia. Docente Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

* Correspondencia: Angélica Viviana Fletcher. flet09@gmail.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 6405729.

Impronta

La reproducción sexual en animales asegura que cada individuo herede normalmente un sistema de genes de cada padre. Los descendientes viables que tienen solamente genes maternos y ninguno del padre pueden ser producidos a través de la reproducción partenogénica en plantas y en la mayoría de los grupos animales. Sin embargo, una excepción notable a esto son los mamíferos, en los cuales los padres siguen siendo una necesidad; esto debido al fenómeno de *impronta genética* (genomic imprinting) que es una forma de regulación génica que determina la expresión de algunos genes para que contribuyan o no a un fenotipo determinado. De esta manera, la impronta surgió durante algún momento evolutivo, siendo un fenómeno relativamente reciente, visto solamente en mamíferos y no en otros metazoarios, que según investigaciones, han determinado que debió haber aparecido antes del ancestro común de marsupiales y mamíferos placentarios (1).

¿Por qué fue seleccionada la impronta? Conflicto genético
 Cuando surge la reproducción sexual, se establece inmediatamente una contribución indispensable de los genes paternos para la procreación. De esta manera el objetivo de cada individuo, sea macho o hembra es dejar sus genes en la población para que sigan siendo expresados, lo que se realiza a través de la descendencia y para lo cual es imprescindible ser el más fuerte aprovechando la mayor cantidad de recursos posibles para mantenerse vivo frente a las condiciones adversas del ambiente.

Bajo este principio se desarrollan los conflictos genéticos. El primero de ellos surge entre genoma materno y paterno. Los genes derivados del padre intentan extraer la mayor cantidad de recursos de la madre para así garantizar que su descendencia obtenga más recursos que otra con padres diferentes y aumente sus posibilidades de supervivencia, mientras que los genes maternos intentan distribuir equitativamente todos los recursos para su descendencia. Como resultado de este conflicto se deduce que los potenciadores del crecimiento que actúan en el desarrollo temprano serán matérnamente inactivados, mientras que los inhibidores del crecimiento serán patérnamente inactivados. Como ejemplo de ello, tanto en humanos como en ratones el Insulin-like growth factor II (*Igf-2*) potencia el crecimiento en la mayoría de los tejidos que muestran una impronta materna, es decir solo la copia del padre está activa. Por otra parte, el receptor de *Igf-2* (*Igf2-r*) es un inhibidor del crecimiento que en los ratones solamente se expresa matérnamente.

De esta manera, los potenciadores del crecimiento en los mamíferos tienen por lo general una impronta materna y los inhibidores del crecimiento poseen una impronta paterna (Figura 1)(2).

Existe una segunda forma de conflicto genético; conflicto madre–descendencia, que consiste en que todos los hijos estarán mejor en cuanto más recursos obtengan de su madre, pero ella puede mejorar su éxito reproductivo reteniendo un poco de esos recursos para embarazos futuros. Así, particularmente en los mamíferos, una madre puede tener problemas al dar a luz si los hijos son demasiado grandes y esto alteraría su éxito reproductivo futuro y por ende su oportunidad de dejar sus genes en la población. Por último se da un conflicto genético entre los hermanos, consistiendo en el interés de cada hermano por obtener la mayor parte de los recursos a expensas de los otros para asegurar su propia supervivencia (2).

Por medio de esta teoría de conflictos genéticos, teoría llamada “*kinship*” se explica en parte que el mecanismo de impronta allí sido seleccionado para así intentar silenciar la expresión de genes que podrían no ser beneficiosos según el interés propio. Sin embargo existen otras teorías que sustentan por qué surgió dicho fenómeno. Una de ellas es la hipótesis “*Ovarian time bomb*” (Bomba de tiempo ovárica) descrita por Varmuza y Mann, la cual sustenta que la impronta surgió en mamíferos para prevenir el desarrollo espontáneo de huevos no fertilizados y también la enfermedad trofoblástica. Otras teorías descritas son “*la selección sexo específica ligada a X*” y “*la selección del antagonista sexual*” que no han sido tan bien documentadas como las anteriores (1,3).

Por lo tanto, en los mamíferos, los genomas de ambos padres son generalmente necesarios para lograr una descendencia viable y cambiar la expresión de genes con impronta puede hacer la contribución del padre imprescindible (4).

Es así, y asociado al conflicto genético, como en los embriones que contienen solamente los cromosomas derivados de la hembra, los tejidos extraembrionarios que se requieren para soportar el crecimiento embrionario se desarrollan pobremente, y el embrión muere pronto después de que se ha implantado en el útero. Por el contrario, el desarrollo de los embriones que contienen solamente los cromosomas paternos es retardado, pero los tejidos extraembrionarios se desarrollan comparativamente bien; ejemplo de ello es una patología

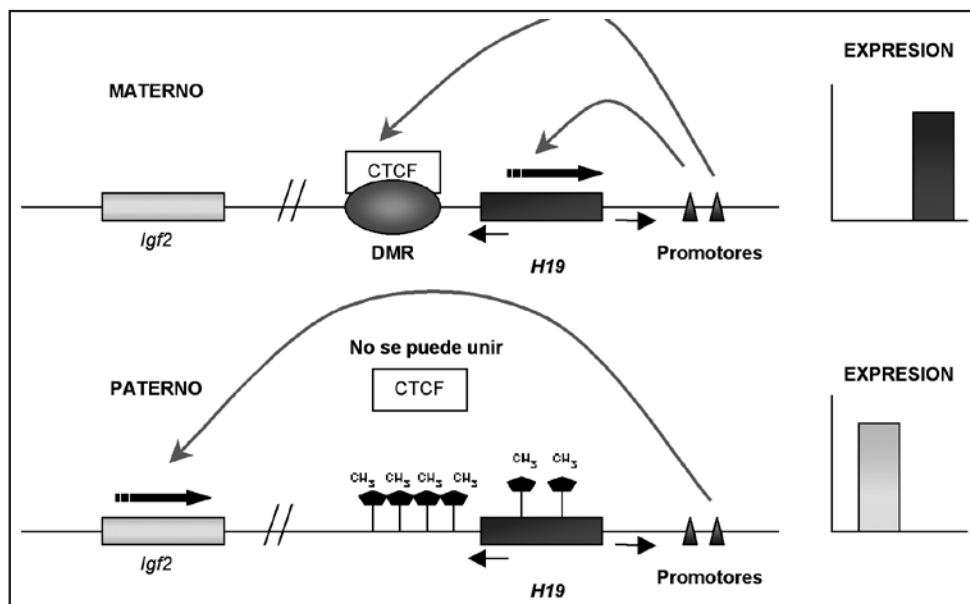


FIGURA 1. Ilustración esquemática del dominio con impronta diferencial *Igf2/H19* en dos cromosomas parentales. Se esquematiza la regulación génica a través de la metilación.

Los genes *H19* e *Igf2* son genes que se encuentran en un mismo cromosoma del ratón y presentan improntas opuestas en los embriones normales, así el gen *H19* se expresa maternamente y el gen *Igf2* se expresa paternamente.

En el alelo materno, la región diferencialmente metilada (DMR) bloquea el acceso de los promotores al *Igf2* puesto que se localiza corriente arriba del gen *H19* y de los promotores. De esta manera, debido a dicha disposición y a la interacción entre el CTCF y el DMR no metilado el gen *H19* es expresado finalmente. En contraste, en el alelo paterno el CTCF no se puede unir al DMR pues este se encuentra metilado y así la actividad bloqueadora sobre los promotores se pierde y éstos inducen la expresión de *Igf2* a través de una extensa distancia. En este caso el gen *H19* se encuentra silenciado debido a que presenta metilación. DMR - Región diferencialmente metilada. CTCF - Factor nuclear en dedo de zinc.

Modificado de Loebe D.A, Tam P. Mice without a father. *Genomic imprinting. Nature.* 2004; Vol 428: pag 809-811 y Munshi A, Duvvuri S. *Genomic Imprinting —The Story of the Other Half and the Conflicts of Silencing. Journal of Genetics and Genomics.* 2007; Vol 34(2): pag 93-103.

ginecológica llamada la mola hidatiforme completa en donde solo existe tejido trofoblástico.

Esto indica que las copias paternas de algunos genes son más importantes para el desarrollo de los tejidos extraembrionarios y que las copias maternas de otros genes son esenciales para el desarrollo fetal. La explicación más probable es que los genomas maternos y paternos no son exactamente equivalentes, y están dotados con diversas improntas que permiten la expresión diferenciada de genes en el embrión. En otras palabras, la impronta marca las dos copias de cada gen heredadas de la madre o del padre que posteriormente son modificadas químicamente (modificaciones epigenéticas) para ser heredadas a través de las divisiones celulares, pero sin implicar cambios permanentes en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) (4,5).

En su forma típica la impronta es la no expresión, en al menos algunos tejidos y por algún tiempo durante el

desarrollo, de genes derivados materna o patérnamente, denominados genes con impronta, los cuales no están distribuidos aleatoriamente a través del genoma, sino que se concentran en grupos de grandes dominios. Así, cerca del 0,1%-1% de todos los genes mamíferos tienen impronta y hasta el momento se han identificado aproximadamente 80 genes en ratones y seres humanos.

El control molecular de la impronta requiere una modificación epigenética del ADN en el genoma haploide, conduciendo a la expresión hemigota en el embrión diploide, donde la marca inicial que distingue los dos alelos parentales se origina en los gametos cuando los dos alelos siguen estando separados (2,6-8).

La mayoría de los genes con impronta, tanto en el ratón como en el humano se encuentran extensamente agrupados. Cada gen o región muestra varias presentaciones, incluyendo expresión monoalélica, metilación diferencial del ADN y replicación asincrónica del ADN de los alelos

paternos y maternos. Las regiones del genoma con impronta incluyen típicamente dominios cromosómicos grandes de un millón de pares de bases o más, y pueden implicar la regulación coordinada de varios genes. La regulación de la expresión implica varias regiones del ADN, que actúan como potenciadores, promotores y silenciadores de la expresión de los genes (4,9).

Consecuentemente la impronta es un proceso desarrollado en múltiples etapas: a) El cromosoma se debe marcar en su origen parental durante la gametogénesis o en el cigoto; b) La marca de origen parental debe mantenerse estable mientras que las células se dividen y se diferencian; c) La marca debe ser reconocida por la maquinaria transcripcional para dar lugar a la expresión monoalélica; d) En las células germinales la marca se debe borrar y reiniciar. Así una falla en cualquiera de estos pasos daría lugar a una pérdida de la impronta (6).

La transcripción de los genes con impronta representa una situación clara en la cual los mecanismos epigenéticos restringen o promueven la expresión génica. Por lo tanto los genes con impronta son susceptibles no solamente a alteraciones genéticas de sí mismos, sino que también pueden verse afectados por las interrupciones en los programas epigenéticos que los controlan y regulan, manifestándose de esta manera con diferentes fenotipos.

Vale la pena destacar que los genes con impronta contribuyen al desarrollo del lenguaje y otros comportamientos incluyendo la preferencia por el alcohol, la esquizofrenia y el desorden afectivo bipolar en los seres humanos. Por consiguiente, los genes con impronta se asocian a menudo a enfermedades, incluyendo los desórdenes que afectan el crecimiento, el desarrollo, y el comportamiento de la persona. Se ha descrito que la interrupción en la expresión monoalélica de los genes con impronta puede ser la mutación más común asociada al cáncer (6).

Metilación

La metilación del ADN es una forma importante de regulación génica que contribuye en el proceso de impronta. En la metilación, los grupos metilos se unen covalentemente a los residuos de citosina, frecuentemente organizados en islas de CpG. Este fenómeno epigenético no resulta en cambios permanentes del ADN, sino más bien en alteraciones en la estructura del mismo que conllevan a la expresión génica monoalélica uniparental (7,10).

Las etapas de desarrollo previas a la formación del blastocito son de particular importancia en la impronta,

donde el ADN de los oocitos tiende a ser hipometilado mientras que el ADN de los espermatozoos tiende a ser hipermetilado. Durante la preimplantación el nivel total de metilación disminuye y más de la mitad de la metilación presente en los cromosomas parentales es removida del ADN en la etapa de mórula, dando lugar a un genoma predominantemente sin metilación por lo menos hasta la etapa de blastulación. A esto le sigue una onda de metilación de novo, conduciendo a un aumento total en el nivel de la metilación del genoma hasta que el embrión se implanta, para desarrollarse y diferenciarse. Por ende, en los genes con impronta las secuencias CpG metiladas, derivadas del gameto están presentes durante la preimplantación (señal de impronta primario) y deben ser, por lo tanto, reconocidas y protegidas de la demetilación global y generalizada que toma lugar en esta etapa (10).

La función de la metilación es pues alterar los patrones de transcripción, ya que puede bloquear la expresión directa o indirectamente. El bloqueo directo se realiza al interferir con la unión de los complejos transcripcionales (Figura 1) y el indirecto al reclutar los factores que inducen represión a las estructuras de la cromatina. La metilación CpG del ADN es una excelente impronta genética, con base en dos características de la enzima ADN metiltransferasa I (DNMT1); la DNMT1 está asociada con la horquilla de replicación de ADN y además muestra una fuerte preferencia por los sustratos de ADN hemimetilados. Así, dado que la replicación del ADN es semiconservativa, estas dos características indican que una vez se realiza la metilación, el ADN tenderá a permanecer en este estado para así proveer un mecanismo que permita el mantenimiento estable de una impronta durante la división y la diferenciación celular.

A partir de esto, se han identificado diferencias en la metilación CpG en casi todos los genes con impronta que se han estudiado (10). Sin embargo, solamente en tres genes: H19, Igf2-r y "el polipéptido ribonuclear pequeño N" (SNRPN) la metilación es un criterio estricto para la impronta, estando presente en los gametos y manteniéndose durante el desarrollo. De esta manera los organismos que carecen de actividad enzimática de la metiltransferasa pueden mantener estables los estados de activación y de represión de los genes y por tanto la metilación del ADN no es necesariamente crucial en la impronta genética (6,11).

Los estudios genéticos han demostrado que la metilación de secuencias específicas de promotores causa su silenciamiento a largo plazo. La posición del nucleótido

es decisiva para la inactivación por metilación, pero no puede ser predicha y debe ser experimentalmente determinada para cada promotor. Las investigaciones indican que aunque la metilación del ADN desempeña un papel importante, su efecto directo sobre la transcripción variará de locus a locus. Puede tanto reprimir como activar la expresión génica. Así, la célula puede utilizar la impronta por metilación como señal positiva o negativa, conllevando a cambios monoalélicos. Entendiendo estos mecanismos de regulación génica, se comprende en parte la base molecular de las enfermedades asociadas en los locus con impronta (6,10-12).

Acetilación

La expresión diferencial de genes se puede asociar con las diferencias en la organización de la cromatina (estructura dinámica, con interacciones iónicas entre las histonas y la cadena de ADN). Las histonas se pueden modificar covalentemente por diversos mecanismos que regulan la interacción ADN-Histona y funcionan de una manera combinada para crear un código que sea reconocido por los complejos que remodelan la cromatina (13,14).

La acetilación es una de las modificaciones mejor estudiadas y consiste en que los grupos acetilo son transferidos desde el acetil-CoA al nucleosoma por las histonas acetiltransferasas. Esta modificación ocurre en el extremo amino de la lisina, neutralizando su carga positiva y da lugar a una estructura nucleosómica más relajada con el efecto final de facilitar la transcripción localizada, ya que el ADN se hace más accesible a la maquinaria transcripcional. El efecto opuesto es llevado a cabo por las histonas deacetilasas, que sirven como reguladoras negativas de la transcripción en una región dada (13).

Por ende, cambios en la estructura de la cromatina, mediados por la acetilación de histonas, implican un equilibrio altamente dinámico entre las actividades de estos dos sistemas de enzimas, puesto que la alteración del equilibrio entre la acetilación y la deacetilación puede dar lugar a una pérdida de regulación transcripcional y esto a su vez interferir con los mecanismos de impronta genética (14).

Síndrome de Prader Willi

La causa del Síndrome de Prader Willi (SPW) es un defecto genético que fue descrito por los doctores Prader, Labhart y Willi, en 1956. Posteriormente, se observó que la presencia de pequeñas deleciones en el

brazo largo del cromosoma 15 causaba el SPW. Butler y Palmer (1983) determinaron que la deleción se localizaba en el cromosoma 15 procedente del padre. Mas tarde, Nicholls (1989), al analizar la región 15q11-13 mediante técnicas moleculares, pudo observar que algunos pacientes presentaban sólo regiones del cromosoma 15 procedentes de la madre y ninguna del padre, a lo que le llamó disomía uniparental materna.

Paralelamente a estos estudios, se observó que una enfermedad clínicamente distinta, el Síndrome de Angelman (AS), presentaba las mismas alteraciones moleculares y más adelante se lograría hacer la distinción de las bases genéticas de este síndrome con respecto al SPW. Los hechos citados condujeron a relacionar la impronta con estos síndromes (15).

Genética

El SPW es un desorden neurogenético esporádico con una prevalencia estimada de 1 de cada 10,000 – 16,000 nacidos vivos. Representa el síndrome de obesidad genética más comúnmente diagnosticado. Se sabe que las características anormales que presentan los individuos que padecen el síndrome involucran al cromosoma 15, sin embargo los genes específicos aun siguen siendo estudiados (15).

Se ha identificado una región genética de gran interés, crítica del SPW, donde algunos de los genes candidatos que son expresados solamente en el alelo materno son, citados en orden desde el centrómero hacia el telómero: ZNF127, NDN, SNRPN (codifica para el polipéptido envuelto en el splicing del ácido ribonucleico - ARN) y el IPW. Otros transcritos de interés son PAR-1, PAR-5, PWRN1 (prader-willi region non-protein-coding RNA 1) y C15orf2, los cuales han sido identificados junto con los genes anteriores y que contribuyen al desarrollo del SPW (16).

Se ha postulado que los genes primarios del SPW tienen funciones reguladoras del ARN lo que se ha evidenciado por estudios realizados en ratones y sugiere que múltiples vías genéticas resultan de esta manera secundariamente afectadas (17). De hecho, el SPW puede ser considerado un síndrome de genes contiguos en donde un número de loci cercanos contribuyen al fenotipo clínico y donde muy seguramente el síndrome resulta de la pérdida de la función de al menos dos de estos genes o genes adicionales. El "Centro de Impronta" (IC - Imprinting Center) es un dominio de varias kilobases de longitud (2Mb) que contiene un

grupo de genes que se expresan paternamente, ricos en dinucleotidos CpG y que tienen metilación en uno de los dos alelos parentales. Este IC es regulado por modificaciones epigenéticas (7, 18-20).

El IC (compartido para ambas entidades; PWS/AS), se encuentra en el cromosoma 15 humano, región 15q11q13 y en el cromosoma 7 CD1 del ratón, que se suprime o se altera en el SPW. Las aberraciones genéticas en este dominio dan lugar a SPW y AS; SPW como resultado de los defectos moleculares en el silenciamiento de los genes paternos, mientras AS debido a los defectos moleculares que causan una pérdida de expresión de genes en la copia materna de este dominio (18).

Regulación del IC

El IC abarca dos regiones reguladoras importantes para mantener la impronta; la primera de ellas la región con las deleciones superpuestas más cortas para el SPW (PWS-SRO) situado alrededor del promotor de SNRPN y definida por las series de familias de SPW en donde las microdeleciones se observan en el alelo paterno y comprenden alrededor de 4,3kb. La otra región corresponde a la región con las deleciones superpuestas más cortas para el AS (AS-SRO) localizado 35Kb corriente arriba. El AS-SRO es sensible a la DNasa I y es empaquetado con la histona acetilada H4 y la histona metilada H3, solamente en el alelo materno. Esta última adquiere su marca epigenética diferencial antes que el PWS-SRO, probablemente durante la gametogénesis, manteniendo la estructura epigenética de la impronta en la división celular a pesar de la ausencia neta de metilación en el ADN embrionario.

Análisis muestran que el AS-SRO es importante aunque no esencial para establecer la metilación de novo y la estructura de la región vecina a ésta; el PWS-SRO durante el desarrollo temprano, desde el cual podría entonces causar el empaquetamiento de la cromatina y prevenir la metilación de la histona H3 en el PWS-SRO. En contraste, el PWS-SRO no tiene ninguna influencia en las características epigenéticas del AS-SRO sugiriendo un programa unidireccional en el cual la impronta estructural en el AS-SRO causa la represión de PWS-SRO en el alelo materno, de tal modo que previene la activación regional de genes en este alelo (18, 21).

Consecuentemente, se alude que el AS-SRO conformacionalmente activo en el alelo materno actúa en cis como represor para causar la metilación de novo del PWS-SRO adyacente y el empaquetamiento de la

cromatina en una estructura cerrada. En contraste, el PWS-SRO en el alelo paterno permanece demetilado. Finalmente, el PWS-SRO abierto en el alelo paterno funciona en cis para aportar la activación estructural y transcripcional sobre el dominio entero PWS/AS. Por lo tanto, se explica porqué las microdeleciones del PWS-SRO causan la represión de genes en el alelo paterno en pacientes con SPW, mientras que la ausencia de impronta primario en pacientes con AS libera la represión impuesta normalmente en el alelo materno (18).

Retomando a la impronta epigenética por metilación, el PWS-IC se encuentra completamente demetilado en los oocitos humanos, y por tanto, la metilación CpG materna específica de esta región debe ocurrir posterior a la fertilización y otras marcas epigenéticas deben constituir la impronta de gametos. Como anteriormente se dijo, en las células somáticas humanas, la histona H3 se encuentra modificada por una metilación, y esta se ubica en Lys-9 de la copia materna del PWS-IC mientras que se encuentra metilada en Lys-4 en la copia paterna.

Se ha propuesto entonces, a la metilación de Lys-9 en el PWS-IC como candidato de la impronta en el gameto para la región PWS/AS en humanos, con metilación CpG del IC y de otras regiones promotoras ocurriendo como una consecuencia de la impronta primaria basada en histonas. La enzima G9a es una metiltransferasa que metila específicamente Lys-9/Lys27 de la histona H3; sin embargo se ha demostrado que deben existir otras enzimas metiladoras de estas regiones ya que los estudios muestran que cuando las células carecen de la actividad de esta enzima se pierde la metilación en un ~30 % comparado con controles positivos para G9a (22).

La región crítica de PWS-SRO corresponde al promotor de la transcripción de SNRPN, con base en cuatro líneas de evidencia. La primera, es que esta región contiene el sitio de iniciación de la transcripción de SNRPN en una isla diferencialmente metilada 5' CpG. Segundo, los estudios de hipersensibilidad con DNasa I indican una abertura de la cromatina específica de origen en esta región, la cual es típica de sitios de unión de factores de transcripción a la secuencia específica de ADN; esto se correlaciona con la transcripción específica paterna del gen SNRPN. Tercero, los análisis de huellas filogenéticas del PWS-SRO del gen SNRPN humano y la región equivalente del ratón *Snrpn* identificó seis elementos conservados, que son al parecer sitios de reconocimiento para factores de transcripción positivos o negativos envueltos en la expresión génica en células somáticas de SNRPN. Debido a que la expresión de SNRPN esta regulada positivamente en el

cerebro postnatal, pueden existir ambos; elementos de silenciamiento en tejidos de no expresión y elementos activadores en tejidos de expresión. Inclusive, una o más de estas secuencias de elementos conservadas pueden estar también involucradas en el proceso de intercambio de impronta durante la gametogenesis (23).

Mecanismos genéticos implicados en el PWS

Cinco mecanismos genéticos de gran importancia se encuentran en relación con el SPW los cuales incluyen deleción de la región proximal del brazo largo del cromosoma 15 derivado del padre, disomía uniparental, mutaciones en los genes con impronta, defectos en la impronta (2 a 5%) y reorganizaciones cromosómicas como translocaciones e inversiones (Tabla 1 y Figura 2) (19,20,24-26).

El bandeamiento cromosómico de alta resolución permitió la inspección de millones de regiones de pares de bases de ADN que reveló que un número substancial de pacientes con SPW tenían una gran deleción en el brazo largo proximal del cromosoma 15, particularmente en las bandas 11-13 (denotada 15q11-13), a lo que se le atribuye aproximadamente el 70-75% de los casos de SPW (15,27). Como se había identificado que deleciones en esta región también producía el AS se realizaron muchas mas investigaciones hasta cuando fue reconocido que en los casos del SPW las deleciones se encontraban solo en el cromosoma 15 originado del padre, contrario al caso del AS, donde las deleciones ocurrían únicamente en el cromosoma derivado de la madre.

Sin embargo, recientemente se han presentado casos especiales en los cuales sorprendentemente existen alteraciones genéticas del AS pero el fenotipo del individuo afectado corresponde al spw, lo que significa un reto diagnóstico pues al parecer este tipo de casos corresponde a un mayor número de los que se creía hasta el momento (28).

Los pacientes con SPW con un defecto en la impronta pueden dividirse en dos clases moleculares: aquellos que poseen una deleción en el IC y aquellos sin una deleción

en el IC aparente. Esta distinción tiene implicaciones genéticas importantes, ya que las familias con una deleción del IC tienen un riesgo del 50% de recurrencia si uno de los padres es portador de la deleción. En el caso del mosaicismo, el riesgo de recurrencia depende de la proporción células mutantes/células germinales normales. Sería esperable que las familias sin una deleción en el IC tuviesen un riesgo de recurrencia más bajo (23).

Si bien, las deleciones corresponden a grandes regiones en un gran porcentaje también pueden comprometer solo pequeñas regiones. Las microdeleciones del IC pueden ser transmitidas silenciosamente por múltiples generaciones, pero cuando el sexo de los individuos transmisores cambia, la mutación bloquea el reinicio apropiado de la impronta específico para la línea germinal del individuo. El impacto de dichas deleciones es entonces el bloqueo del cambio de la impronta materno a paterno en la línea germinal paterna (19,23). El cambio de la impronta involucra un proceso de dos pasos: Un borramiento inicial de todas las improntas anteriores, seguido por un reinicio activo, o un simple intercambio en donde una impronta parental se impone específicamente para el sexo de cada individuo. El IC representa el primer paso en el cambio de la impronta desde que todos los genes con impronta conocidos entre 15q11-13 y los modelos de ratones no intercambian sus metilaciones gaméticas ni somáticas o patrones de expresión a menos que una señal sea recibida del IC. La señal del IC debe ser transmitida bidireccionalmente a cada gen con impronta en la región 15q11-13, que después cambia a su propia impronta (19).

En algunos casos en donde no se encuentra ninguna deleción, el SPW se produce a causa de la no equivalencia en la contribución de los genomas paterno y materno; es decir los pacientes tienen dos copias normales de cromosomas 15 maternos y ninguna contribución paterna, fenómeno al que se le ha llamado disomía uniparental (UPD), presentándose en un 20 a 25% (23,29).

Por otro lado, en ~1% de los pacientes con SPW el síndrome se encuentran asociado con patrones anormales de metilación en los segmentos D15S63 (PW71) que se

TABLA 1. Mecanismos genéticos implicados en SPW

Deleción en el cromosoma 15 paterno	70%
Disomía uniparental del cromosoma 15 materno	25%
Alteración en la impronta genética	4%
Reorganizaciones cromosómicas (Translocaciones, inversiones)	1%

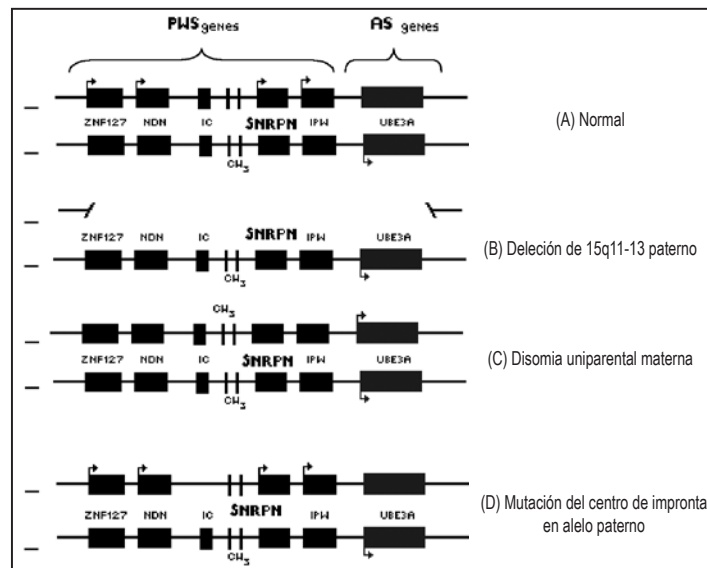


FIGURA 2. Representación esquemática de los mecanismos genéticos involucrados en el Síndrome de Prader Willi. (A) La línea azul clara y la línea roja representan los homólogos paternos y maternos de la región 15q11-13 del cromosoma 15 humano respectivamente. Los genes expresados paternamente involucrados en el SPW se encuentran representados en azul y el gen UBE3A que se expresa maternamente se encuentra representado en rojo. Las flechas denotan actividad funcional. El centro de impronta (IC) se esquematiza en negro. Las modificaciones epigenéticas parentales se representan con las líneas verticales negras y los loci metilados se encuentran marcados con CH3. (B) Perdida de la región 15q11-13 en el cromosoma paterno. (C) Existen dos copias normales de la región crítica para el Prader Willi de origen materno y ninguna copia paterna. (D) El centro de impronta presenta una mutación (representado por la ausencia del mismo en la grafica). En los tres mecanismos los genes críticos en el SPW no son expresados y produce las alteraciones fenotípicas características. Modificado de Experts Review in Molecular Medicine. 2002 Cambridge University Press.

encuentra 100kb corriente arriba de SNRPN, ZNF127 y SNRPN, posiblemente debido al daño de un elemento de control de la impronta (23,29).

Cuadro clínico

Fenotipo

El SPW es un trastorno genético, que se ha caracterizado por retardo mental, retraso neuromotor, dimorfismo; manos y pies pequeños, estatura corta, hipotonía muscular, hipogonadismo y obesidad generalmente mórbida. El fenotipo conductual se define por un patrón característico de alteración de la conducta, que abarca déficit cognitivos, dificultades del aprendizaje y problemas de comportamiento, los cuales aumentan con la edad, tanto en cantidad como en gravedad y afecta a las áreas sociales, familiar, cognitivo-conductual y emocional. No obstante, aunque en general el fenotipo del paciente con SPW es característico también pueden hallarse fenotipos atípicos entre los pacientes lo que dificulta en estos casos el diagnóstico (21).

Disfunción hipotalámica en relación con alteraciones endocrinológicas y metabólicas

Desde que el SPW fue descrito por primera vez, muchos de los rasgos se han atribuido a una probable insuficiencia del hipotálamo, que tiene gran importancia en el control de las llamadas funciones homeostáticas, entre las que cabe destacar el hambre, la sed, los ciclos del sueño y la regulación de la temperatura corporal. (2)

Uno de los ítems que predominan en el síndrome, son los problemas relacionados con la comida tales como la hiperfagia (considerada a su vez una característica obsesivo-compulsiva), búsqueda desesperada de la comida y como consecuencia un alto riesgo para la obesidad (90% de los pacientes). Afortunadamente estos pacientes parecen presentar menos predisposición a alergias de tipo alimentario y atopía, pues no han sido muy descritos en la literatura y de lo contrario el riesgo de anafilaxia en estos pacientes sería alto debido a la misma hiperfagia (24,30,31).

La causa de la hiperfagia aun es desconocida, y no hay ningún tratamiento farmacológico actualmente efectivo. Existe evidencia de que en estos pacientes se presentan respuestas neuronales aberrantes ante un estímulo visual de comida tanto pre como postprandial a nivel de

algunas regiones límbicas y paralímbicas, lo que podría explicar un estímulo central para dicha conducta (32).

Recientemente ha sido reportado que la hormona grelina secretada predominantemente en el fondo y cuerpo gástrico, induce adiposidad porque incrementa la ingesta de comida y disminuye la utilización de grasas, al parecer por efectos a nivel central. Las concentraciones plasmáticas de grelina incrementan normalmente antes de cada comida y disminuyen después de la ingesta de nutrientes, lo que sugiere un papel importante de la misma en la iniciación de una comida y su concentración es directamente proporcional a nivel del apetito. Se ha evidenciado que las concentraciones de la hormona son mayores en individuos obesos en comparación con individuos delgados, pero sorprendentemente son 3 veces más elevadas en individuos con SPW que obesos normales, de manera que se le atribuye a las elevadas concentraciones de grelina ser responsables, al menos en parte, de la hiperfagia y la obesidad en el SPW (24,33).

Los mecanismos implicados en la elevación de la ghrelina circulante en el SPW no están claros. Es interesante el hecho de que el gen de la hormona grelina está localizada en el cromosoma 3, sitio diferente a la disfunción en el cromosoma 15. Se ha planteado que la mayoría de los genes implicados en el síndrome tienen funciones reguladoras, es posible que los genes de el SPW regulen la expresión de otros genes en otros loci, lo que explicaría el fenotipo del SPW (33). Adicionalmente se ha descrito que la insulina modula los niveles de grelina disminuyendo sus concentraciones, aunque aún no está bien dilucidado el mecanismo fisiológico, ni las diferencias que existen al respecto entre pacientes con y sin SPW. Recientemente se ha demostrado que las células gástricas liberadoras de la hormona se encuentran aumentadas de dos a tres veces en los pacientes con el SPW, lo que explicaría los niveles basales elevados de la hormona en esta entidad (34,35).

El índice de masa corporal es en promedio 35,6 Kg/m², estando aumentada la concentración de grasas en el cuerpo; es decir la grasa corporal está presente en un 53%-44% en mujeres y hombres respectivamente. Los comportamientos relacionados con la comida en el SPW pueden llevar a consecuencias médicas serias, incluyendo el espectro de las enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitas tipo 2, alteraciones en el sueño y de carácter respiratorio. Son precisamente estas secuelas las que representan la mayor causa de morbilidad prematura y mortalidad entre los pacientes con SPW (24,36,37).

Otra consecuencia endocrinológica a partir de la disfunción hipotalámica es el hipogonadismo secundario y la baja talla. Esto debido a que la obesidad obstaculiza la secreción de la hormona de crecimiento (GH) llevando a una secreción deficiente de la misma, evidenciado por una respuesta favorable a la terapia con GH en niños y adolescentes. De la misma manera, el síndrome de la deficiencia de GH (GHD) en el adulto implica una densidad mineral reducida del hueso reflejado por patrones de osteopenia y osteoporosis que conllevan a una ocurrencia creciente de fracturas (24,37).

Los pacientes con SPW presentan alteraciones del ciclo sueño-vigilia, somnolencia y sueño diurno excesivo (característica específica de estos pacientes en comparación con niños con otras discapacidades intelectuales que si bien muestran problemas del sueño no muestran dicho patrón específico) (38, 39). Se presentan a su vez apneas del sueño tanto centrales como obstructivas e hipoventilación alveolar relacionada con el sueño (40).

Se han evidenciado también, alteraciones en la secreción de otras hormonas del eje hipotálamo-hipofisario; reducción de las neuronas de secreción de la vasopresina; una disminución en su precursor, relacionándose con polidipsia en estos pacientes y defectos en la regulación de temperatura, dados por hipertermia (41).

Estudios post mortem revelan un número perceptiblemente más bajo de neuronas que secretan oxitocina en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Estas alteraciones aparentes en los niveles de oxitocina también pueden tomar parte en los síntomas obsesivos-compulsivos y en la angustia ante la separación de los padres en los pacientes. Este tipo de observaciones han llevado a sospechar que la impronta genética puede jugar un papel en el desorden obsesivo compulsivo (DOC), y que tal vez la alteración pueda hallarse en relación con algún gen en la región del SPW en el cromosoma 15; esto contribuiría a dar claridad a muchos de estos aspectos relacionados con el DOC (15,30,42).

Alteraciones psiquiátricas y función mental

A pesar de que los síntomas relacionados con la comida son un rasgo característico del desorden, otras manifestaciones psiquiátricas son comunes y pueden llevar a interferencias significativas en el desarrollo del individuo afectado. Los síntomas psiquiátricos característicos pueden incluir rabietas, comportamiento de oposición y terquedad, labilidad emocional y comportamiento obsesivo-compulsivo, tal como hurgarse la piel o el hur-

gado rectal. Presentan síntomas psicóticos tales como confusión, alucinaciones auditivas, comportamiento paranoico, ansiedad y oscilaciones obsesivas de humor precedidas por la inestabilidad afectiva (15,41).

El rango de inteligencia de estos individuos va desde una habilidad promedio a retardo severo, y el coeficiente intelectual (IQ) promedio es de 70, el cual es alto comparado con el retardo mental de otros síndromes. Sin embargo, inclusive individuos altamente funcionales raramente funcionan al nivel de su IQ debido a la interferencia de los problemas relacionados con la comida y otros problemas comportamentales. (43)

Académicamente, leer/decodificar y la comprensión pueden exceder a las aptitudes aritméticas. Los individuos que padecen el SPW muestran una fortaleza relativa en la organización espacio-perceptual y en tareas de procesamiento visual; estas fortalezas pueden relacionarse con la habilidad para los rompecabezas. En contraste, el procesamiento secuencial y las tareas que requieren memoria a corto plazo, incluyendo memoria visual, motora y auditiva son debilidades comunes de los pacientes. El lenguaje se encuentra altamente afectado, teniendo los pacientes con disomía uniparental, mayores aptitudes verbales en contraste con los pacientes con SPW causado por deleciones en los que las capacidades no verbales son superiores al grupo anterior. Por supuesto, no todas las personas con SPW muestran este perfil, y se hacen necesarios los estudios para identificar el rango y el foco de las diferencias en los niveles cognitivos y el perfil como tal de cada individuo (15, 44).

Se ha propuesto que una de las explicaciones en las alteraciones neurocomportamentales en el SPW puede encontrarse en relación directa con la alteración que presentan los receptores del ácido gama-aminobutírico tipo A ($GABA_A$), ya que en el cromosoma 15, específicamente en el segmento afectado en el SPW, se codifican los genes para las subunidades γ_5 , γ_3 y γ_3 del receptor $GABA_A$, que en estos pacientes se encuentran alterados tanto en composición como en su patrón de expresión (45).

Manifestaciones clínicas en relación con la edad SPW en el embarazo y la vida neonatal

No necesariamente todos los embarazos deben mostrar complicaciones. Sin embargo, estos embarazos se caracterizan en su mayoría por pocos movimientos, actividad fetal reducida y polihidramnios (46). Los niños nacen bajos de peso y presentan hipotonía severa transitoria

(siendo este el síntoma más predominante en esta etapa) con pobre control de la cabeza y el cuello, de apariencia letárgica y permanecen dormidos la mayor parte del tiempo (comparados con bebés normales), con un llanto casi imperceptible y exhiben una nutrición pobre causada por la inhabilidad de succionar y tragar. A diferencia de etapas posteriores del desarrollo de estos individuos, los infantes con SPW tienen un tamaño normal de manos y pies y por lo general una estatura apropiada. Algunos niños pueden presentar criptorquidia asociada. Se ha evidenciado que las alteraciones intrauterinas en SPW son más significativas cuando la alteración se debe a disomía uniparental del cromosoma 15 materno en comparación con el mecanismo de deleción, pero en este último son más importantes las alteraciones en el peso del neonato (46).

PWS en la niñez

A los pocos meses de vida, empiezan a hacerse evidentes algunas de las características fenotípicas, entre las cuales se encuentran frente angosta, puente nasal ancho con leve inclinación superior, fisuras palpebrales con forma de almendra, boca hacia abajo con labio superior delgado y pies y manos estrechos (desproporcionalmente pequeños para el tamaño del infante). Estas alteraciones craneo faciales ubica a estos individuos en un grupo de alto riesgo de apnea obstructiva del sueño (38). Además, el crecimiento empieza a desacelerar durante los primeros meses de vida, lo que se traduce en individuos de baja estatura. Alrededor de los seis meses de edad, la alimentación mejora notablemente, hasta que los infantes alcanzan un año de edad, donde la alimentación saludable progresa a una alimentación desordenada y presentan consumo de objetos no comestibles. Con alguna frecuencia puede verse obesidad en estos niños desde lactantes mayores sin una correlación tan clara con el alto consumo calórico (27).

Entre uno y dos años de edad, la hipotonía severa de la infancia temprana se resuelve. Se puede presentar despigmentación y albinismo dependiendo de los antecedentes familiares. Hay una obsesión severa por hurgarse la piel produciendo cicatrices. En la práctica clínica, los problemas más comunes que detectan los familiares son la capacidad intelectual del niño y los problemas de conducta. Desde la neuropsicología, los fenotipos que frecuentemente se encuentran en la infancia son rabieta, molestarse con facilidad, terquedad y ser en ocasiones extremadamente extrovertido. En el ámbito académico hay problemas del lenguaje, memoria, función conceptual, atención y funciona-

miento visual-constructivo, que se reflejan en un bajo rendimiento académico detectado en los centros educativos; los más comunes son los problemas perceptivos, los problemas de atención y de memoria. Como consecuencia de lo anterior, muestran dificultades para mantener y establecer relaciones amistosas con otros niños de su edad (43).

PWS en la adolescencia

Hay interacción social pobre, hurtos de comida, muestran obsesión/perseverancia, agresividad e impulsividad en el 100% de los casos (2, 37). En el intervalo de edades comprendido entre 11 y 16 años, las quejas más frecuentes de las familias son problemas de conducta y problemas sociales, cuya complejidad y frecuencia es mayor que la que presentan en la infancia. La comunicación es una actividad difícil porque no se produce con la espontaneidad, flexibilidad, y fluidez con la que surge en otras personas haciéndolos incapaces de iniciar conversaciones; sorprendentemente, esta capacidad no se ve afectada cuando el tema de conversación hace referencia a la “comida” (43).

PWS en el adulto

En la mayoría de los casos, al llegar a la edad adulta, los problemas tanto físicos como mentales (comportamentales y psiquiátricos) persisten y/o se acentúan, siendo esta edad la más vulnerable para el desarrollo de los mismos (47). Se presenta inequívocamente estatura menor a la de adultos normales y es en esta etapa donde se hacen más videntes las alteraciones endocrinológicas y metabólicas ya mencionadas cuya incidencia se encuentra en directa relación con el grado de obesidad (37). Continúan las actitudes obsesivo-compulsivas y todos los pacientes presentan algún tipo de alteración psiquiátrica, al igual que problemas en la adaptación social. En esta edad surgen los problemas emocionales y los padres se quejan de que ven a sus hijos tristes e infelices, pues conforme pasa el tiempo, dejan de preocuparse por el IQ y dicha preocupación se sustituye por este tipo de problemas, así como por los problemas de comportamiento y de salud (43).

Diagnóstico

El síndrome de Prader Willi puede ser diagnosticado en muchos casos en el periodo neonatal, aunque otras veces el síndrome se hace evidente mucho tiempo después. Inclusive, existen casos en los que el síndrome es sospechado solamente hasta la adolescencia o la adultez

en individuos que solo presentan leve retardo mental, obesidad y dificultades comportamentales. El diagnóstico clínico del SPW se hace con base al consenso de unos criterios ampliamente aceptados. El sistema hace distinción entre signos y síntomas mayores y menores (15,24,29).

Uno de los acercamientos más tempranos para identificar las deleciones en el SPW fueron hechas utilizando análisis de citogenética de alta resolución, que se basan en la detección de los cromosomas en metafase, seguido por tinción y visualización de la preparación bajo un microscopio de luz. Las deleciones lo suficientemente grandes para poder ser vistas por este medio, cuentan por aproximadamente 50 a 60% de los casos del SPW. En una minoría significativa de los casos, las deleciones son demasiado pequeñas para ser visualizadas por este método. En estas circunstancias, sondas de ADN se encuentran disponibles para buscar 15q11-13. Las sondas con secuencias de nucleótidos complementarias a las encontradas en la región de el SPW, incluyendo SNRPN, pueden ser visualizadas por medio de marcadores fluorescentes, una técnica llamada hibridación in situ (FISH- Fluorescent in situ Hybridization), así como por análisis de microsatélites (15,29,48).

A pesar de la mayor resolución que brinda FISH, este acercamiento no puede identificar casos de disomía uniparental. Para resolver este problema, varias técnicas alternativas se encuentran disponibles. La técnica de “Restriction Fragment Length Polymorphisms” se encuentra disponible para rastrear el origen de los padres y distinguir entre dos cromosomas normales en una sospecha de un paciente con disomía uniparental. Para realizar este procedimiento es necesaria una muestra de sangre tanto del paciente como de ambos padres. Una técnica alternativa más reciente se basa en la utilización de enzimas de restricción que cortan el ADN en diferentes partes dependiendo del grado de metilación de la región. La técnica requiere una muestra de sangre solo del paciente y permite detectar las disomias uniparentales por su alta sensibilidad, además de ser capaz de identificar la mayor parte de los casos de deleciones (11,12).

En los casos en los que hay una deleción en el IC, un diagnóstico prenatal puede realizarse con base en los análisis de la metilación. El test D15S63 puede ser utilizado para este propósito, porque este locus se encuentra hipometilado en los tejidos extraembrionarios. En contraste, la impronta de la metilación de SNRPN es heredada a partir de los gametos y mantenida tanto

en el linaje de los tejidos embrionarios como en los extraembrionarios. Sin embargo este tipo de métodos estándar para la detección de metilación solo indica la presencia o ausencia de la misma, sin indicar las proporciones de metilación en los diferentes alelos (12). Recientemente pruebas moleculares rápidas, simples y precisas han sido desarrolladas para detectar dichas diferencias en los patrones de metilación de alelos (específicamente en el locus SNRPN) que son de gran importancia clínica: Southern blot, PCR con ADN tratado con bisulfuro, “methylation-specific-PCR” (MS-PCR) y “methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification” (MS-MLPA) (11).

Es así como el uso de todas estas herramientas para determinar las anomalías genéticas asociadas al SPW hace que el diagnóstico de dicha entidad pueda realizarse de una forma efectiva y relativamente rápida.

Tratamiento

Manejo farmacológico

El tratamiento con la GH incrementa dramáticamente la altura y la velocidad de crecimiento en un periodo relativamente corto. Este manejo conlleva no solo al crecimiento lineal sino también a cambios discretos y notorios en los hábitos corporales, con una distribución de la grasa corporal más uniforme, mayor tono muscular y una estructura ósea facial más fuerte y sólida. La GH se administra subcutáneamente, 1.5mg/día, 6 de los 7 días de la semana. La GH parece tener otros beneficios significativos tales como efecto lipolítico; mejora el perfil lipídico disminuyendo triglicéridos, colesterol – LDL y aumentando el HDL, contribuyendo de esta manera a la disminución del riesgo cardiovascular (36,49). Por lo anterior, permite a ciertos pacientes incrementar moderadamente la ingesta calórica diaria sin incurrir substancialmente en un aumento de peso, mientras que se mitigan algunas de las dificultades asociadas con el mantenimiento de dietas altamente estrictas. Por el cambio morfológico que se evidencia con esta terapia, se disminuye también la incidencia de apnea del sueño, además de que la GH *per se* puede llevar a una mejoría de la ventilación aumentando la respuesta a la hipercapnia. Sin embargo algunos estudios han evidenciado que la GH al aumentar la tasa metabólica basal aumenta también los requerimientos de oxígeno y los pacientes con una función respiratoria alterada no logran compensar la nueva carga ventilatoria y pueden presentar falla respiratoria por lo que el abordaje con la GH debe ser cuidadoso (15,38,50,51).

El tratamiento farmacológico para las alteraciones conductuales-afectivas ha sido también considerado. El metilfenidato es un fármaco psicoestimulante, mas conocido por la marca comercial Ritalin, que ha sido implementado para tratar los síntomas de distractibilidad y falta de atención, así como el sueño excesivo que se presenta durante todo el día. Se puede administrar 10mg de metilfenidato vía oral al día. Un segundo intento terapéutico puede ser con bajas dosis del inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (SSRI) que trata la ansiedad y la depresión. Los pacientes mejoran marcadamente en el ámbito de la repetición, agresión y síntomas afectivos. Una observación frecuente ha sido que las dosis esperadas para el peso corporal parecen ser pobremente toleradas en el SPW. Varios pacientes han mostrado exacerbación de conductas agresivas, repetitivas y compulsivas durante la iniciación o el aumento de la dosis. Otro problema es el impacto que estos medicamentos pueden tener en los patrones de alimentación o la ganancia de peso. La fluvoxamina (25mg/día) es bien tolerada y aminora la separación y la ansiedad social, mejorando el estado de ánimo. Para la labilidad del estado de ánimo también se puede utilizar valproato 375mg/día. (15,24)

Aunque se han utilizado los agentes antiepilépticos, antagonistas de los narcóticos, y benzodiazepinas para el comportamiento impulsivo en los pacientes con retardo mental, no se encuentra bien documentados para la terapia en los casos del SPW. Clínicamente, los antiepilépticos son ampliamente utilizados y son una alternativa para el tratamiento refractario de los pacientes, pero deben ser reservados como agentes de segunda línea debido a su potencial de efectos secundarios indeseables, incluyendo aumento de peso (15).

Manejo no farmacológico

Los esfuerzos por restringir la ingesta de comida por medio de un cuidadoso plan dietario (control de las porciones y conteo de calorías), una supervisión cercana y la limitación del acceso a la comida deben extenderse más allá de la casa, hasta el colegio, el trabajo y todas las instancias de la comunidad. El acaparamiento y el robo del dinero para comprar comida son quejas muy comunes de los pacientes con SPW y es necesaria la vigilancia inclusive en los pacientes que por el contrario tienen un muy buen comportamiento. Los programas de ejercicio regular, también son importantes y deben ser apropiados para el nivel cognitivo y las aptitudes físicas del paciente (15, 50). En algunos pacientes en los que no puede controlarse el peso esta indicada la

cirugía; se han utilizado diferentes tipos (cirugía bariátrica o la diversión biliopancreática) que han mostrado buenos resultados y al parecer limitan las recurrencias de obesidad en estos individuos (52).

Los pacientes con el SPW pueden sentir que no están intentando lo suficiente para controlar sus urgencias o su temperamento, y sus familiares pueden sentir que han fallado porque la obesidad y las rabietas continúan siendo un problema. El clínico puede ayudar a reforzar la idea que no hay necesidad de asignar culpabilidades, puesto que si se logra evitar este tipo de inconvenientes, tanto pacientes como familiares podrán sobrellevar mejor las dificultades que trae consigo esta entidad (15).

Es importante también hacer énfasis en el manejo interdisciplinario; están indicadas las terapias físicas y de rehabilitación que deben ser iniciadas precozmente, idealmente en la niñez para mejorar las habilidades motoras, ya que éstas se ven afectadas por la instauración de la obesidad desde temprana edad y se ha visto que el manejo de la obesidad en la etapa adulta se hace más difícil en estos pacientes comparado con individuos obesos sin SPW (53). También se encuentran indicadas las terapias de lenguaje y en caso que lo requiera manejo por psiquiatría (27).

Conclusiones

El síndrome de Prader Willi se caracteriza por un fenotipo específico, disfunción del eje hipotálamo-hipofisario relacionada con alteraciones endocrinas y metabólicas y alteraciones neurocognitivas, psiquiátricas y comportamentales.

Lo anterior se debe a cinco mecanismos genéticos de gran importancia, los cuales incluyen delección de la región proximal del brazo largo del cromosoma 15 derivado del padre, disomía uniparental, mutaciones en los genes con impronta, defectos en la impronta y reorganizaciones cromosómicas como translocaciones e inversiones. Así este es uno de los desordenes neurogenéticos humanos más descritos que implica la impronta en la región 15q (11-13). Esto ha conllevado al estudio en los genomas maternos y paternos que no son exactamente equivalentes y que son dotados con diversas improntas por medio de cambios epigenéticos como la metilación y la acetilación, los cuales permiten la expresión diferenciada de los genes en el embrión; esto debido a que en la naturaleza existe un conflicto genético. El diagnóstico del síndrome se realiza clínicamente y se confirma mediante pruebas

de laboratorio especializadas que han permitido determinar las bases genéticas de la entidad. El tratamiento esta enfocado a mejorar la calidad de vida de los pacientes por medio de manejo tanto farmacológico como no farmacológico pues una cura para la entidad se encuentra todavía lejos de los alcances de la ciencia actualmente. Aun queda mucho por conocer acerca del SPW, nuevas investigaciones en curso permitirán reconocer con exactitud todos los mecanismos tanto genéticos como fisiopatológicos con los que cursan los afectados por el síndrome, y de esta manera contribuir creando nuevas herramientas para mejorar la calidad de vida de estos individuos.

Referencias

- Hore T.A, Rapkins R. W, Marshall J. A. Construction and evolution of imprinted loci in mammals. *TRENDS in Genetics*. 2007; Vol 23 (9): pag 440-448.
- Spencer H. G, Feldman M. W, Clark A.G. Genetic Conflicts, Multiple Paternity and the Evolution of Genomic Imprinting. *Genetics*. 1998; Vol 148: pag 893-904.
- Munshi A, Duvvuri S. Genomic Imprinting —The Story of the Other Half and the Conflicts of Silencing. *Journal of Genetics and Genomics*. 2007; Vol 34(2): pag 93-103.
- Loebel D.A, Tam P. Mice without a father. *Genomic imprinting*. *Nature*. 2004; Vol 428: pag 809-811.
- Teixeira da Rocha S, Ferguson-Smith A.C. Genomic imprinting. *Current Biology*. 2006; Vol 14 (16): pag R646- R649
- Pfeifer K. Mechanisms of Genomic Imprinting *Am. J. Hum. Genet*. 2000; Vol 67: pag 777-787.
- Delaval K, Fiel R. Epigenetic regulation of mammalian genomic imprinting *Current Opinion in Genetics & Development*. 2004; Vol 14: pag 188-195.
- Schulz R, Menhenniott T. R, Woodfine K, Word A. J, Choi J. D, Oakey R. J. Chromosome-wide identification of novel imprinted genes using microarrays and uniparental disocies. *Nucleic Acids Research*. 2006; Vol 34(12) e88: pag 1-12.
- Engel N. Regulación. Genética y Epigenética del Imprinting De H19/Igf2. *Medicina*. Buenos Aires. 2005; Vol 65 (Supl. li): pag 23-25.
- Hanel M. L, Wewrick R. Establishment And Maintenance Of Dna Methylation Patterns In Mouse Ndn: Implications For Maintenance Of Imprinting In Target Genes Of The Imprinting Center. *Molecular And Cellular Biology*. 2001; Vol 21(7): pag 2384-2392.
- White H. E, Durston V. J, Harvey J. F, Cross N. Quantitative Analysis of *SRNP* Gene Methylation by Pyrosequencing as a Diagnostic Test for Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome. *Clinical Chemistry*. 2006; Vol 52(6): pag 1005-1013.
- Dikowa N, Nygrec A, Schoutenc J. P, Hartmanna C, Kra" merb N, Janssen B, et al. Quantification of the methylation status of the PWS/AS imprinted region: Comparison of two approaches based on bisulfite sequencing and methylation-sensitive MLPA. *Molecular and Cellular Probes*. 2007; Vol 21: pag 208-215.
- Ausio J, Levin D. B, de Amorim G. V, Bakker S, Macleod P. M, Syndromes of disordered chromatin remodeling. *Clin Genet*. 2003; Vol 64: pag 83-95.
- Fulmer-Smentek S. B, Francke U. Association of acetylated histones with paternally expressed genes in Prader Willi deletion region. *Human Molecular Genetics*. 2001; Vol 10(6): pag 645-652.
- Martin A, State M, Koenig K, Schultz R, Dykens E. M, Cassidy S. B, et al. Prader-Willi Syndrome Clinical Case Conference. *Am J Psychiatry*. 1998; Vol 155(9): pag 1265-1273.
- Buiting K, Nazlican H, Galetzka D, Wawrzik M, Gro S, Horsthemke B. C15orf2 and a novel noncoding transcript from the Prader-Willi/Angelman syndrome region show monoallelic expression in fetal brain. *Genomics*. 2007; Vol 89: pag 588-595.

17. Stefana M, Portis T, Longnecker R, Nicosia R. D. A nonimprinted Prader-Willi Syndrome (PWS)-region gene regulates a different chromosomal domain in trans but the imprinted PWS loci do not alter genome-wide mRNA levels. *Genomics* 2005; Vol 85: pag 630-640.
18. Perk J, Makedonski K, Lande L, Cedar H, Razin A, Shemer R. The imprinting mechanism of the Prader-Willi/Angelman regional control center. *The EMBO Journal*. 2002; Vol 21(21): pag 5807-5814.
19. Buiting K, Dittrich B, Gro S, Lich C, Färber C, Buchholz T, et al. Sporadic Imprinting Defects in Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome: Implications for Imprint-Switch Models. *Genetic Counseling, and Prenatal Diagnosis. Am. J. Hum. Genet.* 1998; Vol 63: pag 170-180.
20. Zeschnick M, Schmitz B, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B, Doerfler W. Imprinted segments in the human genome: different DNA methylation patterns in the Prader-Willi/Angelman syndrome region as determined by the genomic sequencing method. *Human Molecular Genetics*. 1997; Vol 6(3): pag 387-395.
21. Camprubi C, Coll M. D, Villatoro S, Gabau E, Kamli A, Martinez M. J. et al. Imprinting center analysis in Prader-Willi and Angelman syndrome patients with typical and atypical phenotypes. *European Journal of Medical Genetics*. 2007; Vol 50: pag 11-20.
22. Xin Z, Tachibana M, Guggiari M, Heard E, Shinkai Y, Wagstaff J. Role Of Histone Methyltransferase G9a In CpG Methylation Of The Prader-Willi Syndrome Imprinting Center. *The Journal Of Biological Chemistry*. 2003; Vol 278(17): pag 14996-15000.
23. Ohta T, Gray T. A, Rogan P. K, Buiting K, Gabriel K. M, Sayito S, et al. Imprinting-Mutation Mechanisms in Prader-Willi Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; Vol 64: pag 397-413.
24. Goldstone A. P. Prader-Willi Syndrome: Advances In Genetics, Pathophysiology And Treatment. *Trends In Endocrinology And Metabolism*. 2004; Vol 15(1): pag 12-20.
25. Varela M. C, Lopes G. M, Koiffmann C. P. Case Report: Prader-Willi syndrome with an unusually large 15q deletion due to an unbalanced translocation t(4;15). *Annales de Génétique*. 2004; Vol 47: pag 267-273.
26. Liehr T, Bruñe E, Gillessen-Kaesbach G, König R, Mrasek K, Eggeling F, et al. Case report: Prader-Willi syndrome with a karyotype 47,XY,+min(15)(pter->q11.1.) and maternal UPD 15—case report plus review of similar cases. *European Journal of Medical Genetics*. 2005; Vol 48: pag 175-181.
27. Bellon-Harn M. L. Clinical management of a child with Prader-Willi Syndrome from maternal uniparental disomy (UPD) genetic inheritance. *Journal of Communication Disorders*. 2005; Vol 38: pag 459-472.
28. De Molfetta G. A, Felix T. M, Riegel M, Ferraz E, Monteiro De Pina J. A Further Case Of A Prader-Willi Syndrome Phenotype In A Patient With Angelman Syndrome Molecular Defect. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002; Vol 60(4): pag 1011-1014.
29. Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Relationship between clinical and genetic diagnosis of Prader-Willi syndrome. *Med Genet.* 2002; Vol 39: pag 926-932.
30. Dimitropoulos A, Blackford J, Walden T, Thompson T. Compulsive behavior in Prader-Willi syndrome: Examining severity in early childhood. *Research in Developmental Disabilities*. 2006; Vol 27: pag 190-202.
31. Becker B. A, Whitman B. Y. First Known Report Of Food Hypersensitivity Or Atopy In A Person With The Prader-Willi Syndrome. *J Allergy Clin Immunol/Abstract*. 2004; Vol S316: pag 1166.
32. Losen L. M, Zarcote J. H, Brooks W. M, Butler M. G, Thompson T. I, Ahluwalia J. S, Et Al. Neural Mechanisms Underlying Hyperphagia In Prader-Willi Syndrome. *Obesity*. 2006; Vol 14(6): pag 1028-1037.
33. Delparigi A, Tsoho M, Heiman M. L, Salbe A. D, Vozarova B, Sell S. M, Et Al. High Circulating Ghrelin: A Potential Cause For Hyperphagia And Obesity In Prader-Willi Syndrome. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; Vol 87(12): pag 5461-5464.
34. Paik K. H, Lee M. K, Jin D. K, Kang H. W, Lee K. H, Kim A. H. Marked Suppression of Ghrelin Concentration by Insulin in Prader-Willi Syndrome. *J Korean Med Sci*. 2007; Vol 22: pag 177-182.
35. Paik K. H, Choe Y. H, Park W. H, Oh Y. H, Kim A. H, Chu S. H, et al. Suppression of Acylated Ghrelin during Oral Glucose Tolerance Test Is Correlated with Whole-Body Insulin Sensitivity in Children with Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; Vol 91(5): pag 1876-1881.
36. Kuo J. Y, Ditchekenian V, Manna T. D, Kuperman H, Damiani D, Setian N. Síndrome de Prader-Willi: Aspectos Metabólicos Asociados ao Tratamento Com Hormônio de Crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; Vol 51(1): pag 92-98.
37. Hoybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thoren M. Metabolic Profile And Body Composition In Adults With Prader-Willi Syndrome And Severe Obesity. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000; Vol 87(8): pag 3590-3597.
38. Nixon G. Sleep-disordered breathing in patients with Prader-Willi syndrome. *Abstracts / Sleep Medicine* 7. 2006; S1-S127.
39. Cotton S, Richdale A. Brief report: Parental descriptions of sleep problems in children with autism, Down syndrome, and Prader-Willi syndrome. *Research in Developmental Disabilities* 2006; Vol 27: pag 151-161.
40. Priano I, Grugni G, Miscio G, Guastamacchia G, Toffolet J, Sartorio A. Original article: Sleep cycling alternating pattern (CAP) expression is associated with hypersomnia and GH secretory pattern in Prader-Willi syndrome. *Sleep Medicine* 2006; Vol 7: pag 627-633.
41. Verhoeven W. M, Tuinier S, Curfs L.M. Prader-Willi syndrome: the psychopathological phenotype in uniparental disomy. *J Med Genet* 2003; Vol 40: pag e112 1-3.
42. Clarke D. J, Boer H, Whittington J, et al. Prader - Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: the first population-based survey. *British Journal of Psychiatry*. 2002; Vol 180: pag 358-362.
43. Raga L. R. Fenotipos Conductuales En El Síndrome De Prader-Willi. *Rev Neurol*. 2003; Vol 36 (Supl 1): pag S153-S157.
44. Staudera J, Boerb H, Geritsa R, Tummersa A, Whittington J, Curfs L. Differences in behavioural phenotype between parental deletion and maternal uniparental disomy in Prader-Willi syndrome: an ERP study. *Clinical Neurophysiology*. 2005; Vol 116: pag 1464-1470.
45. Lucignani G, Panzacchi A, Bosio L, Moresco R. M, Ravasi L, Coppa I, et al. GABAA receptor abnormalities in Prader-Willi syndrome assessed with positron emission tomography and [11C] flumazenil. *NeuroImage*. 2004; Vol 22: pag 22- 28.
46. Dudley O, Muscatelli F. Clinical evidence of intrauterine disturbance in Prader-Willi syndrome, a genetically imprinted neurodevelopmental disorder. *Early Human Development*. 2007; Vol 83: pag 471-478.
47. Hiraiwa R, Maegaki Y, Oka A, Ohno K, Hiraiwa R, et al. Behavioral and psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: A population study in Japan. *Brain & Development*. 2007.
48. Araújo H. V, Torrado M, Barreiro C, Chertkoff L. A combination of five short tandem repeats of chromosome 15 significantly improves the identification of Prader-Willi syndrome etiology in the Argentinean population. *Genetics and Molecular Research*. 2006; Vol 5(2): pag 390-398.
49. Hoybye C, Holding A, Marcus C, Thoren M. Growth hormone induced lipolysis during short- and long-term administration in adult Prader-Willi patients. *Growth Hormone & IGF Research*. 2005; Vol 15: pag 411-415.
50. Hoybye C. Endocrine and metabolic aspects of adult Prader-Willi syndrome with special emphasis on the effect of growth hormone treatment. *Growth Hormone & IGF Research*. 2004; Vol 14: pag 1-15.
51. Wilson S. S, Cotterill A. M, Harris M. A. Arch. Growth hormone and respiratory compromise in Prader-Willi Syndrome. *Dis. Child*. 2006; Vol 91: pag 349-350.
52. Papavramidis S. T, Kotidis E. V, Gamvros O. Prader-Willi syndrome-associated obesity treated by biliopancreatic diversion with duodenal switch. Case report and literature review. *Journal of Pediatric Surgery*. 2006; Vol 41: pag 1153- 1158.
53. Vismara L, Romeo M, Galli M, Montesano A, Baccalario G, Crivellini M. Clinical implications of gait analysis in the rehabilitation of adult patients with "Prader-Willi" Syndrome: a cross-sectional comparative study ("Prader-Willi" Syndrome vs matched obese patients and healthy subjects). *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2007; Vol 4(14): pag 1-7.

ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA: LOS AGENTES BACTERIANOS MÁS FRECUENTES EN COLOMBIA

CLARA S. MARTÍNEZ O.^{1*}, JAVIER A. AMAYA N.¹, IVÁN A. MÉNDEZ R., M.Sc.²

Resumen

Desde el punto de vista epidemiológico la gastroenteritis es la principal causa de morbilidad y mortalidad infecciosa a nivel mundial; es de resaltar, que los estudios de campo apoyados por el laboratorio han permitido descifrar la etiología infecciosa. En Colombia a pesar de los escasos estudios, se reconoce la participación de los rotavirus, *Entamoeba histolytica* y varias bacterias entre las que se identifican *Escherichia coli* enteropatógena, *Salmonella enterica*, *Shigella* spp y *Campylobacter jejuni*. En esta revisión se describen los aspectos generales y específicos que permiten no sólo la caracterización de la etiología bacteriana sino el entendimiento de la fisiopatología de la gastroenteritis aguda, el manejo al individuo afectado y como aspecto complementario el diagnóstico convencional y epidemiológico.

Palabras clave: diarrea, deshidratación, inflamación, patogenicidad

Abstract

The gastroenteritis from a epidemiologist point of view, is the main cause of morbidity and infectious mortality at world-wide level, it is to stand out, good field studies supported by laboratory have allowed to decipher the infectious etiology. In Colombia it is recognized the participation of rotavirus, *Entamoeba histolytica* and several bacteria by limited studies identifying enteropathogenic *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Shigella* spp and *Campylobacter jejuni* in this revision. The general and specific aspects described allow not only the characterization of the bacterial etiology but also the understanding of the physiopathology of the acute gastroenteritis, the treatment to the affected individual and as a complementary aspect the conventional and epidemiological diagnosis.

Key words: diarrhea, dehydration, inflammation, pathogenicity.

Introducción

La enfermedad diarreica o “gastroenteritis aguda” puede ser definida de varias maneras y para tratar de obtener la más completa se integraron algunas de ellas. Entonces se puede definir a la Enfermedad Diarreica Aguda (EDA) como “la expulsión de heces no formadas o anormalmente líquidas con aumento en la frecuencia y con una excreción mayor a 200 g por día, desarrollándose este cuadro en un periodo menor a dos semanas¹⁻³.”

La EDA puede manifestarse desde fiebre hasta infecciones sistémicas. El 90% de los casos son de origen infeccioso y el otro 10% son por medicamentos, sus-

tancias tóxicas y otras. Dentro del 90% puede haber a su vez diferentes etiologías: de origen bacteriano, viral, parasitario y de otros agentes poco comunes^{2,3}.

Epidemiología

En la última década del siglo XX la EDA continúa siendo uno de los problemas de salud pública más serios en los países en desarrollo, porque constituye una de las causas principales de enfermedad y muerte en los niños menores de cinco años (90% de muertes por diarrea, en especial menores de dos años), causando aproximadamente 3,2 millones de muertes al año^{15,16}.

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

² Docente de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

* Correspondencia: Clara Stella Martínez. cleramart@yahoo.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 640 5729.

En Colombia, a pesar de los logros alcanzados en las últimas décadas, la EDA continúa ocupando los primeros lugares de morbilidad y mortalidad en la población menor de cinco años, especialmente en los lugares con menor grado de desarrollo. Estas tasas de morbilidad y mortalidad han mostrado un comportamiento paradójico ya que la tasa de mortalidad en las últimas décadas ha disminuido (de 225 a 31,7 por 100.000 habitantes entre 1981 y 1995), mientras que las tasas de morbilidad han aumentado¹⁶.

Las etiologías que presentan este cuadro clínico son variables; sin embargo, en el contexto epidemiológico las más importantes en Colombia son los rotavirus y la *E. coli* tanto enteropatógena como enterotoxigénica; sin embargo, tenemos otros agentes patógenos como *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp.*, *V. cholerae*, *Salmonella enterica*, los Adenovirus entéricos, entre otros¹⁶.

Diagnóstico

En primera estancia el diagnóstico de EDA se hace por la historia clínica, el grado de deshidratación y los datos epidemiológicos. Uno de los parámetros más importante en el diagnóstico es la observación del grado de deshidratación del paciente para establecer la severidad y así dar un tratamiento adecuado. Para evaluar este aspecto se utilizan criterios como la función cognitiva, el signo de pliegue y el estado de las mucosas^{16,28}.

Otro parámetro importante son los datos epidemiológicos con los cuales podemos clasificar a los pacientes según su edad y el tipo de diarrea (disentérica, secretora o variable), asociando a su vez su presentación con los microorganismos implicados. Aún así, el examen clínico no es exacto en el momento de hacer un diagnóstico específico ya que las características del cuadro clínico dependen de la susceptibilidad de la persona afectada y de las características del microorganismo^{16,28}. En la Tabla 1 están varios ejemplos que sirven de guía para aproximarnos a un diagnóstico.

Las pruebas diagnósticas utilizadas pueden dividirse en dos grupos, el primero integrado por el cuadro hemático, el análisis de electrolitos en sangre, el BUN, los niveles de creatinina en sangre y el coprológico que son útiles para dar un enfoque primario pero no proporcionan datos relevantes en cuanto a la etiología del cuadro clínico. En el segundo grupo se encuentran los cultivos, la endoscopia, la PCR (reacción en cadena la polimerasa), las pruebas serológicas, entre otras que

proporcionan datos más útiles y específicos para el diagnóstico^{8,28,29}.

Tratamiento de las diarreas agudas

Para el manejo de las diarreas agudas el aspecto más importante y en el que primero debe hacerse énfasis es la reposición de líquidos por vía oral; si el paciente no responde es necesario seguir el tratamiento con líquidos intravenosos. La rehidratación oral se hace con la solución recomendada por la OMS que contiene 90 mmol/L de sodio, 20 mmol/L de potasio, 80 mmol/L de cloro, 10 mmol/L de citrato y 110 mmol/L de glucosa. Sin embargo, hay una fórmula popular para la preparación de una solución casera compuesta por seis cucharadas de azúcar y una de sal, más un litro de agua³⁰.

Paralelamente es importante modificar la dieta de los pacientes tratando de disminuir el impacto de la dieta normal en la enfermedad; se puede utilizar la dieta BRAT (del inglés: *bananas, rice, applesauce and toast*): bananas, arroz, compota de manzana y tostadas y se puede acompañar con la prescripción de medicamentos que disminuyan la motilidad intestinal con el fin de aplacar los síntomas del cuadro clínico. El tratamiento de la infección por patógenos entéricos es sintomático, excepto cuando la enfermedad es severa o diseminada^{1,8,28}.

Entre los agentes bacterianos más importantes en Colombia están *Shigella spp.*, *Campylobacter*, *Escherichia coli enteropatógena (EPEC)* y *Salmonella spp* y por tal razón nos vamos a centrar en ellos.

1. *Shigella spp*

Pertenece a la familia Enterobacteriaceae, son bacilos Gram negativos, patógenos intracelulares facultativos, resistente a las sales biliares y en un periodo de 20 horas a los ácidos gástricos del estómago, con un periodo de incubación que suele ser menos de 72 horas. Se han encontrado 40 subespecies divididas en cuatro subgrupos según sus propiedades antigénicas (antígeno O) y metabólicas como lo muestra la Tabla 2. Los miembros de este grupo inducen la producción de moco y sangre que se van a encontrar en las heces como una disentería bacilar, es muy grave en niños menores de cinco años^{4,5}.

La *Shigella* es una bacteria de distribución mundial; en los países desarrollados predomina la especie *S. sonnei* y en los países en vías de desarrollo son más

TABLA 1.

		Tipo de deposición	Agentes etiológicos
Tipo de paciente	Pediátrico	Secretora	Rotavirus, Adenovirus, ECEP, ECET, ECEAgg, <i>Campylobacter</i> .
		Disentérica*	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , ECEH, ECEI, <i>E. histolytica</i>
		Secretora	<i>Vibrio</i> , <i>Salmonella</i> , ECET, <i>Campylobacter</i> .
	Adulto	Disentérica	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i> , ECEH, <i>E. histolytica</i> .
		Variable	Enteropatógenos clásicos más <i>Cryptosporidium</i> , CMV, <i>Isospora</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Mycobacterium</i> spp.
	Inmunosuprimidos	Variable	<i>Salmonella</i> , <i>Listeria</i> , toxina <i>S. aureus</i> , ECEH, ECEP, ECET, rotavirus, calicivirus, <i>Vibrio</i> spp, <i>C. botulinum</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>B. cereus</i>
Brote epidémico	Variable	<i>C. difficile</i> , rotavirus, ECEP	
Perfil epidemiológico	Nosocomial		

* No se define disenteria propiamente como tal, sino como diarrea con sangre. ECEP: Enteropatógena, ECET: Enterotoxigénica, ECEAgg: Enteroagregativa, ECEH: Enterohemorrágica, ECEI: Enteroinvasiva.

TABLA 2.

Denominación	Tipo o serogrupo	Manitol	Ornitina descarboxilasa
<i>S. dysenteriae</i>	A	-	-
<i>S. flexneri</i>	B	+	-
<i>S. boydii</i>	C	+	-
<i>S. sonnei</i>	D	+	+

comunes las infecciones por *S. flexneri* como es el caso de Colombia. El serotipo 1 de *S. dysenteriae* (bacilo de Shiga) tiende a aparecer en epidemias masivas, aunque también es endémico en Asia ^{5,6}.

Epidemiología. Es un patógeno de transmisión exclusiva entre seres humanos, que invade la mucosa intestinal, caracterizada por causar disenteria, siendo también frecuente la diarrea acuosa, sobre todo en lactantes. En países en vías de desarrollo 8% a 13% de los casos de diarrea en niños menores de cinco años atendidos en establecimientos de salud son debidos a *Shigella* spp., siendo las más comunes las infecciones por *S. flexneri* que por *S. sonnei*. En Colombia se han reportado casos de shigelosis en Antioquia, Santander, Bogotá, Cundinamarca, Valle y Guainía. ^{5,6,8,17-19}

Fisiopatología. Entre los factores de virulencia de *Shigella* spp. reportados están una serie de antígenos de invasión (ipa) que van de desde la A hasta la D, los

cuales son secretados en el citoplasma de la célula y se comportan como invasinas que promueven la penetración del microorganismo en las células del epitelio²⁵.

Debido a la dificultad que tienen para pasar la barrera epitelial formada por enterocitos, la bacteria ha modificado un poco la forma de entrada y ha desarrollado un tropismo por las células M, que se encuentran distribuidas entre los enterocitos. En estas células, *Shigella* induce macropinocitosis, después es expulsada hacia la parte basal de la célula M donde es fagocitada, luego lisa el fagosoma y libera al citoplasma por medio del sistema de secreción tipo III un ipa B, la cual se une con la IL-1 beta para activar la caspasa-1, activando así la apoptosis. La liberación de IL-1 estimula la migración celular y el daño epitelial respectivo²⁵. Después de entrar las bacterias a las células epiteliales y que la polimerización de la actina les permiten el movimiento dentro de la célula, empiezan a replicarse y se expanden por las membranas basolaterales²⁵.

Diagnóstico. Clínicamente la shigellosis se puede presentar como una diarrea acuosa o una diarrea hemorrágica, siendo más común la forma hemorrágica; puede presentar tenesmo, anorexia, fiebre, dolor abdominal y una deshidratación leve o moderada. En cuanto al diagnóstico de laboratorio el método más usado es la microscopía de muestras en fresco que muestran polimorfonucleares: a pesar de esto el método diagnóstico definitivo es el aislamiento e identificación del bacilo gram negativo de las deposiciones del paciente, para este fin el método de elección es el cultivo del microorganismo. Las colonias sospechosas de *Shigella* sembradas en Agar *Salmonella-Shigella* son transparentes, translúcidas u opacas y suelen ser lisas y cuando son sembradas en Agar MacConkey son incoloras y transparentes.^{30,31}

El paso a seguir en el diagnóstico es la determinación bioquímica de la misma por medio de pruebas como TSI (Agar Hierro Triple Azúcar) y LIA (Agar Lisina Hierro). Los resultados diagnósticos para *Shigella* son los siguientes: Lactosa (-), Glucosa (+), SH₂ (-) con o sin gas, y en el LIA: descarboxilación de Lisina (-) y SH₂ (-). También debe realizarse la prueba de urea que es negativa para *Shigella spp.* y finalmente se puede hacer la confirmación con un Api 20E. Existen otras pruebas como la PCR, la serotipificación y la búsqueda de integrón 2 que son de poca utilidad clínica.³¹⁻³³

Tratamiento. En el manejo de *Shigella spp.* se debe tener en cuenta dos aspectos importantes: la reposición de líquidos y el tratamiento con antibióticos los cuales se ha demostrado disminuyen la duración de la enfermedad, el riesgo de complicaciones y la muerte. El paciente puede ser clasificado como: grave severo o grave moderado; en el primer caso el tratamiento es hospitalario y en el segundo ambulatorio.^{30,38}

El manejo de las shigellosis con antibióticos se ha convertido en un problema debido a la resistencia del bacilo a los antibióticos de uso común como sulfamidas, estreptomina, cloranfenicol y las tetraciclinas; varias especies de *Shigella* han presentado resistencia a la ampicilina y al trimetoprim-sulfametaxol. Según la OMS los medicamentos de elección ante una infección por *Shigella spp.* son las fluoroquinolonas (ciprofloxacina); sin embargo, en países en desarrollo este medicamento es muy costoso lo que dificulta su uso, por ello se ha encontrado que es posible obtener resultados satisfactorios con la ampicilina y el trimetoprim-sulfametaxol en algunos casos. Es importante hacer énfasis en la rehidratación: se recomienda que por cada episodio diarreico

se realice reposición oral o intravenosa de líquidos y es necesario aclarar que la indicación principal para iniciar reposición intravenosa de líquidos es una deshidratación severa^{1,30,40,41}.

2. Campylobacter

El género *Campylobacter* (significa bastón curvado) comprende un grupo de bacilos gramnegativos, no esporulados, presentan un flagelo no envainado único en uno o los dos extremos y se mueven característicamente en forma rápida a modo de sacacorchos. Casi todas las especies son sensibles al oxígeno, se desarrollan en atmósfera microaerófila (5-10% de oxígeno), crecen a 37°C, tienen una velocidad de crecimiento más lenta que la flora normal, por lo que para su aislamiento a partir de materias fecales se requieren medios de cultivo selectivos que inhiban esta flora^{4,7}. Está vinculado a enfermedades diarreicas en humanos y en animales. Se han identificado alrededor de 20 cepas, entre ellas *C. rectus*, *C. hyointestinalis*, *C. jejuni subsp. Jejuni*, *C. coli*, *C. fetus*, pero las tres que son de particular importancia en las infecciones de humanos son *C. jejuni*, *C. coli*, *C. fetus*. La transmisión persona a persona no es de mucha importancia y se adquiere principalmente por alimentos contaminados⁷.

Desde el punto de vista serológico, el género *Campylobacter* presenta diferentes antígenos termoestables (lipopolisacárido O) y termolábiles (flagelares) que le dan una gran heterogeneidad. Las especies se diferencian por su crecimiento a determinadas temperaturas, la resistencia a diferentes antibióticos y por las reacciones bioquímicas^{5,7}.

En el ser humano, el *C. jejuni* es susceptible al ácido gástrico, puede ser transmitido por alimentos, animales y vía sexual anal-genital-oral. Bajo las condiciones adecuadas, entre el 65% y el 80% de las cepas de *C. jejuni* producen toxinas siendo las dos principales la citotoxina detectada en las células vero y la enterotoxina termolábil que eleva los niveles de AMPc y en combinación con el gangliósido GM1 produce la diarrea secretoria⁵. Se ha descrito que las subunidades de esta enterotoxina son análogas de la toxina LT, subunidad B, de la *E. coli*⁵.

También pueden expresar un inmunógeno denominado flagelina que se ha relacionado como el antígeno clave para la producción de enterotoxina termolábil, con la propiedad de translocación en el proceso de desarrollo del microorganismo en el huésped y con la capacidad de adhesión.⁵

Epidemiología. Como *C. jejuni* es el agente etiológico más común en las enfermedades diarreicas agudas de nuestro país, nos centraremos en él en esta revisión^{5,7}. La campilariasis es una infección hiperendémica en países en vías de desarrollo. Se presenta en grandes proporciones tanto en niños, jóvenes como en adultos; sin embargo estos últimos suelen no presentar síntomas, posiblemente por la aparición de anticuerpos de tipo Ig-G específicos para *Campylobacter* spp los cuales no se encuentran en niños de menor edad²⁰. Es una zoonosis que utiliza como hospederos intermedios a perros, gatos, aves, conejos, entre otros. El inóculo necesario para desatar una infección es de aproximadamente 10^4 .

La infección por *C. jejuni* y *C. coli* son las causas más comunes de gastroenteritis a nivel mundial. El 80-90% de las infecciones causadas por *Campylobacter* son por *C. jejuni*. Para el caso de los humanos que son infectados por *C. jejuni* la vía de transmisión es por alimentos (leche, agua contaminada) y en unos pocos casos por transmisión fecal oral entre personas; en los países desarrollados la transmisión es por el consumo de aves de corral y leche infectada^{1,8,17,20}. La aparición del SIDA y otras condiciones de inmunosupresión, han originado un aumento de la prevalencia de los problemas asociados a la gastroenteritis por este patógeno^{1,8,17}.

A pesar de algunos datos epidemiológicos obtenidos en algunos países similares al nuestro, aun no hay estudios concluyentes acerca de la verdadera prevalencia de las infecciones por *C. jejuni* en el mundo y en nuestro país. El no registro de los casos es una de las causas para no saber la prevalencia real de este microorganismos.

Fisiopatología: La patogénesis de la infección por *Campylobacter jejuni* inicia con la adhesión del flagelo formado por proteínas fla B y fla A. También utiliza otros receptores celulares como el PEB-1, la proteína codF, la proteína MOMP, el LPS jlpA y el polisacárido capsular. La invasión de la célula epitelial por *C. jejuni* es por el tropismo hacia las células de las membranas basolaterales ocasionando alteraciones en alguno de los siguientes: sistema microtubular (MT), los motores microtubulares (dineína) y del sistema celular de microfilamentos (MF), todo esto logrado por el sistema de secreción tipo IV. Las alteraciones ocasionadas por la bacteria hacen que la célula fagocite el microorganismo y además le permita moverse en el citoplasma fácilmente. Es desconocido el mecanismo como se difunden a células adyacentes, pero se almacenan en vacuolas celulares donde se reproducen²⁰.

Otro de los factores de virulencia es la toxina de distensión citoesquelética (CDT) que actúa en diferentes células blanco y de varias formas; sin embargo, la célula más afectada es el enterocito afectando su ADN y hace que se detenga entre la fase G2 y M. La migración paracelular también puede explicar el daño de las uniones intercelulares. El patógeno también aumenta la respuesta inflamatoria²⁰.

Diagnóstico: Al igual que en las gastroenteritis por *Shigella* spp. el examen clínico no es de mucha ayuda; sin embargo, pueden presentarse síntomas como: diarrea, fiebre, dolor abdominal y en algunos casos sangre en las deposiciones. El consumo de aves de corral en los últimos días debe ser un dato que nos lleve a pensar en este diagnóstico³¹.

El diagnóstico de laboratorio se puede hacer a partir de muestras de sangre, de isopados rectales y de las heces. La búsqueda directa por microscopia de contraste de fase y tinción de Gram son las más utilizadas, debido a su sensibilidad (43,5 a 65,5%) y su especificidad (95 a 99,4%). Otras tinciones que se pueden utilizar son la de fucsina básica que tiene una sensibilidad del 94% y la tinción de Cristal violeta de Hucker que es del 80%. A pesar de la eficacia relativa que muestran las tinciones, el método de elección para el diagnóstico de *C. jejuni* es el cultivo. Los medios utilizados para el aislamiento primario son Campy, Skirrow, Preston, Butzler y CCDA los cuales tienen antibióticos. La incubación se hace a 42°C en un ambiente microaerófilo³⁴⁻³⁷.

Las pruebas bioquímicas que proporcionan un diagnóstico etiológico más preciso son las pruebas de catalasa, urea, hidrólisis de hipurato, reducción de nitratos, reducción de selenio, TSI, indol y antibióticos como cefalotina y ácido nalidíxico. El patrón característico de *C. jejuni* es catalasa (+), hidrólisis de hipurato (+), ureasa (-), reducción de nitratos (+), H₂S (-), crecimiento a 42°C y reducción variable de selenio. Además de estas pruebas se han reportado buenos resultados con pruebas nuevas como el estudio de los gases emitidos por las deposiciones de personas infectadas, los cuales se caracterizan por la ausencia de terpenos e hidrocarburos³⁷⁻³⁹.

Tratamiento: La rehidratación, al igual que en todas las diarreas infecciosas, es la indicación primaria en el tratamiento de las campylobacteriosis; por este motivo la mitad de los pacientes que consultan al médico por este tipo de diarrea no necesitan manejo antimicrobiano. Este tratamiento se utiliza en casos de diarrea

sanguinolenta intensa, fiebre alta, persistencia por más de una semana y empeoramiento de los síntomas. El medicamento de elección para el tratamiento es la eritromicina; también se pueden utilizar macrólidos, fluoroquinolonas, tetraciclina y furazolidona. En contraste con la terapia para *Shigella spp.*, los antiperistálticos no están recomendados pues se asocian con prolongación de los síntomas y con aumento de la incidencia del megacolon tóxico^{1,6,8}.

3. *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC)

La *Escherichia coli* (*E. coli*) pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, es un bacilo gram negativo y posee un antígeno común enterobacteriano. El principal antígeno de la pared celular es el lipopolisacárido (LPS) termoestable que está formado por tres componentes: el polisacárido somático O más externo, una región central polisacárida compartida por todas las enterobacterias (antígeno común enterobacteriano) y el lípido A. Fermenta glucosa y lactosa, reduce nitratos y es catalasa-positiva y oxidasa-negativa, es móvil, no forma esporas y es anaerobia facultativa. El hierro es un importante factor para su crecimiento^{8,9}.

Entre los factores de virulencia especializados están las adhesinas y las exotoxinas. Las adhesinas o fimbrias o pilis, principal factor de patogenicidad, son importantes debido a que le confieren la capacidad de adherirse a receptores específicos de la célula hospedera. Dentro de las adhesinas de las cepas de *E. coli* hay varias que son muy especializadas, como son los antígenos del factor de colonización, fimbrias de adherencia y agregación, *Pili* que forman haces (Bfp) (bundle-forming pilus), intimina, *Pili P*, la proteína Ipa y fimbrias Dr. La endotoxina es un factor de virulencia y su actividad depende del componente lípido A del LPS que se libera durante la lisis celular. Se han descrito las toxinas Shiga, las toxinas termoestables (STa, STb), las toxinas termolábiles (LT-I, LT-II) y la hemolisina HlyA^{8,9}.

Los factores de virulencia son traspasados a las células eucariotas dianas por un sistema efector conocido como "sistema de secreción de tipo III", el cual facilita su secreción y está conformado por aproximadamente 20 proteínas^{8,9}.

Adherencia y esfacelamiento (A/E): Es el proceso de adherencia íntima entre la bacteria y la membrana de las células del epitelio intestinal, seguida de la destrucción de la microvellosidad, con polimerización de actina, que lleva a la alteración del citoesqueleto en el sitio de la

unión de la bacteria, debido al aumento de los niveles de calcio intracelular y de la proteína cinasa C¹⁰.

La adherencia está mediada por el *pilis* Bfp cuya información genética está codificada en un plásmido denominado EAF (EPEC adherente factor) y de algunos genes cromosomales. En la adherencia es necesaria la síntesis de intimina (proteína de membrana externa), codificada por el gen cromosomal *eae* y que sirve como señal en A/E. Los factores de patogenicidad son el efecto A/E, presencia de plásmidos y fimbrias¹⁰.

E. coli es muy abundante en el tubo digestivo de los mamíferos. En condiciones normales, constituye una parte esencial de la flora bacteriana humana, a la que se atribuyen efectos beneficiosos para la salud. Existen, sin embargo, cepas capaces de provocar alteraciones graves en forma de enteritis¹¹.

Epidemiología. Afecta especialmente a niños menores de dos años reportándose la mayor prevalencia en bebés menores de seis meses, para quienes la dosis infectante es reducida. Se transmite habitualmente por vía fecal-oral, a través de manos contaminadas, fómites, alimentos, etc., a partir de enfermos, de infectados inaparentes o de convalecientes que pueden excretar gérmenes hasta por dos semanas. Estas bacterias son capaces de afectar, con menos frecuencia, a niños mayores o adultos. La mortalidad reportada en la población infantil es de 20 a 50% en los países en vías de desarrollo, por lo que es necesario una respuesta inmediata a la infección por EPEC^{21,22}.

Fisiopatología. La interacción entre el microorganismo y el huésped está dada por tres etapas importantes: a) adherencia inicial, b) traducción de señales y c) anclaje íntimo. La adherencia inicial está mediada por el *pili* BFP que permite que las bacterias interactúen y se dispongan en forma de microcolonias a nivel intestinal, promoviendo con esto la adherencia inicial sobre la superficie de la célula. Una vez adherida al enterocito induce una serie de señales intracelulares que son promovidas por un grupo de proteínas secretadas mediante el aparato de secreción tipo III y son traslocadas hacia el enterocito. Estas proteínas están codificadas genéticamente en el locus del involucramiento del enterocito (LEE), una isla de patogenicidad importante de EPEC^{22,26}.

Mediante el aparato de secreción tipo III la bacteria secreta por lo menos seis proteínas al medio (EspA hasta EspF y Tir); de estas, la proteína EspA permite el contacto con la célula epitelial, mediante la cual son traslocadas hacia la

membrana de la célula las proteínas EspB y EspD (para terminar de formar el traslocon), una vez que está formado, la proteína Tir es enviada desde la bacteria hacia el interior de la célula y se inserta en la membrana en donde sirve como receptor para la proteína bacteriana intimina^{22,26}.

Luego se inducen cambios a nivel intracelular que producen degeneración de las microvellosidades del enterocito mediante la reorganización de algunas proteínas importantes que se encuentran en el citoesqueleto y que repercuten con la actividad fisiológica normal de la célula intestinal, como el aumento de la secreción de electrolitos al espacio extracelular, permeabilidad de las uniones estrechas intercelulares y remodelación de la región apical del enterocito; se cree que estos cambios son los responsables de la diarrea acuosa^{22,26}.

Diagnóstico. El cuadro clínico que produce EPEC se manifiesta con diarrea aguda, la cual puede ser leve o grave, con vómito, fiebre baja y mala absorción. El diagnóstico incluye ensayos de materia fecal *in vitro* en cultivos celulares y métodos moleculares. Los ensayos *in vitro* en cultivos muestran los resultados siguientes: úrea (-), citrato (-), rojo metilo (+), glucosa (+), VP (-), lactosa (+), indol (+), H₂S (-) y motilidad (+)^{10,31}.

Los métodos moleculares específicos para la especie enteropatógena son: adherencia localizada en células Hep-2 y HeLa, prueba de FAS, plásmido EAF, hibridación (EAF, Bfp) y PCR (EAF, Bfp). En ensayos *in vitro* las cepas EPEC se caracterizan por formar microcolonias en el citoplasma de las células Hep-2 y su estudio incluye factores de patogenicidad como el efecto A/E, presencia de plásmidos y fimbrias.¹⁰

Tratamiento. En EPEC generalmente no se da un tratamiento específico ya que se autolimita; sin embargo, el manejo primario es el soporte hídrico. En los casos en los cuales se debe manejar con antibióticos, la elección es guiada por pruebas de susceptibilidad *in Vitro*; generalmente el tratamiento de elección son las cefalosporinas de primera generación, una penicilina con un inhibidor de β-lactamasas o algunas quinolonas como norfloxacino, ciprofloxacino u ofloxacino^{8,42-44}.

Como tratamiento alternativo están los aminoglucósidos, las cefalosporinas de tercera generación, o cefepime, trimetoprim-sulfametoxazol y por último nitrofurantoina; aunque estos sean los antibióticos indicados, se debe tener en cuenta que el tratamiento ideal nos lo indica tanto la prueba de susceptibilidad como la evolución del paciente⁴⁴.

4. *Salmonella* spp

Es una enterobacteria anaeróbica facultativa, bacilo corto gramnegativo no esporoformador, no fermenta lactosa ni sacarosa, descarboxila lisina y ornitina y es oxidasa positiva. Al igual que en la *E. coli*, el LPS está formado por un polisacárido O somático externo, un núcleo liposacárido (antígeno común) y un lípido A (endotoxina)⁸. Con la excepción de la serovariedad *S. gallinarum-pollorum*, es mótil gracias a sus flagelos peritricos. Este microorganismo crece en un amplio rango de temperatura (7°-48°C) y a un pH entre cuatro y ocho^{12,13}.

Los elementos de virulencia comprenden: la endotoxina, la variación antigénica, el secuestro de factores de crecimiento, la resistencia al efecto bactericida del suero, la resistencia antimicrobiana, la tolerancia a los ácidos de las vesículas fagocíticas y la supervivencia en macrófagos y capacidad de diseminación⁸.

La *Salmonella* tiene dos especies que son *Salmonella bongori* y *Salmonella enterica*, con seis subespecies: *S. enterica enterica*, *S. salamae*, *S. arizonae*, *diarizonae*, *S. houtenae* y *S. indica*. Otros serotipos son: *S. typhi*, *S. paratyphi*, *S. typhimurium* y *S. enteritidis*^{3,14}.

Estas bacterias pueden resistir la deshidratación durante un tiempo muy prolongado, tanto en las heces como en los alimentos. Pueden sobrevivir en productos con elevadas cargas de proteína y grasas. Los enfermos humanos con frecuencia son portadores convalecientes, en especial en casos no identificados en los que actúan como reservorios. El estado de portador crónico es más común en animales¹³.

Epidemiología. La gastroenteritis humana causada por *Salmonella enterica* es endémica en algunos lugares de nuestro país y su incidencia parece ir en aumento, especialmente en niños de menor edad^{23,24}.

Fisiopatología. El mecanismo de patogenicidad de *Salmonella enteritidis* está dado en primer lugar por la adhesión a través de las fimbrias, seguido por la interacción con los enterocitos y por medio del sistema de secreción tipo III, introduce en el citoplasma de la célula las proteínas Sop (SopA, SopB, SopD, SopE), las cuales dan lugar a una reorganización de actina de las células del organismo consiguiendo que la célula endocite a la bacteria; posteriormente la SopE altera la permeabilidad causando secreción de agua y electrolitos ocasionando de este modo una diarrea secretora inicial^{8,27}.

En el interior de la célula se reproduce en la vesícula y libera Sops, como la SopB, que causa un incremento de inositol fosfato y aumento del calcio intracelular, lo que conlleva cambios en el citoesqueleto y por ende a nivel de las vellosidades lo que conduce a una falla en la absorción y finalmente diarrea osmótica o diarrea por mala-absorción, sumando esta a la secretora ya mencionada^{8,27}.

Los enterocitos infectados producen quemocinas y prostaglandinas como la PGE2, las que envían hacia células basales con el fin de reclutar células inflamatorias (neutrófilos y mononucleares), conduciendo a una respuesta inflamatoria. *Salmonella* spp produce SopA o Sop D (no se ha dilucidado cual), esta atrae PMN, que causan una mayor inflamación y alteración de las uniones intercelulares, finalmente las células de la región apical se despegan^{8,27}.

Diagnóstico. La gastroenteritis por *Salmonella* no tifoídica suele ocasionar una gastroenteritis indistinguible de la provocada por otros patógenos bacterianos y víricos. Los pacientes suelen experimentar calambres abdominales y fiebre (38–39°C), la diarrea se suele caracterizar por heces blandas no sanguinolentas y de volumen moderado; sin embargo, la presencia de heces acuosas de gran volumen, de heces sanguinolentas o de síntomas de disentería no descarta el diagnóstico. En raras ocasiones *Salmonella* causa una pseudoapendicitis o simula una enfermedad inflamatoria intestinal¹.

La gastroenteritis secundaria a *Salmonella* no tifoídica se suele curar espontáneamente. La diarrea se resuelve en tres a siete días y la fiebre desaparece al cabo de 72 horas. El diagnóstico definitivo se hace mediante coprocultivos manejando el mismo protocolo mencionado anteriormente para el caso de *Shigella* sp., con la diferencia de los resultados en los cultivos, estos son: úrea (-), citrato (+), rojo de metilo (+), glucosa (+), VP (-), lactosa (-), indol (-), motilidad (+) y H₂S (+) con producción de gas.^{1,9}

Tratamiento. En general el tratamiento antibiótico no está recomendado para la gastroenteritis por *Salmonella*. Los niños recién nacidos, los ancianos y los pacientes inmunosuprimidos que sufren una gastroenteritis por *Salmonella* no tifoídica son especialmente vulnerables a la deshidratación y la diseminación y pueden necesitar un tratamiento antibiótico en régimen de ingreso hospitalario. Los síntomas suelen ceder espontáneamente y no se ha demostrado que un ciclo corto de antibióticos los modifique. Además en los ensayos de casos

y controles doble ciego y controlados con placebo, el tratamiento antibiótico se ha asociado a tasas elevadas de recaída y a estados prolongados de portador.

En los casos en los cuales se requiere tratamiento antibiótico se recomienda tratar con ceftriaxona, amoxicilina, ampicilina o ciprofloxacina como primera elección y como alternativa cloranfenicol o trimetoprim-sulfametoxazol^{1,44}.

Conclusiones

Teniendo en cuenta que las personas afectadas por estos microorganismos son generalmente niños menores de cinco años de un nivel socio-económico deficitario y usuarios de servicios de salud estatales, hace que sólo el mejoramiento general de las condiciones de vivienda, educación y nivel socioeconómico ayuden a disminuir el impacto de esta enfermedad. La tasa de mortalidad asociada a la enfermedad diarreica aguda en la población y el alto costo que genera para los sistemas de salud, hace que la prevención y el control de la EDA sea una prioridad de salud pública y para lograr este objetivo es indispensable conocer la epidemiología, la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento para los microorganismos que la producen.

Referencias

1. Braunwald Eugene. Principios de Medicina Interna. 15ª ed. México: Editorial McGraw-Hill; 2002.
2. Román Enriqueta y Barrios Josefa. Diarrea aguda. Recuperado el 18 de Septiembre de 2006. <http://www.aeped.es/protocolos/gastroentero/2.pdf>
3. Mandell Gerard MD. Enfermedades Infecciosas. 5ª ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2002.
4. Brooks G, Butel J, Morse S. Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 16ª ed. México: El Manual Moderno; 1999.
5. González S, Napoleón, Torales T, Andrés Noe, Gómez, Demostenes. Infecciones del aparato digestivo. 7ª ed. México: Editorial Mc Graw Hill; 2004.
6. Gómez C, José Antonio, Rodríguez F, Rosa, González S, M.I.. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Gastroenteritis por *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*. 2001: pag 111-120.
7. Velasco J., Vizcaya I., Nieves B., Pérez I., Flores A., Hernández, et al. *Campilobacterias* termotolerantes como causa de enfermedad diarreica aguda (EDA) en niños merideños. Revista de la facultad de farmacia. 2001; Vol 42: pag 47-54.
8. Murray, Patrick. Microbiología Médica. 5ª ed. Madrid, España: Editorial Elsevier Mosby; 2006.
9. Hampoux, James. Microbiología Médica. 4ª ed. México: Editorial McGraw-Hill; 2004.
10. Rodríguez, Guadalupe, M en C. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. Recuperado el 18 de septiembre de 2006. http://www.insp.mx/salud/44/445_11.pdf.
11. *Escherichia coli*, 7 de noviembre de 2003. Recuperado el 18 de septiembre de 2006. http://www.consumaseguridad.com/web/es/sociedad_y_consumo/2003/11/07/9262.php.

12. Divo, Alejandro. Microbiología Médica. 2ª ed. México: Nueva Editorial Interamericana; 1971.
13. Uribe, Catalina, M.V., Suárez, Martha Cecilia, M.V., M.Sc. Salmonellosis no tifoidea y su transmisión a través de alimentos de origen aviar. Recuperado el 18 de septiembre de 2006. <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol37No2/html/cm37n2a10.htm>.
14. Davis, Bernard. Tratado de Microbiología. 2ª ed. Barcelona, España: Salvat Editores; 1979.
15. Secretaría de salud de Bogotá. 7 de septiembre de 2002. Boletín epidemiológico distrital. http://www.saludcapital.gov.co/seccsalud/navleft/publicaciones/publicacionesperiodicas/BED_VOL_7_Nx6_low.pdf#search=%22boletin%20epidemio%20distrital%20eda%22.
16. Ministerio de salud. Guía de atención de la enfermedad diarrea aguda. Recuperado el 18 de septiembre de 2006. <http://www.metrosalud.gov.co/Paginas/Protocolos/MinSalud/guias/05-ENFDIARREICA.htm>.
17. Perales, M. Camiña, M. Quiñones, C. Infección por *Campylobacter* y *Shigella* como causa de diarrea aguda acuosa en niños menores de dos años en el distrito de La Victoria. *Revista Per Med Exp Salud Pública*. 2002; Vol 19: pag 186-192.
18. Instituto Nacional En Salud, 1997-2005. Salmonella. *Semana Epidemiológica* No. 22 Mayo 26 a 1 de Junio de 2002. http://www.ins.gov.co/pdf_investiga/Microbiologia_salm_05.pdf.
19. Instituto Nacional En Salud, 1997-2005. Shigella. *Semana Epidemiológica* No. 22 Mayo 26 a 1 de Junio de 2002. http://www.ins.gov.co/pdf_investiga/Microbiologia_sh_05.pdf.
20. Ellen C, Sinead H, Farhana S, and Billy B. Enteric *Campylobacter*: Purging Its Secrets?. *Pediatric research*. 2004; Vol 55: pag 3-12.
21. *Escherichia coli* (s.f.) Recuperado el 18 de Septiembre de 2006. http://72.14.209.104/search?q=cache:1PJQ_nU7t2QJ:www.bvsops.org.uy/pdf/coli.pdf+EPEC+%2B+epidemiolog%3%A+Da&hl=es&gl=co&ct=clnk&cd=4.
22. Vidal J. *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC): Una causa frecuente de diarrea infantil. *Salud en Tabasco*. 2003; Vol 9: pag 188-193.
23. Méndez I, Mossos N, Mogollón D, Poutou R, Máttar S. Epidemiological relationships among strains of *Salmonella enteric subsp. entérica*, isolated from humans, poultry and food. Colombia. *Revista de la Facultad de Ciencias*. 2006; Vol 11: pag 5-13.
24. Vigilancia en red de *Salmonella* spp, *Shigella* sp. y *Vibrio cholerae*, Colombia 2000-2001. Junio 2002. <http://www.col.ops-oms.org/sivigila/>
25. Hilbi, Hubert. Host responses to secreted *Shigella* virulence factors. *Infection diseases*. 1999; Vol 12: pag 221-228.
26. Nougayrède J, Fernandes P, Donnenberg M. Adhesión of enteropathogenic *Escherichia coli* to host cells. *Cell Microbiol*. 2003; Vol 5: pag 359-72.
27. Wallis, T and Galyov, E. Molecular basis of *Salmonella*-induced enteritis. *Molecular Microbiology*. 2000. <http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1046/j.1365-2958.2000.01892.x>
28. Amerine, Emmie Crnp, Msn; Keirse, Mary Rn, Managing acute diarrhea, hospital nursing, 2006; Vol 36: pag 64-74.
29. Sociedad Chilena de Infectología. Acute diarrheal syndrome: recommendations for the microbiological diagnosis. *Rev. chil. Infectol*. 2002; Vol 19: pag 101-113.
30. World Health Organization. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. 2005; pag 7- 64.
31. Protocolo de aislamiento de *Shigella* spp. http://universitas.usal.es/web_fundacion/universitas/es/sistemas/microocua/Demo1/shigella.html. recuperado el 28 de octubre de 2006.
32. Aranda K, Fagundes-Neto U AND Scaletsky I. Evaluation of Multiplex PCRs for Diagnosis of Infection with diarrheagenic *Escherichia coli* and *Shigella* spp. *Journal of clinical microbiology*, 2004; Vol 42: pag 5849-5853
33. Mammina, M. Pontello, A. Dal Vecchio, A. Nastasi, and the shigella sonnei working group. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005; Vol 43: pag 2467-2470.
34. Chanqueo C, P. García C, E. León C. y A. Blu F. Evaluación de la tinción de Hucker para la búsqueda rutinaria de *Campylobacter* sp en el estudio de un síndrome diarreico agudo. *Revista Chilena de infectología*. 2005; Vol 22: pag 242-246.
35. García, PHD, *Campylobacter* & *Helicobacter*. Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología - Universidad de Costa Rica. 2005; Vol 16: pag 122-125.
36. McClurg, R B McClurg, J E Moore and J S G Dooley. Efficient isolation of campylobacters from stools: what are we missing? *Journal Clinical Pathology*. 2002; Vol 55: pag 239-240.
37. Snelling, M. Matsuda, J.E. Moore AND J.S.G. Dooley. Under the microscope *Campylobacter jejuni*, *Letters in Applied Microbiology*. 2005; Vol 41: pag 297-302.
38. Probert, P R H Jones, N M Ratcliffe. A novel method for rapidly diagnosing the causes of Diarrhoea, gut online, Department of Medicine, Bristol Royal Infirmary. UK. 2004; Vol 53: pag 58-61.
39. Kulkarni, S. Lever; Logan, A; Lawson, J. Stanley; M. S. Shafi. Detection of campylobacter species: a comparison of culture and polymerase chain reaction based methods. *Journal Clinical Pathology*. 2002; Vol 55: pag 749-753.
40. World Gastroenterology Organisation, Pautas de Trabajo WGO-OMGE: Diarrea Aguda en Adultos de manejo para EDA de la asociación mundial de gastro. Recuperado el 28 de octubre de 2006. <http://universidad\cuarto\microbiologia\paper\manejo\guias>
41. Hartling, L; Bellemare, S; Wiebe, N; Russell, K; Klassen, TP; Craig, W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. 2006; Vol 3: pag 1-8.
42. Salvatore, Marinés, Troncote, A. Consenso sobre diarreas agudas en la edad pediátrica. Puerto La Cruz, Venezuela: 30 De Octubre al 01 de Noviembre de 2003.
43. Figueroa Arredondo, C. Paula. Enterobacteriaceae, vibrio, campylobacter y helicobacter. *Microbiología e inmunología On-line*. Recuperado el 29 de Octubre de 2006.
44. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Washington, D.C. 2004.

LINFOCITOS T-REGULADORES

DIANA C. PORRAS L.^{1*}, DIANA P. PACHÓN B.²

Resumen

La homeostasis del sistema inmune depende del balance entre la respuesta frente a un patógeno y la tolerancia inmune a antígenos propios. En éste proceso fisiológico se ha visto que juegan un papel importante una población linfocitaria denominada linfocitos T reguladores (Treg). En la presente revisión se describen las principales familias de los Treg. Esta población ha despertado el interés tanto a nivel científico como a nivel médico por sus potenciales aplicaciones clínicas, como en el cáncer y el rechazo de injertos u órganos transplantados, brindando esperanzas de encontrar respuestas y terapias que beneficien a muchos pacientes.

Palabras clave: linfocitos T regulador, Interleuquina-10, factor de crecimiento beta de transformación (TNF- β), tolerancia inmune.

Abstract

The homeostasis of the immune system depends on the balance of the response to a pathogen and the immune tolerance towards self-antigens. An important linfocitic family, known as Regulatory T cells (Treg cells) plays a key roll in this physiologic process. The following review describes the most important subtypes of Treg cells. Treg cells have awakened great scientific and medical interest due to their clinical application in varios fields such as cancer and organ transplantation, bringing hope to find answers and therapies that could benefit many patients.

Key words: regulatory T-Lymphocytes, Interleukin-10, Transforming growth factor beta (TGF- β), immune tolerance.

Introducción

La homeostasis es un principio básico de la vida y por ende juega un papel crucial en la vida del ser humano. El sistema inmune se encuentra buscando una constante del medio interno, previniendo una respuesta hiperreactiva o una respuesta deficiente frente a un antígeno. La homeostasis del sistema inmune depende del balance entre la respuesta frente a un patógeno y la tolerancia inmune a antígenos propios, en donde juegan un papel importante una población linfocitaria denominada linfocitos T reguladores (Treg). En el timo se evita la aparición de linfocitos T auto-reactivos mediante los mecanismos de selección negativa, no obstante hay evidencia de la presencia de linfocitos T auto-reactivos en sangre periférica. El mecanismo activo por el cual se obtiene la tolerancia inmune periférica es realizado por

los Treg los cuales suprimen las células T autoreactivas halladas en la periferia, jugando así un papel importante en la fisiopatogenia de las enfermedades autoinmunes.

Aunque los estudios sobre las poblaciones reguladoras han revelado información que se desconocía, todavía se plantean teorías posibles o modelos hipotéticos que tratan de explicar el fenómeno de la regulación inmune. Los Treg son células T CD4⁺, y en la actualidad se habla de dos grandes grupos: los Treg naturales y los Treg adquiridos¹. Los primeros también denominados Treg constitutivos son linfocitos autoreactivos originados en el timo y están particularmente involucrados en la protección contra las enfermedades autoinmunes. Esta población se caracteriza por la expresión de la cadena alfa del receptor para IL-2, mas conocido como CD25 y por la expresión del factor de transcripción FOXP3

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

² Docente de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

* Correspondencia: Diana Luengas, dpluengas@gmail.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 640 5729.

(del inglés *Foxhead/winged-helix family transcriptional represor p3*)². Este último es el marcador más específico que permite diferenciar los linfocitos Treg de los linfocitos no-Treg. Estudios indican que el FOXP3 está estrechamente relacionado con el funcionamiento de los Treg; por ejemplo, pacientes con enfermedades autoinmunes presentan niveles disminuidos de mRNA para FOXP3³, y ratones transgénicos que expresan niveles notoriamente elevados de FOXP3 presentan a la vez altos niveles de linfocitos Treg⁴. El mecanismo de acción de los Treg naturales es dependiente del contacto celular directo y no está mediado por factores solubles como IL-10 o TGF- β . Aunque se cree que los Treg naturales utilizan varios mecanismos para controlar la respuesta inmune, estos no se han dilucidados por completo debido a que los trabajos en humanos son limitados y la mayor parte de los estudios se han desarrollado en modelos murinos⁵. Se ha demostrado por ejemplo, que los Treg expresan granenzima A y niveles muy bajos de granenzima B, de esta forma tienen actividad citotóxica mediada por perforinas frente a células CD4⁺ activadas, linfocitos CD8⁺, monocitos y células dendríticas inmaduras y maduras. Esta citotoxicidad es dependiente de interacciones a través de CD18 y es independiente de FAS/FAS-L⁵.

Los linfocitos reguladores adquiridos o inducibles son linfocitos T vírgenes o indiferenciados que maduran en la periferia por medio de la expresión de marcadores celulares determinados. Basados en los diferentes marcadores de superficie y su mecanismo de regulación dentro de esta gran población se han descrito las subpoblaciones Tr1, Th3 y NK-reguladores, entre otras^{1,6}. Se cree que la diferenciación de los Treg adquiridos involucra antígenos específicos que no fueron presentados en el timo tales como antígenos de alimentos, flora bacteriana, patógenos y antígenos propios como la insulina. A diferencia de los Treg naturales, los adquiridos suprimen la activación de linfocitos T convencionales de una manera dependiente de citoquinas².

Los Treg secretores Th3 se diferencian de los Th2 porque producen TGF- β independiente de la expresión de IL-4 e IL-10. Se encuentran principalmente a lo largo del tracto gastro-intestinal y se han relacionado con la tolerancia frente a antígenos presentes en alimentos. Las deficiencias de Th3 se han relacionado con alergias a los alimentos y enfermedades autoinmunes linfoproliferativas del tracto digestivo².

Los Treg periféricos que secretan IL-10 se conocen como células Tr1 los cuales muestran una actividad supresora para los linfocitos B suprimiendo la producción

de anticuerpos. Además, disminuyen la capacidad de los macrófagos y células dendríticas de actuar como células presentadoras de antígenos². Se ha visto que IL-10 es una citoquina con potente acción inmunomoduladora, que reduce la capacidad de las células dendríticas de activar a los linfocitos T mediante la depresión de moléculas coestimuladoras como CD80 y CD86 al igual que la depresión de moléculas MHC clase II. El estado de anergia en los LT CD4⁺ que se alcanza en presencia de IL-10 no es reversible y por tanto no cede con la administración de IL-2 o IL-15².

Por último, la población de Treg que se caracteriza por la expresión de los marcadores de superficie CD4 y CD25, son las células T_R. Estas células están muy relacionadas con los Treg naturales, se piensa que pueden derivarse de estos y expresan el FOXP3. A diferencia de los Th3 y Tr1, el mecanismo de acción de los T_R es independiente de la secreción de citoquinas y depende más del contacto celular directo y su acción supresora puede ser reversible mediante la administración de IL-2².

Es importante destacar que el estado de anergia que provocan los Treg, permite la adquisición del máximo potencial efector pero evita la puesta en marcha de dicho potencial citotóxico. Así los linfocitos CD8⁺ que no se encuentran bajo el influjo de los Treg eliminan su blanco de acción 6,6 veces más rápido que linfocitos CD8⁺ influidos por Treg. En otras palabras los CD8⁺ regulados no exhiben defectos en su proliferación, inducción de moléculas citotóxicas no de gránulos secretores, motilidad *in situ* o habilidad para unirse a antígenos. Solo la exocitosis de gránulos por parte de los mismo CD8⁺ está notoriamente impedida en presencia de los Treg⁸.

Aplicaciones clínicas

El balance adecuado que requiere el sistema inmune para atacar a antígenos, crear memoria para futuras exposiciones a un antígeno y suspender la respuesta inflamatoria una vez que ha cesado el peligro, al igual que mantener tolerancia frente a antígenos propios, combina varios mecanismos tanto a nivel central como a nivel periférico. Con la identificación de los Treg se han podido entender un poco más todos estos mecanismos². Se han reportado diferentes estudios en los cuales se ha mostrado la relación de los Treg con diferentes patologías y su potencial terapéutico.

Como se mencionó anteriormente los Treg están involucrados en la regulación de la respuesta inmune para que ésta sea proporcional al patógeno agresor.

En las alergias se ha descrito una actividad disminuida de los Treg. Esta teoría muestra un desequilibrio entre la activación y la supresión de linfocitos Th2⁹. Los Tregs de algunos individuos atópicos tienen una capacidad reducida para frenar la proliferación de células T efectoras y para suprimir la producción de citoquinas Th2. Así, los Treg de personas atópicas presentan actividad supresora disminuida en comparación con los no-atópicos¹⁰. Estudios clínicos sugieren la participación de Treg en varios desordenes cutáneos que incluyen atopía, dermatitis, psoriasis, dermatitis por contacto, reacciones alérgicas de tipo cutáneo por medicamentos e infecciones cutáneas crónicas. Además es posible que agentes terapéuticos eficaces y usados en la actualidad ejerzan su acción antiinflamatoria a través de los Treg. Por ejemplo en pacientes asmáticos tratados con esteroides inhalados o de administración oral se observa aumento en la expresión de FOXP3, inhibición en la producción de citoquinas Th2 e inducción de linfocitos Tr1 y T_R¹¹. También, en el tratamiento de la alergia por inmunoterapia, los Treg tienen un papel crucial en la re-inducción de la tolerancia al alérgeno. En este caso no es importante en sí la actividad supresora de los Treg sino la cantidad adecuada de Treg periféricamente. Por ende el desarrollo terapéutico de la inmunoterapia podría buscar controlar el micro-ambiente para la adecuada inducción y proliferación de Treg antes de la exposición al alérgeno¹².

Se ha visto la importancia que tienen los Treg en relación con los desordenes autoinmunes. Varias investigaciones han revelado que los Treg favorecen la producción de IL-17, citoquina responsable de la inflamación de los tejidos en varias enfermedades autoinmunes, pero a la vez, previenen la enfermedad cuando son administrados o inducidos en una etapa temprana del curso natural de la enfermedad, pues suprimen la expansión del clon de linfocitos T efectoras. El interferón gamma producido por células Th1, tiene un efecto protector. Por otro lado la activación del clon de linfocitos auto-citotóxicos se lleva a cabo por la secreción y presencia de IL-2. Dado que los Treg regulan la capacidad de citólisis de los linfocitos y la inhibición por Tr1 por ejemplo es irreversible aun en presencia de IL-2, se han buscado alternativas terapéuticas para las enfermedades autoinmunes usando los Treg como blanco. Se ha concluido de esta manera que la capacidad terapéutica de los Treg es dependiente del tiempo de administración y la naturaleza de la enfermedad¹³.

Se ha encontrado en sangre periférica de mujeres embarazadas niveles superiores de células T_R durante los dos

primeros trimestres de embarazo en comparación con el grupo control (mujeres no embarazadas). La presencia de Treg en la decidua sugiere que son parte del mecanismo que protege al feto frente a respuestas alloreactivas en la interfase materno-fetal¹⁴. Este mismo principio se aplica al rechazo de órganos o injertos transplantados. Se ha demostrado que los T_R inducidos suprimen el rechazo mediado por linfocitos CD8⁺ de memoria. Análisis *in-vitro* e *in-vivo* han revelado que los Treg promueven la apoptosis de los CD8⁺ de memoria, pero no disminuyen su capacidad de proliferación. Se ha identificado que dicha apoptosis es dependiente de la presencia de CD30 sobre los Treg, no obstante no se ha logrado dilucidar si este marcador de superficie actúa como molécula coestimuladora o como una molécula efectora en la supresión¹⁵. Los Treg en combinación con la administración de anticuerpos anti-CD8⁺ suprimen el rechazo al injerto. También se ha visto que los Treg generados en respuesta a antígenos no provenientes del injerto facilitan la tolerancia de injertos cardiacos en recipientes primarios¹⁶.

Hasta el momento se han visto los beneficios de la intervención de los Treg en la respuesta inmune. Sin embargo no siempre la regulación de los Treg sobre los linfocitos efectoras resulta benéfica para el organismo. En infecciones de malaria por ejemplo, se ha observado un mayor crecimiento del parásito *in-vivo* asociado a niveles elevados de TGF-β y presencia notoria de linfocitos Treg naturales y T_R. Se ha llegado a suponer que la inducción de Treg mediada por *P. falciparum* representa un factor de virulencia específico de este parásito¹⁷.

La infiltración de linfocitos a tumores sólidos es considerada como una manifestación de respuesta antitumoral por parte del hospedero¹⁸. Se ha demostrado niveles incrementados de IL-10¹⁹, Treg, T_R específicos para antígenos tumorales infiltrando tumores de ovario, pulmón, mama, páncreas, hepatocelulares y linfomas²⁰. En la mayoría de los casos la acumulación de células T_R predice una disminución en la supervivencia del paciente²¹⁻²⁴. De manera paradójica, un aumento en los T_R se ha asociado con un mejor pronóstico en pacientes con linfoma²⁵. Actualmente hay gran interés en determinar las implicaciones terapéuticas de la manipulación de los Treg en la inmunoterapia del cáncer. La presencia de Tregs infiltrando tumores puede explicar el fracaso de algunas inmunoterapias vigentes contra el cáncer. Por ejemplo la vacunación activa de pacientes con cáncer induce Tregs antígeno-específicos los cuales eliminan el clon de linfocitos citotóxicos con potencial antitumoral

que aparece por mediación de IL-2²⁶. Se ha propuesto la depleción de los Treg como medida terapéutica, no obstante esto podría resultar en una mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedades autoinmunes; por ende, las estrategias actuales buscan la inhibición o depleción de los Treg directamente en el tumor y no a nivel sistémico¹⁸. Por último es importante mencionar que la cuantificación de células T_R en relación con los linfocitos CD8⁺ puede predecir cuales pacientes están en mayor riesgo de presentar recurrencia y por tanto indica la selección de tratamientos mas agresivos^{18,27}.

En conclusión los linfocitos T reguladores ofrecen a la comunidad científica y médica un campo amplio de investigación que permite entender cada vez con mayor detalle los mecanismos que se relacionan para permitir una homeostasis inmune. Además la evidencia de la participación de los Treg en enfermedades tan importantes como el cáncer y el rechazo de injertos u órganos transplantados brinda esperanzas de encontrar respuestas y terapias que beneficien a muchos.

Referencias

1. Yi Huanfa, Zhen Yu, Jiang Lingling, Zheng Jialin y Zhao Yong. The Phenotypic characterization of naturally occurring regulatory CD4+CD25+ T cells. *Cellular & Molecular Immunology*. 2006; Vol 3(3): pag189-195.
2. Buckner Jane y Ziegler Steven F: Regulating the immune system: the induction of regulatory T cells in the periphery. *Arthritis Res Ther*. 2004, Vol 6: pag 215-222.
3. Huan Jianya, Culbertson Nicole, Spencer Leslie, et al: Decreased FOXP3 Levels in Multiple Sclerosis Patients. *J of Neuroscience Research*. 2005, Vol 81: pag 45-52.
4. Khattri Roli, Cox Tom, Yasayko Sue-Ann y Ramsdell Fred: An essential role for scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nature Immunology*. 2003. Vol 4(4): pag 337-342.
5. Grossman William et al: Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity*. 2004. Vol 21: pag 589-601.
6. Cai Zhang, Jian Zhang y Zhigang Tian: The Regulatory Effect of Natural Killer Cells: Do "NK-reg Cells" Exist? *Cellular & Molecular Immunology*. 2006. Vol 3(4): pag 241-254.
7. Floess S, Freyer J, Siewert C, Baron U, Olek S, et al: Epigenetic control of the foxp3 locus in regulatory T cells. *PLoS Biol*. 2007. Vol 5(2). e38. doi:10.1371/journal.pbio.
8. Mempel Thorsten R., et al: Regulatory T Cells Reversibly Suppress Cytotoxic T Cell Function Independent of Effector Differentiation. *Immunity*. 2006. Vol 25: pag 129-141.
9. Shi H.-Z., Qin X.-J., et al: CD4+CD25+ regulatory T lymphocytes in allergy and asthma. *Allergy*. 2005. Vol 60: pag 986-995.
10. Ahern David J., RobinsonDouglas S.: Regulatory T cells as a target for induction of immune tolerance in allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol 5(6): pag 531-538.
11. Birch K, Vukmanovic-Stejić M., Reed J., Akbar A., Rustin M.: The immunomodulatory effects of regulatory T cells: implications for immune regulation in the skin. *J Dermatol*. 2005; Vol 152(3): pag 409-417.
12. Schmidt-Weber Carsten B, Blaser Kurt: New insights into the mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol 5(6): pag 525-530.
13. Lohr Jens, Abbas Abul K., et al: Role of IL-17 and regulatory T lymphocytes in a systemic autoimmune disease. The Rockefeller University Press. *The Journal of Experimental Medicine* pag 1-7.
14. Heikkinen J. et al: Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clin Exp Immunol*. 2004; Vol 136: pag 373-378.
15. Dai Zhenhua, Li Qi, Wang Yinong, Gao Ge, Diggs Lonneta S., Tellides George y Lakkis Fadi G.: CD4+CD25+ regulatory T cells suppress allograft rejection mediated by memory CD8+ T cells via a CD30-dependent mechanism. *J. Clin. Invest*. 2004; Vol 113: pag 310-317.
16. Karim Mahzuz, Feng Gang, Wood Kathryn J. y Bushell Andrew R.: CD25+CD4+ regulatory T cells generated by exposure to a model protein antigen prevent allograft rejection: antigen-specific reactivation in vivo is critical for bystander regulation. *Blood*. 2005; 105: pag 4871-4877.
17. Walther Michael et al: Upregulation of TGF-β, FOXP3, and CD4+CD25+ Regulatory T Cells Correlates with More Rapid Parasite Growth in Human Malaria Infection. *Immunity* 2005; Vol 23: pag 287-296.
18. Yakirevich Evgeny y Resnick Murria B.: Regulatory T lymphocytes: Pivotal components of the host antitumor response. *J Clin Oncology*. 2007; Vol 25(18): pag 2506-2508.
19. Seo Naohiro, Hayakawa Satoshi, Takigawa Masahiro y Tokura Yoshiaki: Interleukin-10 expressed at early tumour sites induces subsequent generation of CD4+ T-regulatory cells and systemic collapse of antitumour immunity. *Immunology*. 2011. Vol 103: pag 449-457.
20. Wang Helen et al: Tumor-specific human CD4+ regulatory T cells and their ligands: Implications for immunotherapy. *n Immunity*. 2004; Vol 20: pag 107-118.
21. Kobayashi Noritoshi, Hiraoka Nobuyoshi, et al: FOXP3+ Regulatory T Cells Affect the Development and Progression of Hepatocarcinogenesis. *Clin Cancer Res*. 2007. Vol 13(3): pag 902-911.
22. Sato Eiichi, Olson Sara H, et al: Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *PNAS*. 2005. Vol. 102. (51): pag 18538-18543.
23. Hiraoka Nobuyoshi, Onozato Kaoru, Kosuge Tomoo y Hirohashi Setsuo: Prevalence of FOXP3+ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions. *Clin Cancer Res*. 2006; Vol 12(18): pag 5423-5434.
24. Chen Yi-Qiang, Chi Huan-Zhong, Qin Xue-Jun, Mo Wu-Ning et al: CD4+CD25+ Regulatory T lymphocytes in malignant Pleural Efusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; Vol 172: pag 1434-1439.
25. Carreras Joaquim, Lopez-Guillermo Armando, Fox Bridget C., Colomo Lluís, Martínez Antonio, Roncador Giovanna, Montserrat Emili, Campo Elias y Banham Alison H.: High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood*. 2006. Vol 108: pag 2957-2964.
26. Curiel Tyler J: Tregs and rethinking cancer immunotherapy. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007; Vol 117: pag 1167-1174.
27. Bates Gaynor J., Fox Stephen B., Han Cheng, Leek Russell D., Garcia José F., Harris Adrian L., y Banham Alison H.: Quantification of Regulatory T Cells Enables the Identification of High-Risk Breast Cancer Patients and Those at Risk of Late Relapse. *J Clin Oncol*. 2006; Vol 24: pag 5373-5380.

SÍNDROME DE KEUTEL: UNA CALCIFICACIÓN FUERA DE CONTROL

EDWARD A. POLANÍA J.^{1*}, DIEGO SEQUEDA C.¹, JOSÉ MIKÁN

Resumen

El Síndrome de Keutel es un desorden genético de tipo autosómico recesivo caracterizado por dos mutaciones puntuales dentro del gen que codifica para la proteína MGP (*Matrix Gla Protein* o proteína gla de la matriz extracelular) la cual se halla implicada en la cascada osteogénica y su papel esta dado en la regulación de la calcificación mediante una supresión de la unión de Calcio activo (Hidroxiapatita) a la proteína BGP (*Bond Gla Protein* o *Proteína Gla del Hueso*). El proceso osteogénico comprende una cascada de expresión génica que involucra diferenciación celular y secreción proteica a la matriz extracelular. Este proceso de diferenciación es llevado a cabo en gran parte por la gran familia de proteínas TGF-beta, a la que pertenecen las BMP's (*Bone Morphogenetic Proteins* o proteínas morfogenéticas del hueso). El inicio del linaje osteoide va de la mano de la activación del factor de transcripción Cbfa1 seguido del marcador ALP (*Alkaline Phosphatase*) cuyo producto final (el osteocito) está encargado de regular la matriz extracelular por medio de la secreción de BGP y MGP; la primera encargada de la ligación de la forma activa del calcio sérico (fosfato de calcio o hidroxiapatita) con cinco dominios de Ac. glutámico y la segunda encargada principalmente de la inhibición física de este proceso. Este síndrome clínicamente se manifiesta por una hipoplasia de la mitad del rostro, una calcificación temprana del cartílago, y una estenosis traqueal. El enfoque de esta revisión está dirigido hacia la comprensión de la fisiopatogenia del Síndrome de Keutel, mediante el planteamiento de teorías que expliquen los mecanismos moleculares por los que se desarrolla.

Palabras clave: síndrome de Keutel, proteína gla de la matriz extracelular, proteínas morfogenéticas del hueso, estenosis traqueal

Abstract

Keutel's Syndrome is an autosomic recessive disorder characterized by two specific mutations inside the gene that codifies for the MGP protein (Matrix Gla Protein), which is implicated in the osteogenic reaction; This one has an important role inside the regulation of the calcification process mediated by suppressing active form of Calcium (Hidroxyapatite) and the BGP protein (Bond Gla Protein) union. The osteogenic reaction is characterized by a gene expression that involves a cellular differentiation and extra cellular matrix proteins secretion. The cellular differentiation process is mediated by the big family of TGF-Beta proteins, to which BGP's proteins (Bone Morphogenetic Proteins) belong. The beginning of the osteoid reaction requires the Transcription Factor Cbfa1 activation followed by the ALP (Alkaline Phosphatase) marker activation; the result of this process is the Osteocite activation, this one regulates the extra cellular matrix by BGP and MGP proteins secretion, the first one links an active form of serum calcium (Hidroxyapatite) throughout 5 glutamic acid domains, and the second one inhibits this process by physical union. Clinically this syndrome is characterized by a middle face hypoplasia, an early calcification process of cartilage, and a tracheal stenosis. This review is focused to approach the Keutel's syndrome physiopathology, emphasizing about molecular mechanisms theories that explains this disorder.

Key words: Keutel syndrome, bone Gla protein, bone morphogenetic proteins, tracheal stenosis, bone matrix.

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

² Docente de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

* Correspondencia: Edward Polania ewpol85@hotmail.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 640 5729.

Introducción

El síndrome de Keutel es un desorden autosómico recesivo donde se presenta un proceso de osteogénesis anormal caracterizado por la formación inadecuada de cartílago, estenosis pulmonar periférica e hipoplasia en la mitad del rostro. La etiopatogenia del síndrome está en la proteína MGP cuyo gen se ubica en 12p12.3-13.1. La enfermedad presenta una incidencia de menos de 200 mil casos reportados en los Estados Unidos (1, 20).

La MGP es una proteína de matriz extracelular del tejido óseo, dependiente de vitamina K, compuesta de 84 aminoácidos en la proteína madura y un péptido de señal transmembranal de 19 aminoácidos con un peso molecular total de 10 kD. Pertenece a la familia de proteínas Gla, que incluye además la osteocalcina y otras proteínas del tejido óseo de tipo estructural, un número de factores de coagulación y proteínas C y S. Los miembros de esta familia están caracterizados por tener residuos de ácido glutámico modificados a ácido gamma-carboxi-glutámico por una gamma-carboxilasa específica, que usa la vitamina K como cofactor. Los residuos de ácido glutámico modificados de las proteínas Gla confieren una alta afinidad por lo iones minerales como el calcio, fosfato y cristales de hidroxapatita (el mineral de hueso). El estudio con la MPG reveló la función de esta proteína como reguladora del proceso de calcificación de la matriz extracelular ósea (MEO). Como resultado de la deficiencia de este compuesto, se genera desbalances respecto a la adecuada calcificación del cartílago. Esto con el propósito de lograr una matriz más mineralizada por medio de la agregación de carbonato de calcio (1).

Diferenciación osteogénica

La diferenciación de las células madre estromales hacia el linaje osteogénico, es inducida por agentes estimula-

dores tales como TGF-beta y BMP's, los cuales activan receptores de membrana específicos y desencadenan una cascada de mensajeros secundarios (vía Smad) que llevan la información hasta el núcleo (2).

Esta interacción a nivel nuclear induce una expresión del complejo *Osf2/Cbfa1*, el cual se traduce y provoca una serie de cambios funcionales y morfológicos que diferencian la célula madre mesenquimal en osteoprogenitor, tal como se muestra en la figura 1. El preosteoblasto así inducido mantiene la expresión de *Osf2/Cbfa1/Runx2* las cuales inician la cascada de expresión de genes que incluyen secuencialmente la expresión colágeno tipo I (COL-1), ALP, osterix, osteocalcina (OC), osteonectina, osteopontina, BMP's, MGP y por último osteocrina (OCN)(2, 3).

La proteína Gla de matriz se expresa conjuntamente con OC, osteopontina y osteocalcina (ó BGP-2), a pesar de tener una función antagónica a esta última, ya que mientras la OC participa en la mineralización al precipitar la hidroxapatita en matriz orgánica, MGP la inhibe alostéricamente a través de su unión a los dominios que ligan el Ca^{+2} . La Osteonectina (también llamada SPRC por sus siglas en inglés *Secreted Protein Cystein Rich*), es una fosfoproteína altamente reactiva que se localiza preferentemente en las áreas de mayor grado de calcificación donde puede interactuar tanto con el colágeno como con las sales inorgánicas. La osteopontina (también llamada sialoproteína I) es otra proteína ósea que se une a la hidroxapatita y es producida por estímulo de la 1,25-dihidroxivitamina D. A partir de la expresión de la OC, el preosteoblasto sufre cambios que lo llevan a diferenciarse a osteoblasto; estos cambios incluyen la expresión del receptor de la proteína D3, la secreción de proteínas que ligan el calcio a la matriz extracelular, entre otros (4-6).

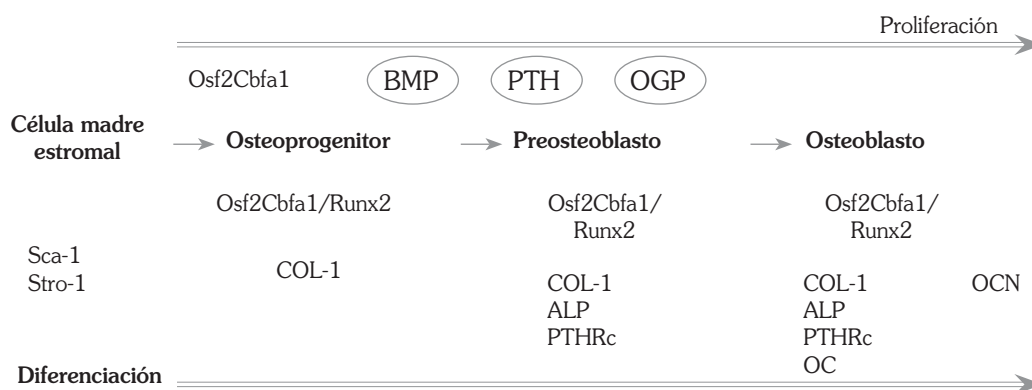


FIGURA 1. Esquematización de una vía de señalización intracelular en la diferenciación de células madre estromales en la línea osteogénica.

Las proteínas BMP's, MGP y OCN comprenden un grupo extenso de factores que intervienen a lo largo del linaje osteogénico, donde juegan un papel similar al de los factores de crecimiento y los proteoglicanos ácidos que se encuentran en el osteoide (6).

Osificación endocondral

La osificación endocondral involucra la formación de tejido cartilaginoso a partir de la agregación de células mesenquimales y el posterior reemplazo de tejido cartilaginoso por tejido óseo. Este proceso puede ser dividido en 5 etapas: (i) las células mesenquimales son estimuladas hacia la línea de cartílago por factores paracrinos (de las células mesenquimales cercanas), los cuales inducen por mecanismos intracelulares una expresión nuclear de dos factores de transcripción asociados (Pax1 y Scleraxis), los que a su vez inducen la expresión de genes específicos de tejido cartilaginoso (7). (ii) las células mesenquimales estimuladas a condrocitos se condensan en nódulos de constitución compacta por acción de factores asociados como la N-cadherina. (iii) los condrocitos proliferan rápidamente con un incremento concomitante en la secreción de matriz extracelular específica del tejido cartilaginoso (8). (iv) se presenta una repentina detención de la división celular acompañada de un incremento dramático en el volumen celular, convirtiendo a las formas celulares en condrocitos hipertróficos. Estas células comienzan a alterar la matriz en la que están embebidos, secretando colágeno tipo X y mayor cantidad de fibronectina. (v) finalmente del "molde" cartilaginoso es invadido por vasos sanguíneos y seguidamente los condrocitos hipertróficos inducen una muerte celular programada. El espacio dejado se convierte en la médula ósea, mientras que un grupo celular indiferenciado que ha rodeado el molde empieza a diferenciarse hacia osteoblastos, los cuales inician la formación de matriz ósea en el parcialmente degradado cartílago. Eventualmente, todo el cartílago es reemplazado por hueso (8).

En los huesos largos, la osificación endocondral se expande en ambas direcciones a partir del centro del hueso. Si todo nuestro cartílago se volviera hueso antes de nacer, se detendría el crecimiento, y los huesos serían tan largos como el molde de cartílago. Sin embargo, cuando la osificación se acerca al final del molde de cartílago, los condrocitos que se hallan en ese límite proliferan y alejan el final de la osificación. Estas áreas en donde aún se halla tejido cartilaginoso como molde, se llaman placas de crecimiento epifisiario. Estas placas contienen tres regiones: una región de proliferación con-

drocítica, una región de condrocitos maduros, y una región de condrocitos hipertróficos. Cuando la osificación es más rápida que la proliferación condrocítica, llega un momento en el que la placa epifisiaria desaparece, en ese instante, termina el crecimiento óseo.

¿Qué sucede en el síndrome de Keutel?

La fisiopatogenia del síndrome de Keutel involucra una alteración estructural de la proteína Gla de matriz, la cual juega un rol importante en la inhibición de la calcificación llevada a cabo por las BMP's y la BGP (u OC)(4). La inhibición es llevada a cabo mediante la unión de esta proteína a los dominios **Gla** de estas proteínas impidiendo que liguen el Ca^{+2} . La ausencia de inhibición de la calcificación conlleva a la temprana osificación del hueso y el temprano reemplazo del tejido cartilaginoso por tejido óseo acelerando el proceso normal que tiene lugar durante el crecimiento, las consecuencias se ven reflejadas en una ausencia de crecimiento, estenosis pulmonar, hipoplasia en medio rostro, entre otras (7). Estudios recientes han identificado dos mutaciones puntuales dentro del gen que codifica para la MGP manifestadas en el Síndrome de Keutel.

La primera mutación presenta una deleción en la guanina 69, con un aminoácido correspondiente al exón I. La deleción afecta a todos los aminoácidos que siguen en orden corriente abajo, que incluye el exón II (codifica para una región correspondiente al dominio alfa-hélice proteico definido por los residuos 2-12 de la proteína, el cual no comparte homología con otras proteínas y su función es desconocida), el exón III (codifica para el sitio de reconocimiento de gamma-carboxilación) y el exón IV (codifica para la región de dominio Gla y además para una región 3' que no traduce). En síntesis, la primera mutación solo traduce desde la metionina-19 hasta la alanina-6 correctamente, a partir del aminoácido -5 los aminoácidos traducidos no corresponden y alteran toda la proteína. La codificación que se hace correctamente, puede que permita enviar la proteína hacia la membrana, pero como los otros dominios se encuentran alterados, no será una proteína funcional (5).

La segunda mutación es una transversión de una timina por una adenina, traduciéndose entonces un codón de parada; esta mutación termina prematuramente con la traducción proteica, habiendo completado únicamente el exón I (codifica para una región 5' que no traduce y para una región correspondiente a pre-dominio de la proteína, un péptido de señal transmembranal) y parte del II, junto con el dominio de señal transmembranal.

Esta mutación da lugar a una proteína localizada en la membrana, pero sin funcionalidad alguna (5) (Figura 2).

El análisis de los artículos consultados nos permite afirmar que es posible desarrollar posibles acciones terapéuticas originales derivadas de investigación básica en el área molecular de esta patología. Así por ejemplo: (i) Es posible el desarrollo de técnicas de detección temprana con el uso de sondas marcadas o por PCR, de manera que se posibilite la diagnosis molecular temprana de la patología, los posibles portadores y/o embriones afectados. (ii) Elaborar sintéticamente un inhibidor protéico análogo a la MGP, con el uso de ADN recombinante en microorganismos que puedan cultivarse en un bioreactor. Se podrían producir así cantidades suficientes a costos razonables, de una molécula con capacidad de mantener la homeostasis en la mineralización. Para ello se requerirían estudios cuidadosos en la cinética de la molécula, de manera que se pueda estimar las concentraciones de supresor requerido. (iii) Similarmente a lo descrito, podrían elaborarse constructos (vectores de ADN) en células transformadas factores de acción negativa que actuarán a nivel transcripcional impidiendo la expresión continua de los marcadores y proteínas osteogénicas a nivel nuclear, y modular por supuesto la calcificación. (iv) Sintetizar en el laboratorio directamente proteína MGP, con la dificultad de los altísimos costos que esta técnica.

Resumiendo, el síndrome de Keutel constituye un espectro de alteraciones estrechamente relacionadas con el proceso natural de calcificación endocondral. Está implicada la proteína Gla de matriz (MGP) como agente etiológico; es una proteína constituida por 84 aminoácidos con tres dominios de asociación al calcio normalmente, cuya actividad a nivel de la cascada osteogénica es la de participar como agente supresor de una hiper-calcificación. En este síndrome está presente pero mal codificada y en consecuencia mal elaborada, lo que provoca incapacidad para asociarse al calcio e impedir niveles exagerados de precipitación mineral a la matriz cartilaginosa, siendo esta la más afectada en la enfermedad.

Referencias

1. Cancela Leonor, Chih-lin Hsiehg, Uta Francket, and Paul a. Price. Molecular Structure, Chromosome Assignment, and Promoter Organization of the Human Matrix Gla Protein Gene The Journal of Biologcal. Chemistry. 1990; Vol 265 (25): pag 15040-15048.
2. Tongwen Wang. The 26s Proteasome System in the signaling pathways of TGF-Beta superfamily. Frontiers in Bioscience. 2003; Vol 8: pag 1109-1127.
3. Yagi K, Tsuji K, Nifuji A, Shinomiya K, Nakashima K, Decrombrughe B, Noda M. Bone morphogenetic protein-2 enhances osterix gene expression in chondrocytes. Journal Cell Biochem. 2003; Vol 6: pag 1077-1083.
4. Stan Gronthos, Shaoqiong Chen, Cun-Yu Wang, Pamela G Robey, and Songtao Shi. Telomerase Accelerates Osteogenesis Of Bone Marrow stromal Stem Cells by Upregulation Of Cbfa1,

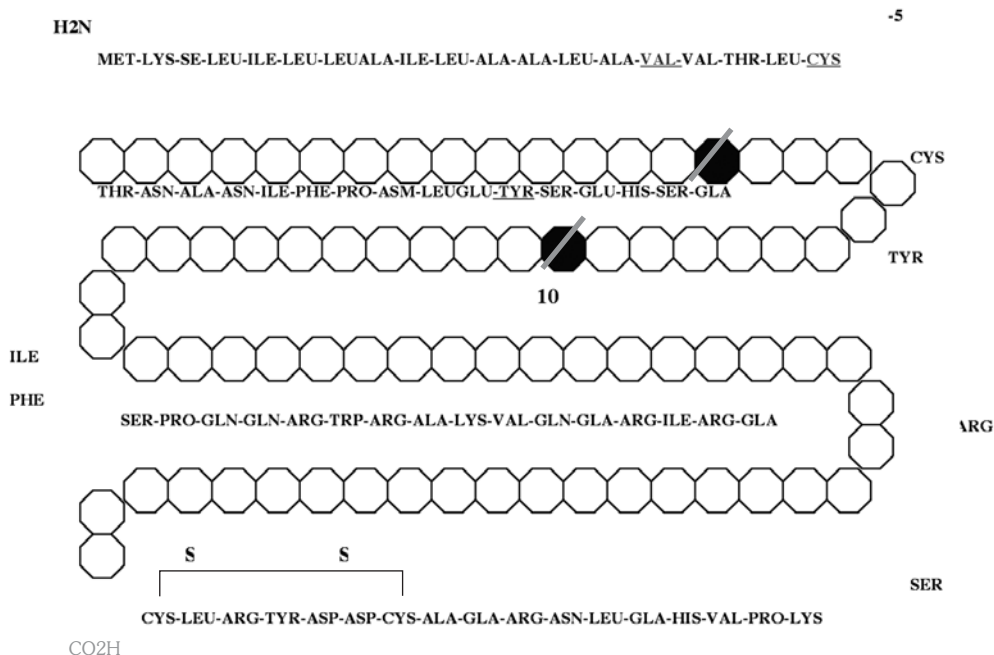


FIGURA 2. Sitios de mutación sobre la estructura de la MGP, que dejan como resultado una proteína madura no funcional. (Modificado de Cancela et al., 1990).

- Osterix, and Osteocalcin. *Journal of Bone and Mineral Research*. Vol 18 (4): pag 716.
5. Patricia B. Munroe, Rana O. Olgunturk, Jean-Pierre Fryns, Lionel Van Maldergem, France Zierysen, Bulend Vuksel, R. Mark Gardiner & Eddie Chung. Mutations in the Gene Encoding the Human Matrix Gla Protein Cause Keutel Syndrome. 1999; Vol 21 (1): pag 142 - 144.
 6. Jiali Shen, Hayk Hovhannisyan, Jane B. Lian, Martin A. Montecino, Gary S. Stein, Janet I. Stein and André J. Van Wijnen. Transcriptional Induction Of The Osteocalcin Gene During Osteoblast Differentiation Involves Acetylation Of Histones H3 And H4. *The Endocrine Society*. 2003.
 7. Zebboudj AF, Shin V, Bostrom K. Matrix Gla Protein And Bmp-2 Regulate Osteoinduction in Calcifying Vascular Cells. *J Cell Biochem*. 2003.
 8. Scott F. Gilbert. Swarthmore College. Parte 3: Later embryonic development. Osteogenesis: The Development of Bones. Schematic diagram of endochondral ossification, *Developmental Biology*. 6ª ed. 2004.
 9. David M. Willis, Arleen P. Loewy, Nichole Charlton-Kachigian, Jian-Su Shao, David M. Ornitz, and Dwight A. Towler. Regulation of Osteocalcin Gene Expression by a novel Ku Antigen Transcription Factor Complex. *J. Biol. Chem*. 2002; Vol 277: pag 37280-37291.
 10. Vogiatzi María, MD, Lin-Su Karen, MD *Endotext*. Chapter 2. Growth Failure Associated With Skeletal Disorders. 2007. <http://www.endotext.org/pediatrics/pediatrics2/pediatrics2.html>
 11. Xue W., Wallin R., Olmsted D., Borra T. Matrix GLA Protein Function in Human Trabecular Meshwork Cells: Inhibition of BMP2-Induced Calcification Process. *IOVS*. 2006; Vol 47(3).
 12. Laizé V., Martel P., Viegas P, Price P, Cancela L. Evolution of Matrix and Bone -Carboxyglutamic Acid Proteins in Vertebrates. 2005.
 13. Cancela L., Ohresser M., Reia J., Viegas P, Williamson M., Price P. Matrix Gla Protein in *Xenopus laevis*: Molecular Cloning, Tissue Distribution, and Evolutionary Considerations. *American Society for Bone and Mineral Research. Journal Of bone and mineral research* 2001; Vol 16 (9).
 14. Terence M. Doherty, Lorraine A. Fitzpatrick, Daisuke Inoue, Jian-Hua Qiao, Michael C. Fishbein, Robert C. Detrano, Prediman K. Shah and Tripathi B. Rajavashisth. Molecular, Endocrine, and Genetic Mechanisms of Arterial Calcification. *The Endocrine Society. Endocrine Reviews*. 2004; Vol 25 (4): 629-672.
 15. Robert Barbey. Geneva Foundation for Medical Education and Research Edited by Aldo Campana. 2007 http://www.gfmer.ch/genetic_diseases_v2/gendis_detail_list.php?cat3=730 .
 16. M. Meier, L.P. Weng, E. Alexandrakis, J. Rüschoff and G. Goeckenjan. Tracheobronchial stenosis in Keutel syndrome. *Clinic of Pneumology, Immenhausen, Germany and Dept of Pathology, Klinikum Kassel, Kassel, Germany* .*Eur Respir J* 2001; Vol 17: pag 566-569.
 17. Terence M. Doherty, Kamlesh Asotra, Lorraine A. Fitzpatrick, Jian-Hua Qiao, Douglas J. Wilkin, Robert C. Detrano, et al. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. University of California, Los Angeles, USA. 2003.
 18. Beyhan Tüysüz, MD; Savaş Üngür, MD; Figen Akalin, MD; Asim Cenani, MD; Walter W. Tunnessen, Jr, MD. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999. Revisado 2007. Vol 153 (7): pag 765-766. http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/153/7/765?ikkey=bdf6173bb83570130385c71c684aba036264565c&keytype2=tf_ipsecsha.
 19. WrongDiagnosis.com. Keutel síndrome. 2007. http://www.wrongdiagnosis.com/k/keutel_syndrome/intro.htm. (generalidades-videos)
 20. WrongDiagnosis.com. Prevalence and Incidence of Keutel syndrome. 2007. http://www.wrongdiagnosis.com/k/keutel_syndrome/prevalence.htm
 21. MGP matrix Gla protein [Homo sapiens] GeneID: 4256 Entrez Gene http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=4256&ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Gene.Gene_ResultsPanel.Gene_RVDocSum updated 04-Oct-2007.
 22. Yasuhiko Baba, MD; Daniel F. Broderick, MD; Ryan J. Uitti, MD; Michael L. Hutton, PHD; Zbigniew K. Wszolek, MD. Heredofamiliar Brain Calcinosis Syndrome. *Mayo Clinic College of Medicine, Jacksonville, Fla. Mayo Clin Proc*. 2005; Vol 80: pag 641-651.

UN ACERCAMIENTO FISIOPATOLÓGICO EN DIABETES *Mellitus* TIPO 2

MAYERLI B. RODRÍGUEZ¹, ROBIN RADA, M.D.,²

Resumen

Diabetes *mellitus* tipo 2 es un trastorno metabólico de alta prevalencia en nuestro país, caracterizado por hiperglucemia, hiperinsulinemia e hiperglucagonemia. Con una alta tasa de morbimortalidad dada por complicaciones microvasculares que incluyen retinopatía, neuropatía, polineuropatía periférica, neuropatía autonómica y complicaciones macrovasculares como el infarto agudo de miocardio y la enfermedad periférica vascular. Los componentes estudiados en la patogenia de la enfermedad son el genético, endocrino y ambiental, cuyos mecanismos más importantes son la resistencia a la insulina, el déficit de secreción de las células beta (β), la disminución de la masa celular β pancreática, los defectos en los transportadores de glucosa en especial el GLUT4, la hiperglucagonemia y la disfunción endotelial. Lo que lleva a comprender la diabetes como una enfermedad multifactorial donde la detección de puntos claves en la fisiopatología son de gran importancia para buscar opciones en su tratamiento.

Palabras clave: glucosa, insulina, glucagón, incretinas, estrés oxidativo.

Abstract

The type 2 of diabetes mellitus is a metabolic disorder with a high prevalence in our country, characterized by hyperglycemia, hyperinsulinemia and hyperglucagonemia. With a high rate of morbidity mortality given by micro vascular complications that include retinopathy, neuropathy, polineuropathy, autonomic neuropathy: and the macrovascular complications as heart attack and periphery vascular diseases. The studied components in the pathogenic of the disease are the genetic, endocrine and environment, which more important mechanisms are the insulin resistance, the decrease of the β cells secretion (β) and the β cellular mass, the defects in the glucose transporters specially GLUT4, the hyperglucagonemia and the endothelial dysfunction. It leads us to understand the diabetes as a multi-factorial disease where the detection of key points in the physiopathology is of great importance to look for options in its treatment.

Key words: glucose, insulin, glucagons, incretins, oxidative stress.

Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es una enfermedad epidémica que involucra a la población mundial y países como China, India y el Medio Oriente tienen la mayor incidencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que en el año 2000, 171 millones de personas padecían de DM2 y calcula que para el 2036 el estimado ascenderá a 366 millones. En Latinoamérica existen alrededor de 15 millones de personas con diabetes y la tendencia es llegar a 20 millones para el 2014.

En Colombia 6,1% de la población adulta padece la enfermedad. La prevalencia de DM2 en personas menores de 30 años es del 5% y en mayores de 60 años llega al 20%. En Estados Unidos del 90% al 94% de los diabéticos tienen DM2 y desde los años setenta su incidencia ha aumentado al doble (1-3).

Los pacientes diabéticos tienen una significativa tasa de morbimortalidad por complicaciones micro y macro vasculares; las primeras, incluyen retinopatía, o edema macular, o ambas; nefropatía que conduce a falla renal,

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

² Docente de medicina interna, facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia. Médico internista, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

* Correspondencia: Mayerli Rodríguez M., mayerlirodriguez@yahoo.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 640 5729.

polineuropatía periférica con alto riesgo de ulceración y amputación, neuropatía autonómica a nivel gastrointestinal, cardiovascular, genitourinario y disfunción sexual, los cuales están presentes en el 50% de los pacientes. Dentro de las complicaciones macro vasculares se encuentra el infarto agudo de miocardio (IAM) que ocurre dos a cuatro veces más frecuente que en la población general y la enfermedad vascular periférica. Además, los pacientes diabéticos tienen mayor incidencia de aterosclerosis, de hipertensión arterial sistémica y de hiperlipidemia; otras complicaciones a considerar son la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar no cetósico hiperglucémico (4,5).

Es importante resaltar la enfermedad cardiovascular como la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes, en donde del 10% al 25% presenta cardiopatía isquémica la cual es secundaria generalmente a obstrucción de las arterias coronarias por un proceso aterosclerótico, que evidencia la disfunción endotelial, prevalente en esta enfermedad (4-6).

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La DM2 es un desorden metabólico crónico caracterizado por la presencia de hiperglucemia, déficit y resistencia a la insulina e hiperglucagonemia, con alteración del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que resulta en el defecto de secreción y acción de la insulina (4,5).

La causa de DM2 es multifactorial y de allí la importancia de comprender la fisiopatología para encontrar los puntos claves en los cuales se puede intervenir para combatir la enfermedad. Su componente heterogéneo implica un componente genético evidenciado por la predilección de grupos étnicos y familiares; y un componente conferido al estilo de vida que puede llegar a ser un mayor factor determinante en la expresión de la DM2 (1).

En cuanto al componente genético en la DM2, el gen candidato es el *KCNJ11* (del inglés: *potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 11*) que codifica para el canal sensible al potasio *Kir6.2*; y el gen *TCF7L2* (del inglés: *transcription factor 7-like 2*) el cual regula la expresión del gen pro glucagón, así como la producción del péptido glucagonoide tipo 1. Otro gen alterado que se relaciona con la resistencia a la insulina en el tejido músculo esquelético, por una disfunción mitocondrial a este nivel es el *OXPPOS*, sin embargo, el mecanismo de acción aún no ha sido bien dilucidado (1,10).

Para comprender el desorden metabólico se empezará primero por analizar la insulino resistencia, pero para ello se debe conocer la acción y secreción de esta hormona en condiciones normales. Con el aumento de glucosa hay secreción de insulina a través de una respuesta bifásica, primero con una fase precoz y rápida que dura diez minutos en la que hay secreción insulínica de gránulos preformados y luego, con una fase tardía en la cual hay biosíntesis de *novo* por ello la respuesta es menos intensa y sostenida (8).

Para la producción de insulina primero se hace la transcripción del ARNm del ribosoma de la célula β pancreática que forma el péptido proinsulina, el cual es transportado al retículo endoplásmico, donde sufre sulfuro oxidación y se genera la proinsulina, que es llevada al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos que por acción de enzimas proteolíticas se escinde la proinsulina en insulina y en péptido C. (8)

La exocitosis de la insulina se produce por la contractilidad de los cilios gracias a la presencia de miosina, cuya producción es promovida por la activación del citoesqueleto por el complejo calcio calmodulina, tras la despolarización de la membrana celular estimulada por el transportador GLUT2 fosforilado (*Glucose Transporter 2*) (8).

Una vez excretada la insulina se une al receptor por autofosforilación de unidades β y hay activación de proteínas quinasas las cuales actúan como segundos mensajeros que activan la transcripción génica y las enzimas para el metabolismo. Luego se transporta la glucosa a través del transportador GLUT4 (*Glucose Transporter 4*) al tejido adiposo y muscular, el cual es defectuoso en DM2 lo que explica la resistencia a la insulina.

La insulina aumenta la actividad de la glucoquinasa hepática, la deshidrogenasa pirúvica, la acetil CoA carboxilasa y la glicógeno sintasa, e inhibe la lipasa intracelular y las fosforilasas, lo cual se ve reflejado en la gluconeogénesis hepática y músculo-esquelética, en la conversión de glucosa en triglicéridos y en la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas (8).

Después de la ingestión de glucosa, el mantenimiento de sus niveles normales depende de tres eventos: el primero es la estimulación de la secreción de insulina, luego la supresión de la producción endógena de glucosa principalmente a nivel hepático y finalmente, la estimulación de la absorción de la glucosa en tejidos periféricos, primordialmente por el músculo (4,1).

En la DM2 la secreción de insulina está alterada. Para que la resistencia a la insulina tarde en manifestarse como DM2 se requiere que haya una mayor producción de insulina por parte de las células β para mantener la glicemia dentro de los valores normales, pero que finalmente será un mecanismo ineficaz. En la evolución hacia DM2, hay inicialmente una disminución del 25% en la producción de insulina comparada con personas con tolerancia normal a la glucosa, lo que contribuyen en un 50% a la hiperglucemia postprandial, todo ello debido a la degeneración de las células β pancreáticas que generalmente se asocia a una reducción genéticamente predeterminada de éstas, ya sea por mecanismos apoptóticos a partir del estrés oxidativo o necróticos y esta rata de pérdida corresponde al 40% en intolerancia a la glucosa o el 60% en pacientes con DM2 (1,12-14).

Inicialmente se producen alteraciones en la secreción pulsátil de insulina, luego defectos en la primera fase de la secreción, insensibilidad de la célula β para la glucosa y finalmente alteración de la relación proinsulina – insulina; a lo cual se le añade una reducción en la actividad del receptor de insulina tirosín kinasa, una disminución en la fosforilación y un defecto celular primario en la acción de la insulina, promoviendo una subsecuente hiperinsulinemia que genera cambios metabólicos y vasculares incluyendo obesidad, dislipidemia, enfermedad coronaria e hipertensión arterial (3,9-11). Además, el tejido muscular en estos pacientes es resistente a la insulina debido a defectos en la funcionalidad del receptor, en la vía de transducción de la señal del receptor de insulina, en el transporte de glucosa, en la fosforilación, en la síntesis de glicógeno y en la oxidación de la glucosa (4,1).

La capacidad de producir adenosina trifosfato (ATP) está disminuida en la DM2. Con la infusión de insulina aumenta los niveles de genes de transcripción mitocondrial en el músculo y producción de ATP, lo cual señala a la insulina como un factor regulador clave de la biogénesis mitocondrial muscular; sin embargo, la insulina solo aumenta los niveles de ATP en pacientes no diabéticos, probablemente por la falta de respuesta a la insulina en pacientes con DM2, reduciendo la utilización de sustratos y la resistencia a la insulina (9).

La glucotoxicidad y la lipotoxicidad inducen estrés oxidativo y una producción elevada de citoquinas inflamatorias como interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral β (FNT β) que llevan a daño celular, disminuyen la proliferación celular y promueven la apoptosis de las células β pancreáticas, reduciendo así

la producción insulínica; además modifican el receptor de la insulina y la expresión génica del transportador GLUT4 (15-20).

Existen dos familias moleculares de transportadores de glucosa, una de ellas corresponden a los transportadores ligados al sodio que se encuentran en intestino y riñón, donde el transporte se hace en contra del gradiente de concentración pero usando cotransportadores de sodio como fuente de energía. El otro grupo corresponde a los que utilizan la difusión facilitada a favor del gradiente de concentración de glucosa y comprende cinco proteínas homólogas transmembranales: Glucose Transporter GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4 y GLUT5 (15).

En el músculo esquelético la resistencia a la insulina se ha relacionado con defectos en el transporte de glucosa, lo cual resulta de errores en la fusión, en la exposición o en la activación del transportador de glucosa GLUT 4, que aparecen por defectos en las vías de señalización intracelular, principalmente por factores paracrinos como la hiperglucemia o por incremento en la concentración de ácidos grasos libres o de FNT β . De hecho estudios en ratones transgénicos han demostrado que el aumento de la concentración intracelular de GLUT 4 puede mejorar la DM2, de allí que medicamentos que promuevan la traslocación del mismo, resultan beneficiosos como tratamiento (15). En segundo lugar la hiperglucemia establecida se debe a una producción hepática de glucosa excesiva dada por la acelerada gluconeogénesis, pese a que los niveles de insulina se han duplicado o triplicado, evidenciando la resistencia hepática a la insulina (4,1). Los mecanismos fisiológicos relacionados con los diferentes tejidos incluyen el uso de ácidos grasos que son mayor fuente de energía que la glucosa, disminuyéndose la utilización de la misma. Respecto a los ácidos grasos oxidados en el hígado estos aumentan la gluconeogénesis y a su vez hacen una regulación negativa en la respuesta celular a la glucosa en el páncreas de pacientes con DM2 llevando a la disminución en la secreción de insulina. Todo ello contribuye a un ciclo en el que con la disminución de la eliminación de glucosa por los tejidos periféricos, aumenta la producción hepática de glucosa, pero con una secreción insuficiente de insulina (1,12-14).

En la fisiopatología de la DM2 el tercer punto a estudiar es la hiperglucagonemia que estimula la gluconeogénesis y la glucogenólisis. El aumento se presenta por falta de inhibición en la secreción de glucagón en condiciones de hiperglicemia secundarias a insuficiencia insulínica y a una reducción de efecto inhibitorio de la insulina

(8). Parte de la modulación de la insulina y la secreción de glucagón en condiciones normales está dada en parte por los péptidos hormonales que se originan en el tracto gastrointestinal, llamados incretinas, los más importantes son el Péptido Glucagonoide 1 (GLP-1) y el Péptido Insulinotrópico dependiente de Glucosa (GIP). El papel predominante está dado por GLP-1 el cual aumenta la secreción de insulina, la proliferación y regeneración de células β , disminuye la secreción de glucagón, la apoptosis celular β , el vaciamiento gástrico y el consumo de comida al disminuir el hambre y generar tempranamente la sensación de saciedad (12,13).

Los niveles de incretinas se aumentan durante la absorción de nutrientes, incrementando la secreción de insulina a través de los receptores para las incretinas en las células B pancreáticas, que se activan mediante la proteína G acoplada a la adenilato ciclasa, que resulta en el paso de Adenosín Trifosfato (ATP) a Adenosín Monofosfato ciclasa (AMPC) y con la activación de la proteína quinasa A, se secreta la insulina (12, 13).

La contrarregulación de las incretinas se da a través de la degradación por la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), de allí que los supresores de esta enzima son un punto importante como tratamiento, así como los agonistas de las incretinas (12,13).

Complicaciones de la DM2

Las complicaciones de la DM2 son de tipo macrovascular y microvascular y el origen de las últimas se fundamenta en dos tópicos: la alteración de la función endotelial y la hiperglicemia directamente, que activa vías metabólicas alternas de la glucosa durante el ciclo del ácido tricarbóxico y genera especies reactantes de oxígeno (ROS) a través de la cadena respiratoria mitocondrial que llevan a daño celular endotelial.

Empezaremos por comprender la función endotelial normal, para luego analizar los factores que llevan al desarrollo de la disfuncionalidad. La función adecuada implica un balance entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores derivados del endotelio que mantienen el tono de la pared del vaso, permitiendo la circulación sanguínea controlando la proliferación celular y la inflamación (10,16).

Cuando hay estrés oxidativo o activación de los receptores muscarínicos por la vía de señalamiento de la proteína G, se activa la óxido nítrico sintasa (ONs) y a partir de L-arginina, oxígeno molecular y la reducción de

la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), se produce óxido nítrico y guanosín mononucleótido fosfato ciclasa (GMPc) que conducen a vasodilatación y a la inhibición de la agregación plaquetaria (10,16).

El factor más importante derivado del endotelio es el óxido nítrico (ON); otros incluyen la endotelina (ET-1) la angiotensina II, la prostaciclina y el factor hiperpolar derivado del endotelio. La disfunción endotelial es causada por la exposición crónica al estrés oxidativo y a la lipoproteína de baja densidad (LDL), en el que el mecanismo de regulación es insuficiente y conlleva una disminución en la producción del ON e inflamación vascular crónica dada por la expresión IL-6, de la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) (10,16) y aumento de las moléculas de adhesión que incluyen la selectina E, molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1) las cuales inhiben el acoplamiento con la ONs y la activación de la NADPH oxidasa, que llevan al aumento en la producción de radicales superóxido y de peroxinitrito, con el subsecuente aumento del potencial redox en el citosol y aumento de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) y 3-glicerol-fosfato que promueve la entrega de electrones al complejo mitocondrial respiratorio, lo que genera una alteración en el acoplamiento en la fosforilación oxidativa, finalizando en la disminución ATP, aumento de los productos finales de glicación (AGEs), activación de la proteína quinasa C (PKC), la hexosamina y el factor nuclear $\kappa\beta$, que aumentan la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y la expresión de VCAM-1 para continuar en el ciclo de aumento del estrés oxidativo. Estos puntos son de gran importancia ya que se buscan medicamentos que bloqueen estas vías y prevengan complicaciones en los pacientes diabéticos (10,16-20).

Por su lado los ácidos grasos promueven el daño oxidativo que resulta en la formación de peróxidos lipídicos. Los pacientes con DM2 se caracterizan por tener en el plasma altos niveles de ácidos grasos y una capacidad disminuida para reducirlos. Por ende existe una respuesta defectuosa de la mitocondria secundaria al daño en el músculo esquelético a la estimulación aguda con insulina en pacientes con DM2 (9).

La alteración vascular no se explica por un solo mecanismo sino por varios y éstos se interrelacionan conjuntamente de la siguiente manera: el péptido ET-1 tiene dos subtipos de receptores A y B, que tienen efectos vasoconstrictores si actúan en conjunto; este efecto junto con otros de la ET-1, que incluyen mitogénesis celular muscular, adhesión leucocitaria y quimiotaxis de mono-

citós promueve el proceso aterosclerótico en pacientes con DM2. Sin embargo, el receptor tipo B por sí solo genera vasodilatación por la vía óxido nítrico L arginina, lo que explica que el bloqueo selectivo del receptor ET tipo A pueda ser útil como tratamiento (21).

En la disfunción microvascular el factor determinante principal es la hiperglucemia, la cual tiene dos puntos básicos como mecanismos: activación de vías metabólicas alternas a partir de la glucosa o sus productos de degradación, o ambos y la generación de ROS a través de la cadena respiratoria mitocondrial (22). La secuencia de mecanismos que llevan al desarrollo de este tipo de complicaciones inicia con la hiperglucemia, donde la glucosa se metaboliza por el ciclo del ácido tricarbóxico, generando donadores de electrones que son el nicotinamida adenin dinucleótido reducido (NADH) y el flavin adenin dinucleótido reducido (FADH₂), cuyos electrones pasan a los complejos I y II de la cadena respiratoria mitocondrial; en condiciones normales estos electrones pasan a la coenzima Q y luego se transfieren al complejo III; éste, por el citocromo C al IV, generando O₂ molecular que luego es reducido a agua. Pero con el aumento excesivo de glucosa, el complejo III se satura, los electrones se devuelven a la coenzima Q y son donados al oxígeno molecular, generando superóxido que se degrada a radicales libres. Eventualmente éstos se pueden degradar, si está activa la enzima superóxido dismutasa, a peróxido de hidrógeno y luego a oxígeno más agua (22).

Con la acumulación de radicales libres de oxígeno en mitocondria se activa la *Foly* ADP ribosa polimerasa (PARP) que transforma la molécula NAD en ácido nicotínico y disminuye la cantidad de la enzima Glicer-aldehido-3-Fosfato Deshidrogenada (GAPDH) la cual es importante para la reparación de ADN y transforma el Glicer-aldehido-3-Fosfato (G3P) en 1,3 difosfoglicerato, esta reacción estará limitada y se va a acumular el G3P que alternamente activa la vía de la PKC la cual disminuye ONSe y aumenta la ET-1, el VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), TGF β, colágeno, fibronectina, el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-I), NADPH oxidasa y el factor de transcripción NK-κB que activa genes proinflamatorios en la vasculatura, lo que conduce finalmente a aumento de la permeabilidad vascular y de la angiogénesis (22).

El G3P también activa la vía de los productos finales de la glicación (AGEs) por tres mecanismos: el primero es la modificación de las proteínas involucradas en la regulación de genes de transcripción; el segundo, los AGEs modifican moléculas que llevan a cambio en la

vía de señalamiento celular conduciendo a disfunción celular y finalmente, modifican las proteínas circulantes en sangre que se unen a receptores de AGEs y los activan, con lo que estimulan la producción de citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento que desencadena la patología vascular (22).

Como en la vía de degradación de la glucosa esta pasa primero a glucosa-6-fosfato, luego a fructosa-6-fosfato, y esta a glicer-aldehido-3-fosfato, el siguiente metabolito en acumularse ante el bloqueo de la GAPDH es la fructosa-6-fosfato, la cual activa la vía de la hexosamina, en la que se produce modificación de la N-acetilglucosamina y así cambios en la expresión de genes que conducen a un aumento de expresión de PAI-I y del TGF-β (22). Finalmente, con la activación de la vía del poliol a través de la acumulación de glucosa, hay consumo de NADPH, que es además cofactor esencial para reducir el glutatión. De allí que la activación de esta vía al reducirse en NADPH se aumente la susceptibilidad al estrés oxidativo al no reducir el glutatión (22).

En cuanto a las complicaciones macrovasculares, el mayor determinante en la patogénesis es la insulino resistencia ya que genera un aumento de flujo de ácidos grasos libres del adipocito a la célula endotelial lo que lleva a mayor oxidación mitocondrial, generando NADH Y FADH₂ y sobreproducción de ROS que seguirán las vías descritas anteriormente para la generación del daño celular (22). Uno de los últimos mecanismos estudiados es el dado por el PPAR β (del inglés: *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma*) cuyo ligando endógeno son los ácidos grasos. Este receptor es expresado en piel, células musculares, tejido adiposo, endotelio vascular, hígado, corazón, cerebro y en células pancreáticas β. Dentro de sus funciones están el aumento de la lipogénesis en tejido adiposo subcutáneo con disminución de ácidos grasos en suero, el aumento de la sensibilidad hepática a la insulina, la disminución en la producción hepática de glucosa y la disminución de los marcadores de riesgo cardiovascular tipo proteína C reactiva, meloproteinasa-9 (MMP-9) e IL-6, siendo tanto antiinflamatorio como antiaterogénico, por lo que se deduce que sus agonistas sean la base para el manejo y prevención de las complicaciones vasculares en el paciente diabético (11).

Con esta revisión, en la que se resaltan los puntos más relevantes de la fisiopatología de la DM2 se pretende ampliar la visión y comprensión acerca de los posibles blancos terapéuticos de esta patología, sobre los que aún hay mucho por investigar.

Referencias

1. Spellman, Craig W. Islet Cell Dysfunction in Progresion to Diabetes Mellitus. *J Am Osteopath Assoc.* 2007; Vol 107(suppl 3): pag S1-S5.
2. Levitzky, Yamini S.; D'Agostino, Ralph B.; Fox, Caroline S.; Pencina, Michael J.; Meigs, James B.; Vasan, Ramachandran S. The Framingham Heart Study Trends in the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus From the 1970s to the 1990s. *Circulation.* 2006; Vol 113: pag 2914-2918.
3. Polania Cabrera Diana. Enfoque tereapéutico en diabetes mellitus tipo 2. En: Cañón Viviam, Godoy Javier, Hincapié Gustavo, Velásquez Juan Carlos. *Curso de Medicina Interna 2004.* Bogotá D.C., Colombia. Imprenta y publicaciones Fuerzas Militares; 2004.
4. DeFronzo, Ralph A. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 1999; Vol 131: pag 281-303.
5. Pinilla Roa Análida. Diabetes mellitus tipo 2. En: Cabrera Ramón, Prada Gonzalo, Archila Paulo, Pinzón Alfredo; Pinilla Análida et al. *Métodos diagnósticos en Medicina Clínica. Enfoque práctico.* Colombia. Celsus; 2007.
6. Nathan, David. Long-Term Complications of Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 1993; Vol 328 (23); pag 1667- 1685.
7. Raghavakaimal Sreekumar; Sreekumaran Nair. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction & diabetes. *Indian J Med Res.* 2007; Vol 125: pag 399-410.
8. Fisiología del páncreas endocrino. Curso integrado de clínicas médico quirúrgicas. 2001. <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/integradotercero/apfisiopsist/nutricion/nutricion1.html>
9. Kashyap, Sangeeta R., Defronzo, Ralph A. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2007; Vol 4: pag 13-19.
10. Hanley Anthony J.G.; Karter, Andrew J.; Williams, Ken; Andreas Festa; Ralph B.; D'Agostino, Jr; et al. Prediction of Type 2 Diabetes Mellitus With Alternative Definitions of the Metabolic Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation.* 2005; Vol 112; pag 3713-3721.
11. Yki-Järvinen, Hannele. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004; Vol 351; pag1106-1118.
12. Freeman, Jeffrey S. The Pathophysiologic Role of Incretins. *J Am Osteopath Assoc.* 2007; Vol 107(suppl 3): pag S6-S9.
13. Boyle, Patrick J.; Freeman Jeffrey S. Application of Incretin Mimetics and Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors in Managing Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Osteopath Assoc.* 2007; Vol 107(suppl 3): pag S10-S16.
14. Guías ALAD 2000. Capítulo 4 Control clínico y metabólico de la DM2. PARA El diagnóstico y manejo de la Diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. *Guías ALAD 2000.* 2000; pag 1-92.
15. Sheperd, Peter; Kahn Barbara. Glucose transporters and insuline action. *N Engl J Med.* 1999; Vol 341(4) ; pag 248- 257.
16. Hamilton, Sandra J; Chew, Gerard T ; Watts, Gerald F. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2007; Vol 4: pag 89-102.
17. Larsen, Claus; Faulenbach, Mirjam; Vaag, Allan; Vølund, Aage; Ehses, Jan A.; Seifert, Burkhardt, et al. Interleukin-1-Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2007; Vol 356: pag 1517-1526.
18. Hartge, Martin M; Unger, Thomas; Kintscher, Ulrich. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; Vol 4: pag 84-88.
19. International Diabetes Federation. *Global Guideline for Type 2. International Diabetes Federation* 2005; pag 3-79.
20. Freeman, Dilys J.; Norrie, John; Sattar, Naveed; Neely, R. Dermot G.; Cobbe; Ian Ford, Stuart M.; et al. Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus : Evidence for a Protective. *Circulation.* 2001; Vol 103; pag 357-362.
21. Cardillo, Carmine; Campia, Umberto; Bryant, Melissa B.; Panza, Julio A. Increased Activity of Endogenous Endothelin in Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2002; Vol 106: pag 1783-1787.
22. Brownlee Michael. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes.* 2005; Vol 54: pag 1615-1624.

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN EL SIDA

DIANA M. RAMÍREZ L.^{1*}, IVONNE C. GUZMÁN O.¹, SANDRA L. RODRÍGUEZ M.²

Resumen

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), es una enfermedad que se desarrolla como consecuencia de la destrucción progresiva del sistema inmunitario y constituye un conjunto de síntomas y signos provocados por la infección del retrovirus tipo 1 (VIH-1). Dentro de las afecciones importantes se encuentra las alteraciones hematológicas reflejadas por trastornos en la línea roja, siendo la manifestación más común la anemia; en la línea blanca representada principalmente por linfopenia, en la hemostasia dada por alteraciones de las plaquetas y megacariocitos y finalmente anomalías morfológicas en médula ósea. Las causas principales de estas alteraciones se derivan de la infección que actúa directa y particularmente sobre las células del sistema inmune aumentando la posibilidad de adquirir infecciones oportunistas, neoplasias, enfermedades autoinmunes e hiperesplenismo. Actualmente, debido al aumento progresivo en el índice de prevalencia del sida, la amplia presentación de alteraciones hematológicas se considera un campo importante para el pronóstico de esta enfermedad que cobra millones de vidas anualmente.

Palabras clave: Sida, VIH, anemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Abstract

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), is a disease that develops as a result of the progressive destruction of the immune system and is a set of symptoms and signs of infection caused by the retrovirus type 1 HIV-1. In the haematological disorders is important the red line abnormalities, the most common is the anemia, represented mainly by white lymphopenia, in the hemostasis given by abnormalities of platelets and megakaryocytes and morphological abnormalities in heart bone. The main causes of these disturbances are arising from the infection that acts directly and particularly on cells in the immune system and increasing the possibility of acquiring opportunistic infections, malignancies, autoimmune diseases and hypersplenism. Currently, due to the progressive increase in the rate of prevalence of AIDS, comprehensive presentation of haematological is considered an important area for the prognosis of this disease which takes millions of lives annually.

Key words: AIDS, HIV, anemia, lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia.

Introducción

Existen dos virus diferenciados que causan sida en los humanos, el virus de inmunodeficiencia adquirida tipo 1 (VIH-1) y el virus de inmunodeficiencia adquirida tipo 2 (VIH-2), siendo el primero el que ha tenido mayor incidencia a nivel mundial. El VIH se transmite a través de los fluidos corporales, por contacto sexual con personas infectadas, por compartir jeringas contaminadas, por transfusión de sangre y de madre a hijo durante la gestación o la lactancia. Debido a las diferentes formas de transmisión del virus, la incidencia de la infección se expande a una gran velocidad infectando cerca de 6000

personas al día. En Colombia se observa una tendencia progresiva a la generación de epidemia, revelada por las cifras reportadas en el 2006 por la Organización Mundial de la Salud, que muestran 54.805 casos, de los cuales cerca de 16.500 han muerto. El 96% de los casos informados son por contagio sexual, en donde el grupo de edad predominante se encuentra entre los 25 a 35 años¹⁻⁰.

El sida constituye un conjunto de síntomas y signos provocados por la infección del virus, que destruyen progresivamente al sistema inmunitario. A medida que el número de linfocitos T CD4⁺ descende, aparece una

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

² Docente de Laboratorio clínico, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

* Correspondencia: Diana Marcela Ramírez. diana.marcela88@gmail.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 640 5729.

sintomatología cada vez más compleja y grave que afecta varios sistemas del organismo, lo cual está asociado a infecciones oportunistas y neoplasias que junto con alteraciones del sistema nervioso central conducen a la muerte. Una persona infectada por el VIH es seropositiva, y pasa a desarrollar un cuadro de sida cuando su nivel de Linfocitos T CD4 desciende por debajo de 200 células/mililitro de sangre, evolucionando de un estado asintomático portador a un estado sintomático^{3, 5}.

Dentro de las anormalidades hematológicas de importancia se encuentran las comprometidas con la médula ósea, los elementos celulares de la sangre y la hemostasia. Las causas principales de estas alteraciones se derivan de los efectos directos supresores de la infección del VIH, la hematopoyesis inefectiva, infecciones infiltradas en la médula ósea, deficiencias nutricionales, depuración celular secundaria a esplenomegalia y los efectos de las drogas usadas en el tratamiento de la infección. Otras causas se derivan de la disminución de histamina, taquicardia y bradipnea, asociadas a un desequilibrio inmunológico, en donde la secreción de citocinas induce la disminución de glóbulos rojos y otros elementos de la médula ósea. Además, el factor de necrosis tumoral, y otras citocinas (TGF- β , IL-1, TNF- β) inhiben la hematopoyesis, con el consecuente progreso de la enfermedad en pacientes con VIH³.

La anemia es la alteración más común de las manifestaciones hematológicas en pacientes con sida, ha estado asociada a progresión de la enfermedad y corto tiempo de sobrevivencia. Su incidencia oscila entre el 70% al 95%. La presencia de leucopenia varía entre el 57% al 76%, con una marcada linfopenia y neutropenia, transcurriendo usualmente con la anemia como indicio de progresión de la enfermedad. La mayoría de infecciones severas ocurre con recuentos de neutrofilos menores de 500/mm³. La trombocitopenia, a pesar de no estar asociada con la progresión de la enfermedad, es la manifestación inicial en un 25% al 45% de los casos^{6,7}.

Alteraciones a nivel de la línea roja

La anemia es la manifestación hematológica más frecuente del sida; se observa en un rango del 70 al 95% de los pacientes en algún punto de su evolución y obedece a mecanismos directos e indirectos de la infección⁵. En las personas seropositivas asintomáticas se observa en un 15% al 20%, llegando al 95%, en etapas avanzadas del sida. Esta anemia corresponde a una clasificación morfológica normocítica normocrómica, con concentraciones de hemoglobina de ocho a diez

g/dl, acompañada con un recuento bajo de reticulocitos y se transforma en microcítica hipocrómica al avanzar la enfermedad. El origen principal de la anemia es la pérdida de sangre asociada a enfermedades neoplásicas como sarcoma de kaposi en el tracto gastrointestinal o por lesiones gastrointestinales que están acompañadas de infecciones oportunistas por *Cytomegalovirus*⁸⁻¹¹.

En cuanto a la fisiopatología están determinados varios mecanismos: el primero corresponde a la disminución en la producción de glóbulos rojos a causa de la infiltración de la médula ósea por neoplasias, infecciones o medicamentos mielosupresivos como la zidovudina (AZT); el segundo se presenta por un aumento en la destrucción de glóbulos rojos, generando una anemia hemolítica relacionada con auto-anticuerpos, el síndrome hemofagocítico, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica; el tercero surge como consecuencia de la ineficiente producción de glóbulos rojos en aquellos pacientes que tengan un recuento de reticulocitos anormal, por deficiencias nutricionales de ácido fólico en una inadecuada ingestión o patologías yeyunales y de vitamina B12, resultado de un proceso de malabsorción en el ileon o también por infecciones gástricas que afectan la mucosa; el cuarto está relacionado con deficiencia en las células progenitoras, se ha demostrado *in vitro* que las células progenitoras de la médula ósea de infectados por el VIH, son significativamente menos eficientes en su capacidad de generar unidades formadoras de colonia eritrocíticas (CFU-E) comparadas con las provenientes de personas sanas; el quinto corresponde a un déficit de eritropoyetina, siendo comprobado que la respuesta a la EPO en los enfermos anémicos infectados por VIH es menor que la observada en enfermos con igual grado de anemia pero de otra etiología (como deficiencia de hierro o enfermedades crónicas), y que algunas de las citocinas producidas en el sida tienden a bloquear la producción de eritropoyetina^{4, 5}.

El grado de anemia se correlaciona con la severidad y progresión de la enfermedad, siendo este el principal factor de riesgo relacionado con muerte temprana. Asimismo, un porcentaje de hematocrito menor al 25% se considera como importante predictor negativo para la sobrevivencia de los pacientes infectados por el complejo *Mycobacterium avium*^{9,10,12}.

El tratamiento de la anemia es esencial en la asistencia médica del paciente infectado y entre las modalidades terapéuticas se incluyen suplementos nutricionales, transfusiones sanguíneas y recombinación con eritropoyetina, entre otros^{12,13}.

Alteraciones de la línea blanca

Uno de los signos más frecuentes es la marcada leucopenia, debido a la linfopenia y neutropenia que aparece en el 57% al 76% de los sujetos con enfermedad avanzada. Es causada por la inhibición de la granulopoyesis por el mismo virus, por la infiltración de organismos infecciosos o neoplasias en médula ósea, por efectos de algunas drogas, por procesos autoinmunes y por hiperesplenismo^{11,14-16}.

La linfopenia es tal vez el marcador inmunohematológico más característico del VIH y se presenta como resultado de la interacción del virus con el receptor primario CD4⁺ y los correceptores CCR5 y CXCR4. La integración de los correceptores con el receptor CD4⁺ hace posible la penetración del virus y la evasión de la respuesta inmune. Los linfocitos T activados son el blanco para la replicación del virus y aproximadamente de uno a diez mil millones de estas células se infectan diariamente, cada uno con una vida en promedio de 2,2 días¹⁷.

La relación normal en sangre periférica de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ es aproximadamente 2:1, proporción que en el Sida se ve alterada hasta el punto de invertirse los valores, principalmente por la citólisis de los linfocitos CD4⁺, que al disminuir progresivamente, elevan compensatoriamente el recuento de CD8⁺. Así mismo, se presenta también una disminución de las citocinas y de los factores de crecimiento que se requieren para la diferenciación de células madre, normalmente producidos por linfocitos y monocitos^{12,18}.

El recuento de la población de linfocitos B en sangre periférica no experimenta cambios significativos en las diferentes etapas de la infección por el VIH, hecho que contrasta con el desequilibrio que sufren sus funciones y que consiste principalmente en una activación policlonal con síntesis de anticuerpos para antígenos antiguos y en una notable disminución de la respuesta humoral a nuevos antígenos⁵.

Otra alteración común es la neutropenia, que usualmente se acompaña de anemia en las etapas avanzadas del sida. Esta patología refleja mecanismos autoinmunes debidos a anticuerpos antineutrófilos y a citotoxicidad y también a la acción de medicamentos antirretrovirales como la zidovudina (AZT), promotora de hipoplasia y de aplasia medular y como el ganciclovir, inductor de la granulocitopenia, sin que se conozca el mecanismo

exacto de la acción de estos medicamentos en los leucocitos. Cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/mm³ es indispensable evaluar las terapias farmacológicas administradas por el alto riesgo de infección y de desarrollar sepsis. Los antibióticos se deben suministrar sólo cuando exista una evidencia de infección bacteriana o como precaución, cuando el recuento de neutrófilos se encuentre por debajo de 500 células/mm³ por un periodo restringido de tiempo⁹.

Dentro del tratamiento de la neutropenia se encuentra la estimulación de la mielopoyesis usando factor estimulador de colonia granulocito (G-CSF) o factor estimulador de colonia granulocito-macrófago (GM-CSF)^{5,13,16}.

Alteraciones de la hemostasia

La trombocitopenia se presenta como la alteración más frecuente de la hemostasia en cualquier etapa de la infección y se caracteriza por la disminución anormal del recuento plaquetario por debajo de 150.000/mm³ en sangre periférica. Es consecuencia de la infección de los megacariocitos, o del acortamiento de supervivencia en el transcurso de la infección. Aparece en un 25% al 45% de los pacientes con sida, siendo la hemorragia el signo y síntoma característico que indica el grado de la enfermedad. En etapas avanzadas, cuando el recuento plaquetario es inferior a 50.000/mm³, el 82% de los pacientes manifiestan complicaciones que se desarrollan con epistaxis, petequias y hemorragias, entre otras. Sin embargo, en el 24% de los pacientes en etapa temprana de la enfermedad no se presentan estos síntomas. A pesar de que la trombocitopenia es con frecuencia la primera manifestación de la infección por el VIH, su presencia o ausencia no se correlaciona con la progresión al sida^{5,13}.

Los signos clínicos y tratamiento de la trombocitopenia son semejantes a los que se siguen en individuos sin la infección, como son: la plasmaféresis, los corticoides, el interferón y la irradiación de la celda esplénica en bajas dosis¹. Según refieren algunos autores, la esplenectomía es una de las terapéuticas con mejores resultados para resolver la trombocitopenia, debido a que el bazo, como principal órgano linfoide, participa activamente en la destrucción plaquetaria y también en la replicación del VIH^{14,15}. Adicionalmente, la disminución de antitrombina es otra alteración relacionada con un mayor riesgo de presentar trombosis que puede estar asociada a nefropatía, como resultado de su pérdida por orina^{13,16}.

Hallazgos de médula ósea

Las anomalías morfológicas de la médula ósea son frecuentes, aumentan durante el transcurso de la enfermedad y se pueden categorizar en anomalías específicas e inespecíficas, prevaleciendo la hiperplasia y las alteraciones displásicas en una o en más de las tres líneas celulares. Las específicas son debidas a la infección por el VIH o la terapia antirretroviral y las inespecíficas a procesos como la plasmocitosis, de la cual es responsable un homólogo de la interleucina seis (IL-6) que se presenta en el genoma del herpes virus-8 humano^{1,19,21}. Dentro de otras causas inespecíficas se encuentra la hiperplasia histiocítica en ausencia de infecciones oportunistas, la hiperplasia en el hueso tuétano que se presenta en un 15% al 88% y en otros casos del 5% al 40%, a la hipocelularidad resultante de tratamientos farmacológicos o quimioterapéuticos^{19,21}.

En algunas ocasiones se encuentran granulomas en médula ósea que permiten el diagnóstico de las infecciones oportunistas del sida como tuberculosis miliar, sarcoidosis, histoplasmosis, mononucleosis infecciosa, criptococosis, neumocistosis, toxoplasmosis y a infecciones por *citomegalovirus* y *parvovirus B19*^{2,19,22}.

Se ha demostrado que en los precursores megacariocíticos se presentan anomalías en la segmentación nuclear y que están presentes micromegacariocitos sin que se conozca su fisiopatología. Entre otras anomalías se encuentran el aumento creciente de reticulina, los procesos mielodisplásicos, la hipoplasia o aplasia de células rojas, el almacenamiento creciente del hierro y la atrofia de la médula por reemplazo de tejido adiposo, entre otras^{5,19}.

Conclusiones

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida sida, hace parte de las enfermedades con mayor incidencia a nivel mundial, causada por la infección del retrovirus VIH-1. Una persona infectada por el VIH o seropositiva pasa a desarrollar un cuadro de sida cuando su nivel de linfocitos T CD4 desciende por debajo de 200 células/mililitro de sangre, generando un estado sintomático variable en cada paciente y lentamente progresivo y degenerativo, en el que las manifestaciones hematológicas tienen una importante repercusión. Se presentan cambios de la hemostasia y de carácter inmunohematológico expresados en alteraciones cuantitativas y funcionales de los elementos formes de la sangre, siendo la anemia la principal alteración (70% al 95%), seguida de leucopenia (57% al 76%) y trombocitopenia (25% al 45%) pudiendo presentarse solas o asociadas, de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad.

Referencias

- Borbolla E. Jose. Hematología. Algoritmos Diagnósticos. Editorial McGraw Hill. 2004; Pág 67-73.
- Galeta C. de Ozalla. Manifestaciones Hematológicas el el paciente infectado por VIH Y Sida. Servicio de Hematología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Medicine. 1998; pag 3953-3958.
- Shirlyn. B. Mckenzie. Hematología Clínica. 2ª ed. Editorial Manual Moderno. 2000.
- Características epidemiológicas de las nuevas infecciones causadas por el VIH comparadas con los casos de Sida. 2003. http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S02139111200400200010&script=sci_arttext&tlng=es
- Osorio Guido. Hematología. 2ª ed. Editorial Mediterraneo. 1997; pag 502-513.
- Cecily D. Cosby, PhD, FNP/PA-C. Hematologic disorders associated with human immunodeficiency virus and AIDS. Journal of infusion Nursing. 2007; Vol 30(1); pag 22-32.
- C. Burgaleta A. de Ozalla. Manifestaciones hematológicas en el paciente infectado por VIH y Sida. Servicio de Hematología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid Medicine. 1998; Vol 7(85); pag 3953-3958.
- Silvia M. Montano, MD, MPH, Jose L. Sanchez, MD, MPH, Alberto Laguna-Torres, MD, MTMH, Paloma Cuchi, MD, Maria M. Avila, MD, PhD, Mercedes Weissenbacher, MD, et al. Prevalences, genotypes, and risk factors for HIV transmission in south america. Epidemiology and Social Science. Journal. 2005; Vol 40(1); pag 57-62.
- Volberding, Paul Levine. Alexandra M. · Dieterich, Douglas · Mildvan, Donna. Mitsuyasu Ronald. Saag Michael. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies Clinical Infectious Diseases 2004; pag 1454-1463.
- Susan Claster. Biology of anemia, differential diagnosis, and treatment options in human immunodeficiency virus infection. Journal of infectious diseases. 2002; pag 105-109.
- Donald W. Northfelt, MD. Hematologic Manifestations of HIV. Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona. 1998.
- Alexandra M. Levine, David T. Scadden, John A. Zaia, and A. Krishnan. Hematologic aspects of HIV/AIDS. American society of hematology. 2001; pag 463-465.
- Julie Hambleton. Merle A Sande, MD. Paul A, Volberding, MD. The medical management of AIDS. Hematologic complications of VIH infection. 6ª ed. USA. 1999.
- Paul A. Volberding, Kelty R. Baker, and Alexandra M Levine. Human immunodeficiency virus hematology. American Society of Hematology. 2003; pag 290-304.
- Mariela Mansilla, Julia Galzerano, Jorge Di Landro, Alicia Margarinos, Gustavo Bogliaccini, Adelina Braselli. Esplenectomía en la trombocitopenia inmune asociada a la infección por VIH. Rev Med. 2001; Vol 17(3); pag 213-217.
- Nancy E. Kline, Ph.D. Hematologic manifestations of HIV/AIDS. HIV curriculum for the health professional. Pag 233-236.
- Servais, Jean; Nkoghe, Dieudonné Schmit, Jean-Claude Arendt, Vic, Robert, Isabelle; Staub, Thérèse; HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2001; pag 221-225.
- Stephen P. Slone, M.D. Hematologic manifestations of HIV infection. Department of Pathology and Laboratory Medicine. 2004; Vol 1: pag 1.
- Marshall A. Lichtman, Ernest Beutler, Thomas J. Kipps, William J. Williams. Manual de hematología. 6ª ed. Madrid, España. Editorial Marbán Libros. 2005.
- Servais, Jean; Nkoghe, Dieudonné Schmit, Jean-Claude Arendt, Vic, Robert, Isabelle; Staub, Thérèse; HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2001. pag 221-225.
- Zhao Xiaohui, Sun Nora, Witt Mallori, Keller Margaret, Niihara Yutaka. Changing pattern of AIDS. A bone marrow study.
- Franco S, Carmen. Estudio Histológico de Médula Ósea. Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios. Medwave. 2002.

MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE ANTIMETASTÁSICA E IMPLICACIONES EN LA INMUNOTERAPIA

ESTEBAN C. RODRÍGUEZ^{1*}, DIANA P. PACHÓN²

Resumen

El objetivo de generar conocimiento en el área de la biología tumoral y metastásica es poder mejorar y desarrollar terapias basadas en la relación del sistema inmune con las células tumorales, y por ende lograr sustituir los tratamientos que solo usan citotóxicos con nuevas terapias inmunológicas y químicas logrando mejores resultados. En esta revisión se describirán las funciones de las células del sistema inmune y sus mediadores bioquímicos, como se evita la metástasis así como los mecanismos que utilizan las células tumorales para evadir la respuesta del sistema inmune, especialmente la regulación de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo I (MHC-I).

Palabras clave: inmunomoduladores, tumores metastásicos, inmunoterapia, respuesta inmune antimetastásica.

Abstract

The main goal of this review is to broaden the knowledge in the area of tumoral and metastatic biology in order to improve and develop therapies based on the relation between immune system and the tumorlike cells, and therefore to get replace the therapies that simply use cytotoxics implementing new immunological and chemical therapies obtained better results. This work it will be described the functions of the immune system cells and their biochemical mediators, how avoid the metastasis and the mechanisms that use the tumorlike cells to evade the immune system response, specially the regulation of molecules of the Major Histocompatibility Complex type I (MHC-I).

Key words: immunomodulators, metastatic tumors, immunotherapy, antimetastatic immune response.

Introducción

El estudio de la relación de los tumores con los componentes del sistema inmune se inició en los primeros años del siglo XX con Paul Ehrlich, bacteriólogo alemán, e Ilya Ilyich Mechnikov, microbiólogo ruso, ambos premios Nóbel de medicina en 1908, quienes son considerados los creadores de la inmunobiología tumoral (1).

El desarrollo y entendimiento de la relación tumor-inmunidad se ha venido esclareciendo con base en hipótesis sostenidas por pruebas experimentales. A pesar de los grandes desarrollos que se han tenido en

esta área, aun faltan por esclarecer muchas cosas y se sigue investigando en temas como la inmunovigilancia o capacidad del sistema inmune de reconocer y atacar células tumorales, en los mecanismos de escape por los cuales las células tumorales evitan la acción del sistema inmunitario y en la inmunoterapia (2).

Las células metastásicas son células con una inestabilidad genética especial que le da capacidad de salir del tumor primario y circular por el organismo huésped hasta alojarse y sobrevivir en otro tejido que puede ser adyacente al tejido afectado o estar en comunicación por vasos sanguíneos, linfáticos y/o por medio de las cavidades

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

² Docente de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

* Correspondencia: Esteban Rodríguez. u0400681@umng.edu.co. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 640 5729.

anatómicas normales del cuerpo, generando así la formación de los tumores secundarios. Las metástasis son las verdaderas causas de muerte por cáncer, de ahí la importancia de conocer su biología e interacción con los mecanismos inmunológicos normales (2).

El éxito en el desarrollo de una efectiva respuesta antitumoral por medio de fármacos sintéticos o inmunofármacos, se basa en el conocimiento de cómo el sistema inmune se inactiva cuando hay una diferenciación maligna de las células cancerígenas (antes células normales) sin detener su crecimiento y posterior diseminación (3).

Inmunovigilancia y sus intermediarios

La inmunovigilancia, término acuñado por Lewis Thomas y McFarlane Burnet en la década del 70, nos explica la acción destructiva de los mecanismos inmunes efectoras celular y humoral sobre células tumorales, y de acuerdo a esto se han descrito varios mecanismos naturales para la erradicación de los tumores, pero solo algunos tienen gran importancia para los tumores humanos, entre ellos están la función de los linfocitos T citotóxicos (Tc) y de los linfocitos T ayudadores (Th), la de las células asesinas naturales (NK) y la de los macrófagos (2,4). Los hallazgos que apoyan la teoría de inmunovigilancia son fácilmente comprobados con ensayos *in vitro*; sin embargo, para que estos sean efectivos es necesario determinar y potenciar los mecanismos que contribuyen a la respuesta inmune frente a los tumores, *in vivo*. Actualmente la única evidencia clínica disponible que apoya la teoría de inmunovigilancia es la gran incidencia que tienen los procesos malignos y la presencia de tumores sólidos en pacientes inmunosuprimidos para trasplantes de órganos o injertos de células madre; dado que la mayoría de estos tumores malignos son provocados por organismos virales, hace que se ponga en duda esta teoría (5).

Función de los linfocitos: La función de los linfocitos es la eliminación de células tumorales por los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ (Tc). Estos reconocen antígenos presentados por el MHC clase I y proteínas mutantes o proteínas virales oncogénas unidas a este complejo (2,6). Se ha demostrado la presencia de células Tc específicas del tumor en melanomas, las cuales son capaces de destruir el tumor del que derivan (7). Se ha descrito como “preparación cruzada” a la activación de las células Tc específicas de antígenos tumorales en donde inicialmente las células del tumor son fagocitadas por las células presentadoras de antígeno (CPA)

del hospedero, principalmente células dendríticas, las cuales expresan el antígeno tumoral unido a MHC-I y a MHC-II; el MHC-I activa directamente a las células Tc y luego los linfocitos cooperadores CD4⁺ (LTh) se activan y secretan citoquinas que promueven la maduración de los linfocitos Tc en células funcionales (2). La acción de los linfocitos Th frente a los tumores resulta menos importante ya que la activación de los linfocitos Tc no es tan dependiente de los Th, aun así la cooperación dependiente del contacto entre estas dos células puede marcar la diferencia entre la efectividad o evasión de la respuesta inmune antimetastásica (8,9).

Función de células NK: Las células NK lideran la respuesta inmune innata actuando en conjunto con los linfocitos $\gamma\delta$ y con células natural killer T (NKT) (5). Todas estas células son activadas por citoquinas pro inflamatorias que liberan las células tumorales, macrófagos y células estromales del tejido afectado; así se genera una cascada de citoquinas que tiene como fin reclutar mas y mas células inflamatorias de respuesta inmune innata (NK, NKT y linfocitos $\gamma\delta$) las cuales a su vez van a producir otras citoquinas proinflamatorias como IFN- γ , IL-15 e IL-12 que pueden tener acción directa sobre las células tumorales (4,5). La función antitumoral de IL-2, IL-12 y del factor estimulante de colonia de macrófagos (CSF-M) se atribuye a la activación de los NK, ya que ensayos *in vitro* muestran un incremento en las funciones de las células NK (8). La producción de Perforinas, FasL y de factor de necrosis tumoral (TNF), relacionado con la apoptosis inducida por ligando (TRAIL) que median la muerte de las células tumorales, por células NK, e interviene en la liberación de antígenos y en el establecimiento del paso de activación de la respuesta inmune adaptativa (5); la función antitumoral que tiene la relación entre las células NK y los macrófagos (específicamente células dendríticas (CD)) se explicará mas adelante. Como vemos, las células NK pueden actuar espontáneamente sobre algunos tipos de células tumorales, especialmente sobre células hematopoyéticas las cuales no presentan MHC clase I; además, pueden participar en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, del inglés: *antibody dependent cell cytotoxicity*) contra células recubiertas por IgG (8).

Función de los macrófagos: En modelos *in vivo*, estas células son mas eficaces en la eliminación de células tumorales que de células normales. Entre los posibles mecanismos de activación de los macrófagos por los tumores se encuentra el reconocimiento de células malignas por el IFN- γ producido por LT específicos de tumores y células NK (5,6,10). La relación de las

células NK y las CD ayuda a promover la maduración y migración de las CD que llevan el antígeno hasta los nodos linfáticos para que todas las células del sistema inmune reconozcan el antígeno tumoral; sin embargo, esto no es suficiente para detener la progresión de los tumores debido al alto recambio antigénico que tienen las células tumorales (5,16). Los macrófagos eliminan las células tumorales por medio de la liberación de enzimas lisosómicas, de intermediarios de oxígeno reactivo y óxido nítrico NO como también por la producción de TNF e IFN- γ los cuales inducen apoptosis de células tumorales y trombosis en los vasos sanguíneos neoplásicos o “angiostasis”. Por ejemplo las células de kuffer son las primeras células hepáticas en tener contacto con células metastásicas y tienen la capacidad intrínseca de erradicarlas (2,5,6,10).

Existen diversos factores provenientes del tumor o del sistema inmune involucrados en la respuesta inmune antimetastásica, los cuales pueden estimular o inhibir la acción metastásica (11); sin embargo, se continúa con el estudio de estos y otros factores, con la esperanza de obtenerse avances que contribuyan con el desarrollo de inmunoterapias más efectivas.

Entre los factores derivados del tumor se encuentran:

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I (MHC-I) el cual por inmunoselección y progresión tumoral pierde la expresión de sus antígenos como consecuencia de los arreglos genéticos inducidos en las células, específicamente en los locus del antígeno leucocitario humano (HLA) tipo I, logrando así la evasión del reconocimiento llevado a cabo por los linfocitos Tc (2,10). Las células que no expresan MHC-I son un blanco para las células NK (2,3,7,12); sin embargo, los estudios que se encuentran en la literatura acerca de la disminución en la expresión o función de los antígenos MHC-I en las células tumorales relacionan esta característica con un aumento significativo del crecimiento del tumor primario y de la capacidad metastásica del tumor secundario (2,12,13).

Las moléculas coestimuladoras las cuales son esenciales en la respuesta inmune mediada por los linfocitos T. Los linfocitos T necesitan de dos tipos de señales para iniciar una respuesta inmune adecuada, una es la del receptor TCR del linfocito y su contraparte el MHC, y en la otra señal participan las moléculas coestimuladoras ICOS, SLAM, CD40 y las de la familia B7 (13). Por tal razón, los arreglos genéticos que se llevan a cabo en las células tumorales también conllevan a la no expresi-

ción de las moléculas coestimuladoras de la familia B7 (B7-1 (CD80), B7-2 (CD86)) necesarias para que los linfocitos Tc por medio del CD28 reciban la señal y se estimule su proliferación y la producción de citoquinas tóxicas (2,13).

Las moléculas de adhesión celular (CAM) que se dividen en familias (superfamilia de las Igs, selectinas, mucinas e integrinas) están presentes en todo el organismo y se relacionan con varias funciones, tales como reparación tisular, angiogénesis, hemostasia, inflamación y respuesta inmune. El papel que tienen las CAM en la respuesta inmune permite la interacción entre los linfocitos Tc y Th y de ellos con otras células como las tumorales. Un cambio de las CAM en células linfoides y en células tumorales favorece el desarrollo de metástasis, evita la transvasación de linfocitos y demás células hacia el tumor y permite la circulación de células metastásicas (2,13). Como vemos, dentro de este grupo de moléculas de adhesión nos interesa nombrar más específicamente las moléculas de adhesión leucocitarias dentro de las cuales se encuentra la LFA-1 una integrina β_2 leucocitaria que interactúa con las ICAM (moléculas de adhesión celular pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas), esta interacción es la que va a mediar la unión de los linfocitos T con las células presentadoras de antígeno (CPA) la cual es fundamental para la activación de los linfocitos (2).

Las citoquinas inmunosupresoras y proapoptóticas como IL-10, TGF- β , galectinas, CD95L y algunas prostaglandinas (PGs) actúan directamente sobre linfocitos T CD8⁺ (Tc) y linfocitos T CD4⁺ (Th) induciendo su inactivación o apoptosis (2,4) e indirectamente actúan en la vía de presentación del antígeno sobre la CPA (4). La IL-10 que tiene actividad inmunosupresora sobre macrófagos y células dendríticas, inhibe la expresión de otras citocinas tales como IL-2, TNF β , INF γ e IL-12 y actúa como factor de crecimiento para las células tumorales que la producen (2,8). El TGF- β producido en grandes cantidades en muchos tumores es un potente inmunosupresor ya que inhibe la proliferación y las funciones efectoras de linfocitos y macrófagos (2,6,14). Uno de los mecanismos más efectivos que tienen las células tumorales para evadir la respuesta inmune del hospedero es la producción de citoquinas antiinflamatorias. Dentro de los estudios sobre inmunosupresión tumoral está el de la Galectina-1 la cual se ha encontrado que esta presente en el carcinoma ovárico, melanomas y linfomas, e induce apoptosis de los linfocitos T activados, a través de la inducción de Bcl-2 (2) el cual es uno de los principales reguladores a nivel mitocondrial de la apoptosis (14).

Entre los factores derivados del sistema inmune están:

Las células NK las cuales son consideradas la primera línea de defensa antitumoral y no necesitan sensibilización para atacar las células tumorales. Por lo tanto se han desarrollado terapias con IL-12 para estimular a acción antitumoral de las NK (15). Estas células también son consideradas vigilantes inmunológicos ya que se demostró que su disminución aumenta la vulnerabilidad del organismo a desarrollar tumores malignos, aumenta la metástasis y aumenta la producción de células metastásicas (2).

Los fagocitos mononucleares: (monocitos-macrófagos) juegan un papel importante por su acción en la respuesta inmune antimetastásica; se ha demostrado que las células de kuffer fagocitan inespecíficamente células tumorales y también que producen factores que aumentan la angiogénesis con la consecuencia de incrementar el crecimiento tumoral y el escape del sistema inmune, aunque no se conocen las causas por las que los tumores activan los macrófagos (2,10). Un mecanismo de inmunosupresión causada por los tumores es la disminución de las citoquinas como la CSF-M que ayudan en la maduración y proliferación de los macrófagos: una disminución de macrófagos maduros y un aumento de inmaduros promueve el desarrollo de metástasis (2,8).

Los anticuerpos (Ac) específicos producidos por células inmunes o por las mismas células tumorales mientras se lleva a cabo la respuesta inmune mediada por células, son más eficaces. Los anticuerpos producidos por células tumorales puede que cumplan funciones antagonistas ya sea como inhibidores de la metástasis o como colaboradores de la actividad tumoral: los Ac inhibidores intervendrían en la cascada metastásica y probablemente inhiben esta acción por medio de varios mecanismos como la activación del complemento lisando las células tumorales, ADCC, opsonización de las células metastásicas para su posterior fagocitosis siendo reconocidas por células que contengan el receptor Fc e interfiriendo en la adhesión y capacidad de agregación de las células metastásicas. Los Ac colaboradores de la metástasis neutralizan antígenos circulantes o unidos a CD que van hacia los ganglios linfáticos evitando el reconocimiento por los linfocitos Tc y producen una selección negativa de las variantes más antigénicas y menos metastásicas. Todos estos mecanismos son soportados por experimentos *in vivo* que demuestran su funcionalidad siendo mas estudiado el reconocimiento de células tumorales por el receptor Fc; sin embargo,

los mecanismos que involucran al complemento y a la ADCC solo son apoyados por ensayos *in vitro* (2,9).

Papel de la expresión del MHC clase I en células tumorales en la evasión de las células NK y linfocitos CD8⁺ del huésped

Las moléculas clase I del MHC se expresan en la membrana de la mayoría de las células nucleadas, están constituidas por dos cadenas polipeptídicas: la α y la unidas β_2 microglobulina y un péptido antigénico. La cadena α codificada por genes del MHC I (HLA-A, -B y -C) (HLA del inglés: Human leukocyte antigens) es la mas pasada 43kD, la cadena β_2 microglobulina codificada por genes que no están ubicados en el sistema génico del MHC tiene peso intermedio 12kD y el péptido antigénico tiene entre nueve a once aminoácidos de largo (6,12,14).

Las moléculas del MHC clase I y II tienen la característica de ser poligénicas y polimórficas; las variantes que corresponden a las de clase I son HLA-A, HLA-B y HLA-C, (14).

Por medio de la maquinaria de las CPA, las moléculas HLA clase I expresan epítopes de patógenos intracelulares y antígenos asociados a tumores de las células neoplásicas que son procesadas por las CPA (17). La función de estas moléculas es la de modular la acción lítica de las células NK uniéndose a los receptores KIR (ITIM) expresados en la membrana de estas células y estimular la acción secretora de los linfocitos T CD8⁺ (Tc) por medio de la unión a los receptores del linfocito T (TCR) (12); en consecuencia, si las células tumorales tienen control sobre la expresión de estas moléculas o sea que la disminuyen, van a lograr camuflarse de las células Tc.

Por medio de análisis inmunohistoquímicos, utilizando anticuerpos monoclonales de unión específica a las moléculas HLA clase I, se comprobó que la disminución en la expresión o la ausencia de las moléculas HLA-I depende del tipo de tumor y que los arreglos genéticos pueden involucrar todos los genes del locus HLA-I y sus productos, a solo un haplotipo o a una combinación de anormalidades en el cromosoma 6. Los distintos fenotipos tumorales generados incluyen deficiencias en la estructura y función de las subunidades de los HLA-I y en los componentes de la maquinaria que procesa el antígeno tumoral dando así un mecanismo eficaz de evasión para el reconocimiento por las células Tc (2).

Los análisis inmunohistoquímicos se han utilizado para explicar la asociación entre la regulación a la baja o la ausencia del HLA-I y el mal pronóstico clínico de la enfermedad que se ha descrito en muchos tipos de enfermedades malignas que establecen un tumor sólido (12,17,18).

Por citometría de flujo y prueba de citotoxicidad mediada por complemento (CDC), todas las muestras de pacientes con enfermedades hematológicas malignas tales como leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin y linfoma de células B, mostraron deficiencias en la expresión del HLA-I, siendo mucho más baja la expresión en los tumores sólidos que en las leucemias. Se cree que esto puede deberse al tiempo que transcurre entre el diagnóstico de la enfermedad que establece un tumor sólido y el de una leucemia, haciéndose el diagnóstico de esta última en menor tiempo, lo que hace pensar que en un periodo de tiempo menos prolongado las células no alcanzan a ocasionar los cambios genéticos necesarios para producir un defecto en la expresión del HLA-I (12).

La funcionalidad de las moléculas del HLA-I dependen de la integridad de sus moléculas y la funcionalidad de la maquinaria de la CPA y los daños en alguna de estas partes, dependen del tipo de tumor presente en el organismo. Se comprobó que en las células metastásicas existe una menor expresión del HLA-I comparado con células de tumores primarios (17), esto podría contribuir con la explicación de por qué cuando se presenta metástasis cancerosa es aun más complicado el tratamiento a seguir.

Basados en los diferentes tipos de cáncer descritos en la literatura y sus mecanismos de evasión, se ha podido determinar que los defectos que afectan la estructura del HLA-I y los que afectan la vía de procesamiento antigénico aparecen con marcada diferencia (13). Algunos ejemplos de ellos son: células carcinomatosas de cáncer cervical, pulmonar, prostático y renal inducen a alteraciones en la expresión de la cadena β_2 microglobulina o a daños en los genes que codifican los péptidos transportadores de antígeno TAP-1 y TAP-2 (13); el herpes virus y el citomegalovirus producen las proteínas ICP47 y US6 respectivamente que interfieren en la unión de TAP con el antígeno evitando así su traslocación al retículo endoplásmico y posterior acoplamiento a las moléculas HLA-I; el virus de Epstein-Barr (EBV) produce una proteína llamada EBNA-1 que lleva secuencias repetidas Gli-Ala que hacen inaccesible el péptido para la degradación en el proteosoma. En el análisis de varias líneas

celulares de melanoma se demostró una disminución o no expresión de los genes del locus HLA-C (5).

Los defectos estructurales son más comunes en la cadena β_2 microglobulina y los defectos en la vía de procesamiento son más frecuentes en TAP. La caracterización de los defectos moleculares en el procesamiento y presentación de antígenos tumorales en las distintas enfermedades malignas pueden sugerir estrategias para seleccionar y monitorear a pacientes que reciben o van a recibir inmunoterapia con células T que se incluyen en los protocolos de tratamiento de estas enfermedades (13).

¿Si las células NK ejercen su acción lítica sobre células deficientes de moléculas HLA-I, por qué no la ejercen sobre las células tumorales? David Raulet (19) explica este fenómeno con la teoría de la hiposensibilidad en la que se muestra también como las células NK no atacan a linfoblastos propios que tienen deficiencia de moléculas HLA-I. En esta teoría se muestra que las células NK tienen dos tipos de receptores: unos que modulan la acción lítica de las células NK (NKG2D, NKR-P1C, y Ly49D) y unos que inhiben esta actividad (Ly49C, Ly49I y NKG2A); la estimulación continua y persistente de los receptores moduladores hace que las células NK entren en un estado de hiposensibilidad y anergia.

La creciente investigación en cuanto al papel que cumple la deficiencia de la expresión de moléculas HLA tipo I en la evasión de la respuesta inmune antimetastásica no solo conlleva a entender mejor los mecanismos moleculares del crecimiento tumoral sino también al desarrollo de nuevas terapéuticas anticancerígenas.

Inmunoterapia

La finalidad de la inmunoterapia es el conocimiento de la relación entre células tumorales y el sistema inmune. Los reportes más frecuentes de la literatura son sobre el tratamiento de los tumores primarios; sin embargo, a pesar del desarrollo de terapias para células metastásicas, se pueden encontrar extensos trabajos sobre diversas técnicas para inhibir el desarrollo, disminuir la incidencia o inducir la regresión de tumores malignos.

En la estimulación de la respuesta inmune antimetastásica se toman como blanco cada una de las fases, cada célula involucrada y cada componente molecular envuelto en ésta, y así lograr el objetivo planteado que es evitar la evasión de células metastásicas a la acción del sistema inmunitario (2).

Según la acción de los agentes usados para estimular el sistema inmune y para un mejor entendimiento sobre la inmunoterapia dividiremos la información en dos partes: Inmunoterapia pasiva e Inmunoterapia activa; la primera utiliza sustancias elaboradas fuera del huésped y no necesitan de su maquinaria para llevar a cabo su función, y la Inmunoterapia activa en la cual es importante la integridad de las células y demás mediadores del sistema inmune del huésped para lograr el propósito antitumoral (20).

Es importante anotar que no existe aun una quimioterapia ideal que supere las terapias actuales; por esto, la inmunoterapia que muestra los mejores resultados son las que se dan en combinación con otras técnicas terapéuticas normalmente usadas.

Inmunoterapia activa

El reconocimiento del antígeno tumoral es indispensable para activar la respuesta inmune.

La integridad de la vía del procesamiento del antígeno tumoral o TAA es el primer paso para que el sistema inmune reconozca células cambiantes; las CPA involucradas en este paso son la células dendríticas que van a estimular los linfocitos Th (CD4⁺) y Tc (CD8⁺) para realizar el ataque a las células tumorales (4); la vía que tiene mas efecto contra tumores es la polarización CD8⁺.

Los componentes que incrementan la inmunogenicidad de las células tumorales incluyen el BCG, toxina de la difteria y del tétanos (20) y también polisacáridos de hongos como el lentinan. Este polisacárido derivado de *Lentinus edodes* de estructura helicoidal tiene diversas propiedades antitumorales tales como disminución del tamaño tumoral hasta inhibición total de su desarrollo, pero la propiedad mas importante es la inhibición de la metástasis hepática por estimulación de las células de Kupffer (21), hecho que confirma la importancia de la teoría de la inmunovigilancia.

La inoculación de citoquinas, quimocinas y la integridad de las células T reguladoras es muy importante para la activación de la inmunidad celular antitumoral.

La IL-2, conocida como el factor de crecimiento de los linfocitos T, es fundamental en el desarrollo de linfocitos Tc y para incrementar la población de células T reguladoras (CD4⁺ CD25⁺); es utilizada en la inmunoterapia junto con el trasplante de células T activadas, LAK (Lymphokine-Activated Killer cells) y TIL (Tumor infiltrating Lymphocytes) las cuales se mencionarán mas adelante (20, 22).

La actividad antitumoral de IL-2 se incrementa el doble si se administra con TIL's de 10 a 100 veces mas que con la administración de LAK's. Cuando hay una baja expresión de IL-2 se ha observado que se incrementa el número de otras citoquinas (γ_c -signaling) tales como la IL-15 e IL-7 para ayudar en el desarrollo de las células T CD8⁺ (22).

La acción normal de las células T reguladoras (CD4⁺ CD25⁺) es controlar la respuesta de las células T CD4⁺, CD8⁺ y dendríticas para evitar una disfunción autoinmune. En la biología tumoral las células (CD4⁺ CD25⁺) reguladoras son reclutadas por el tumor a través de citoquinas como CCL22 y CTLA-4 y puede causar depleción de células T CD4⁺ y CD8⁺ a través de TGF- β e IL-10 o disminución de IL-2 (22). La inmunoterapia se basa en la administración de anticuerpos monoclonales (mAc) que inhiban los receptores de las citoquinas que reclutan a las células T reguladoras como el anti-CTLA-4 mAc, el bloqueo del CTLA-4 es una estrategia antitumoral que aumenta la actividad de los LT e inhibe la represión que ejercen las células (CD4⁺ CD25⁺) la molécula MDX-010 se describe como otro bloqueador del CTLA-4 (23).

La eliminación de factores bloqueadores promueve la acción de las células inmunes.

Los factores bloqueadores tales como IL-10, TGF- β , galectinas y prostaglandinas entre otros evitan la acción satisfactoria de la respuesta inmune; las técnicas inmunoterapéuticas para evitar esto se basan en: plasmaféresis de los pacientes con cáncer de colon y cáncer mamario, esta técnica arrojó buenos resultados pero requiere confirmación (16), y en la nanoencapsulación de fármacos anticancerígenos peptídicos y de activadores de macrófagos, esta técnica previene los efectos adversos de la quimioterapia clásica por que evita las grandes dosis necesarias para ver un resultado eficaz y también evita la aclaración rápida de los activadores de macrófagos como los muramil dipéptidos (MDP), lleva el fármaco al punto exacto de acción. Se espera tener esta técnica asequible en el futuro (24).

El tratamiento preventivo contra las metástasis involucra moléculas estimuladoras de la actividad de los macrófagos.

Algunos macrófagos especialmente las células de kupffer tienen la capacidad innata de atacar células metastásicas. En el cáncer colorectal (CRC) no tratado e incluso después de una resección quirúrgica, la incidencia de metástasis hepática es muy alta, la estimulación de la actividad antimetastásica de las células de kupffer involucra moléculas como IFN- γ ,

CSF-GM y MDP; se ha demostrado que la administración de estas moléculas durante el transcurso del CRC previene la incidencia de metástasis hepáticas en un alto grado (10).

Inmunoterapia pasiva

El trasplante de células inmunes autólogas da una nueva esperanza al paciente con cáncer. El desarrollo de esta técnica se dificulta en gran medida porque las células para cada paciente deben ser distintas y porque el estado inmunitario del paciente y el tipo de tumor influyen en la adherencia de las células transplantadas. La inoculación de células T activadas en conjunto con quimioterapia no mieloablativa es el procedimiento descrito que obtuvo mejores resultados en el caso de melanoma metastásico, la aplicación intra-arterial de las células y los fármacos tienen gran influencia con los resultados de la terapia (25).

La técnica llamada transferencia de células adoptivas o ACT (del inglés: *Adoptive-Cell Transfer*) se basa en la generación *ex vivo* de linfocitos altamente reactivos específicos del tumor del que derivan y la administración en grandes cantidades al paciente (trasplante autólogo); el protocolo refiere la inmunosupresión por medio de quimioterapia antes de la administración de las células y la aplicación de IL-2 junto con las células (26). Las células autólogas son derivadas de linfocitos infiltrantes del tumor (TIL) siendo en su mayoría CD8⁺, las que son rápidamente cultivadas *in vitro* con anticuerpo anti-CD3 (20, 26).

La repoblación del paciente con células T altamente reactivas al tumor no solo permite una activación de la respuesta antimetastásica de las células Tc sino también, un tratamiento nuevo para personas con inmunodeficiencias adquiridas (27).

El trasplante alogénico de células stem hematopoyéticas (HCT: *Hematopoietic stem Cell Transplantation*) en estados de inmunosupresión muestra efectos antitumorales en los cuales los oncólogos recientemente han puesto su atención. Dependiendo del tipo de cáncer, el HCT va a causar diversas reacciones en el paciente tales como el efecto GVT (del inglés: *graft-versus-tumor*) que es una citotoxicidad solo para el tumor y el efecto GVHD (del inglés: *graft-versus-host disease*) que genera una serie de manifestaciones clínicas muy similares a las de una enfermedad autoinmune. El desarrollo de GVHD depende de la presencia de células T aloreactivas que atacan tanto a las células tumorales como a las células normales

y muchos tumores sólidos provenientes de tejido epitelial son propensos a un efecto GVHD. El efecto GVT benéfico se presenta cuando las células T aloreactivas tienen especificidad únicamente por las células tumorales y el trasplante de células stem de intensidad reducida o RIST (del inglés: *reduced-intensity stem cell transplantation*) se desarrolló con el fin de tratar tumores muy avanzados; este tratamiento disminuye la mortalidad y morbilidad de la inmunosupresión causada por la quimioterapia antes del trasplante celular; y de manipular el desarrollo del efecto GVT (28).

Conclusiones

Debido a la importancia que tiene el conocimiento y el desarrollo de la biología tumoral y su relación con el sistema inmune hace indispensable que se aumente la investigación en estos campos, lo que permitiría el mejoramiento de las opciones para la terapia antitumoral y antimetastásica.

Es evidente que la inmunoterapia ha sido un gran avance para el tratamiento de las metástasis; sin embargo, la acción solitaria de ésta no tiene efectividad significativa sobre los padecimientos involucrados en el desarrollo de cualquier tipo de cáncer metastásico. La quimioterapia citotóxica es un tratamiento clásico con bajo grado de efectividad y una alta incidencia de efectos secundarios adversos y con una clara actividad limitada en distintos tipos de cáncer metastáticos. El rango de respuesta observado es del 10% al 25% y un pronóstico de vida de ocho meses con tratamientos con un solo fármaco como la dacarbazina (DTIC) en pacientes con melanoma maligno; los tratamientos cuádruples como el de Darnmouth (cisplatina, DTIC, BCNU y tamoxifen) no difieren mucho en la velocidad de respuesta y el pronóstico de vida pero sí es más tóxico que el DTIC (23, 29). Otros medicamentos nuevos como la fotemustina y la temozolomida tampoco son mejores que el DTIC (18,3).

El objetivo principal de la inmunoterapia al igual que las demás terapias clásicas utilizadas en el tratamiento contra el cáncer es evitar su diseminación y posteriormente reparar los cambios que produjo el desarrollo de la malignidad. Las principales ventajas de la inmunoterapia son evitar los efectos adversos de los tratamientos obteniendo una mayor eficacia y su utilización como tratamiento preventivo de procesos metastáticos. Dentro de las desventajas se puede mencionar que es un tratamiento experimental y no se han determinado exactamente las tasas de su efectividad y efectos adversos.

Referencias

1. Wikipedia.org. [Página en internet]. Wikimedia foundation. Inc [Fecha de actualización 2006 Ago 25; Citado 2006 Ago 30]. http://es.wikipedia.org/wiki/Paul_Ehrlich
2. Rabinovich, Adrian. *Inmunopatología Molecular*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2004.
3. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus Dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *Journal of Clinic Oncology*. 2000; Vol 18: pag 158-166.
4. Smith MJ, Godfrey DI, Trapani JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nature Immunology*. 2001; Vol 2: pag 293-299.
5. Malamberg JK, Ljunggren HG. Escape from immune- and nonimmune-mediated tumor surveillance. *Seminars in cancer biology*. 2006; Vol 16: pag 16-31.
6. Abbas A, Lichtman A. *Inmunología celular y molecular*. 5ta ed. Madrid, España: Editorial Elsevier S.A; 2003.
7. Periódico Universidad Nacional de Colombia; Bogotá; 2006 [Fecha de actualización 2006 Sep; Citado 2006 Oct 1]. Unal.edu.co [Página en internet]. <http://unperiodico.unal.edu.co/ediciones/92/11a.html>
8. Misawa E, Sakurai T, Yamada M, Hayasawa H, Motoyoshi K. Booster. Effect of Interleukin-2 on Natural Killer 1.1+ Cells Stimulated by Administration of Macrophage Colony-Stimulating Factor in Mice. *Journal of Immunotherapy*. 2002; Vol 26: pag 21-30.
9. Ochsnein AF. Principles of tumor immunosurveillance and implications for immunotherapy. *Cancer Gene Therapy, Nature Publishing Group*. 2002; Vol 9: pag 1043 – 1055.
10. Van der Bij GJ, Oosterling SJ, Meijer S, Beelen RHJ, Van Egmond M. Therapeutic potential of Kupffer cells in prevention of liver metastases outgrowth. *Immunobiology*. 2005; Vol 210: 259-265.
11. Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Patología humana*. 7ª ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier S.A; 2004.
12. Demanet C, Mulder A, et al. Down-regulation of HLA-A and HLA-Bw6, but not HLA-Bw 4, allospecificities in leukemic cells: an escape mechanism from CTL and NK attack?. *Blood*. 2004; Vol 103 (8): pag 3122-3130.
13. Seliger B, Cabrera T, Garrido F, Ferrone S. HLA class I antigen abnormalities and immune escape by malignant cells. *Seminars in cancer biology*. 2002; Vol 12: pag 3–13.
14. Regueiro JR, Lopez C, et al. *Inmunología*. 3ª ed. Madrid, España: Editorial Médica panamericana; 2002.
15. Smith MJ, Crowe NY, Godfrey DI. Nk cells and NkT cells collaborate in host protection from methylchlorantrene-induced fibrosarcoma. *International Immunology*. 2001; Vol 13: pag 459-463.
16. Ramírez JL, Ruiz-Arguelles A. *Inmunopatología de los tumores*. [Sede Web] Programa de Actualización Continua Para Médicos Generales de la Academia Nacional de Medicina de México. Recuperado el 14 de octubre de 2006. <http://www.drscope.com/privados/pac/generales/inmunopatologia/index.html>
17. Hiklin DJ, Marincola FM, Ferrone S. HLA class I antigen down-regulation in human cancers: T-cell immunotherapy revives an old story. *Molecular medicine*. 1999; Vol 5: pag 178-186.
18. Cabrera T, Lopez-Nevot MA, Gaforio J, Ruiz-Cabello F, Garrido F. Analysis of HLA expression in human tumor tissues [Abstract]. *Cancer immunology immunotherapy*. 2003; Vol 52 (1): pag 1-9.
19. Raulet DH. Missing self recognition and self tolerance of natural killer (NK) cells. *Seminars in immunology*. 2006; Vol 18: pag 145-150.
20. Hirschowitz EA, Hiestand DM, Yanelli JR. Vaccines of lung cancer. *Journal Thorac Oncology*. 2006; Vol 1: pag 93-104.
21. Zhang M, Cui SW, Cheung PCK, Wang Q. Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. *Trends in food science and technology*. 2006; pag 1-17.
22. Anthony PA, Restifo NP. CD4+CD25+ T Regulatory Cells, Immunotherapy of Cancer and Interleukin-2. *Journal of Immunotherapy*. 2005; Vol 28: pag 120-128.
23. Queirolo P, Aqcuati M. Targeted therapies in melanoma. *Cancer treatment reviews*. 2006; Vol 32: pag 524-531.
24. Pinto C, Neufeld R, Ribeiro AJ, Veiga F. Nanoencapsulation II. Biomedical applications and current status of peptide and protein nanoparticulate delivery systems. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2006; Vol 2: pag 53-65.
25. Rosenberg SA, Yang JC, Robbins PF, Wunderlich JR, Hwu P, Sherry RM, et al. Cell Transfer Therapy for Cancer: Lessons from Sequential Treatments of a Patient with Metastatic Melanoma. *Journal of Immunology*. 2003; Vol 26: pag 385-393.
26. Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive-Cell-Transfer Therapy for the Treatment of Patients with Cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2003; Vol 3: pag 666-676.
27. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Rosenberg SA, Hwu P, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer Regression and Autoimmunity in Patients after Clonal Repopulation with Antitumor Lymphocytes. *Science*. 2002; Vol 298: pag 850-854.
28. Lundqvist A, Childs R. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation as Immunotherapy for Solid Tumors. *Journal of Immunotherapy*. 2005; Vol 28: pag 281-288.
29. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *Journal of Clinic Oncology*. 2004; Vol 22: pag 1118-1125.

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

LUISA F. FRANCO B.^{1*}, KAREN L. RODRÍGUEZ G.¹, IVÁN A. MÉNDEZ R., M.Sc.³

Resumen

Las enfermedades de transmisión sexual son entendidas hoy en día como infecciones de transmisión sexual, por su presentación sintomática y asintomática. Dentro de la etiología sin lugar a dudas, sobresalen en términos de prevalencia pero también en cuanto a presentación clínica algunos virus como el Papiloma Humano, el Herpes simples o el Virus de Inmunodeficiencia humana, un hongo como la *Candida albicans*, un protozoo como la *Trichomonas vaginalis*, y algunas bacterias tales como el *Treponema pallidum*, la *Neisseria gonorrhoeae* y la *Chlamydia trachomatis*, siendo las de origen bacteriano las que se abordarán en la presente revisión.

Se describirán las generalidades de cada uno de estas bacterias, la fisiopatología de la infección y de la enfermedad, el tratamiento y prevención y el diagnóstico de laboratorio, todo dentro del referente epidemiológico nacional e internacional.

Palabras claves: Enfermedad de transmisión sexual, Sífilis, Blenorragia, infecciones por *Chlamydia*.

Abstract

Sexually transmitted diseases nowadays understood like sexually transmission Infections, by its symptomatic and asymptomatic presentation. Within the aetiology without doubt, they also excel in terms of prevalence but as far as clinical presentation some virus like the Human Papiloma, Herpes simplex or the Human Immunodeficiency Virus, a fungus like *Candida albicans*, a protozoan like *Trichomonas vaginalis*, as well as *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* corresponding to the bacterial aetiology and that was approached in the present revision. The majorities of each one of these bacteria, the physiopathology of the infection and the disease in each case are described, the treatment and prevention plus diagnosis by the laboratory, everything within the referring national and world-wide epidemiology.

Key words: Sexually transmitted diseases, syphilis, gonorrhoea, *Chlamydia* infections.

Introducción

Las Enfermedades o Infecciones de Transmisión Sexual (ETS/ITS) son todas aquellas infecciones que se transmiten principalmente a través del contacto sexual, fundamentalmente durante las relaciones sexuales orales vaginales y anales.^{1,2}

Las ITS pueden ser sintomáticas o asintomáticas; alrededor de cinco de cada diez hombres y ocho de cada

diez mujeres con ITS no desarrollan síntomas. De hecho, las ITS son transmitidas usualmente por personas que tienen infecciones asintomáticas o síntomas que ignoran^{1,3}.

Nuestra revisión se basará en el estudio de las enfermedades de transmisión sexual producidas por bacterias, específicamente: *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

² Docente de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

* Correspondencia: Luisa Fernanda Franco Blanco, u0400508@umng.edu.co. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 640 5729.

Sífilis

Etiología

El *Treponema pallidum* es una bacteria del orden *Spirochaetales*, gramnegativas delgadas en forma de hélice, que miden aproximadamente 0,2 µm de ancho y cinco a 15 µm de largo y forma parte de las tres especies de este género que causa patologías en humanos³⁻⁵.

Treponema pallidum (con tres subespecies), *Treponema carateum* y todas las especies de *Treponema* son morfológicamente iguales, producen la misma respuesta serológica en humanos y son sensibles a la penicilina; estas dos especies se diferencian por sus características epidemiológicas y por sus manifestaciones clínicas⁴⁻⁶.

T. pallidum es un microorganismo microaerófilo, sobrevive mejor con una concentración de oxígeno de 1 a 4%. Hasta la fecha no ha sido posible cultivarlo en medio artificial, huevos fertilizados o cultivos de tejido. La membrana externa no contiene lipopolisacárido. El *T. pallidum* subespecie *pallidum* posee una enzima hialuronidasa que desdobra el ácido hialurónico en la sustancia basal del tejido la cual se cree que incrementa la invasividad del microorganismo. Los perfiles proteínicos de *T. pallidum* son indistinguibles entre subespecies⁴⁻⁶.

Epidemiología

La sífilis puede ser adquirida por contacto sexual, por paso transplacentario, por contacto oral, por transfusiones sanguíneas o por inoculación directa accidental. La gran mayoría de casos son adquiridos por contacto sexual, aunque un paciente no puede transmitir la sífilis por contacto sexual cuatro años después de adquirida la enfermedad. En los reportes de los últimos casos se ha visto un incremento de sífilis en mujeres y en neonatos (sífilis congénita). El rastreo agresivo de los contactos y el "tratamiento epidemiológico" de todas las personas expuestas recientemente son aspectos importantes del control de la sífilis debido a que se puede tener contacto con personas que están "incubando" la sífilis sin evidencia de enfermedad activa.

Casi todos los órganos del cuerpo pueden ser invadidos incluyendo el SNC. El inóculo infeccioso varía de un paciente a otro; en los conejos se puede establecer una infección con un inóculo que contenga solo cuatro espiroquetas. Las lesiones clínicas aparecen cuando se alcanza una concentración aproximada de 10⁷ microor-

ganismos por gramo de tejido y el periodo de incubación es directamente proporcional al tamaño del inóculo⁷⁻¹⁰. La destrucción tisular y las lesiones que se observan en la sífilis son ocasionadas principalmente por la respuesta inmune del paciente a la infección. Clínicamente, la sífilis puede ser dividida en distintos estadios: sífilis en incubación, primaria, secundaria, latente y tardía. El examen histológico de la lesión muestra endarteritis, conforme se desarrollan las lesiones y periarteritis (características de las lesiones sifilíticas en todas sus fases) e infiltración de la úlcera con leucocitos polimorfonucleares y macrófagos en la fase primaria. Los vasos se rodean de cúmulos granulomatosos densos de linfocitos, monocitos y células plasmáticas^{10,15,16}.

Las espiroquetas son fagocitadas sin afectar la sobrevivencia de los microorganismos. Se ha observado que el microorganismo fija proteínas, inmunoglobulinas y complemento del huésped sobre su superficie sin afectar su viabilidad o su motilidad. El *Treponema pallidum* es capaz de ponerse un "disfraz" del huésped de tipo molecular y de este modo, evita ser reconocido por el sistema inmunitario^{4,14}.

En la fase secundaria se presenta una reacción inflamatoria a complejos inmunitarios, lipoproteínas de espiroquetas y complemento, que ocurre en las paredes explica en parte el proceso fisiopatológico de las lesiones sifilíticas^{14,15}. Una vez que cede el estadio secundario, el paciente ingresa en un periodo latente durante el cual el diagnóstico solo puede efectuarse mediante una prueba serológica⁹.

La naturaleza granulomatosa de las lesiones de la sífilis tardía es compatible con la lesión causada por las reacciones de hipersensibilidad retardada como consecuencia de la persistencia de las espiroquetas. Aunque la replicación es lenta, numerosos microorganismos están presentes en el chancro inicial, así como en las lesiones de la sífilis secundaria, lo que hace que el paciente sea muy infeccioso en estos estadios^{4,10,13}.

Diagnóstico

Existen diferentes métodos para el diagnóstico de la sífilis:

Aislamiento del microorganismo: a) el examen microscópico en campo oscuro del exudado de una lesión es útil para evaluar las lesiones cutáneas húmedas, como el chancro de la sífilis primaria o los condilomas planos de la sífilis secundaria^{8,17}; b) la prueba de anticuerpos

fluorescentes directos contra *T. pallidum* (DFA-TP), es un método que utiliza anticuerpos policlonales antitreponema conjugados con fluoresceína para detectar *T. pallidum* en los frotis que se obtienen del material de las lesiones sospechosas; c) las pruebas de PCR que son más sensibles, pero solo están montadas en los laboratorios de investigación^{8,17}; d) la coloración de plata también detecta *T. pallidum*, pero los resultados deben ser interpretados con cautela por que suele haber artefactos parecidos a los treponemas^{8,10,17}.

Pruebas serológicas: hay dos clases de pruebas serológicas: treponémicas y no treponémicas. Las dos son positivas en las personas que presentan cualquier infección causada por treponemas como el pian, la pinta y la sífilis endémica. Las pruebas no treponémicas que detectan anticuerpos más utilizadas son la prueba rápida de reagentes en plasma (RPR), que puede ser automatizada (ART), y la prueba sobre portaobjetos, denominada VDRL la cual sigue siendo la prueba habitual en el líquido cefalorraquídeo (LCR)^{7,8,10,17}.

La RPR y la VDRL son igualmente sensibles y se pueden utilizar como pruebas de detección sistemática o para cuantificar los anticuerpos séricos. El título obtenido indica la actividad de la enfermedad. Durante la evolución de la sífilis precoz, puede observarse una elevación de títulos al cuádruplo, o aun más. En la sífilis secundaria los títulos de la VDRL suelen elevarse hasta 1:32 o más. Un descenso persistente de dos diluciones o más, después de tratar la sífilis precoz es un signo evidente de respuesta adecuada al tratamiento, en el supuesto que el título inicial fuera 1:32 este disminuiría a 1:4. Los títulos de la VDRL no son equiparables a los de la RPR y para que las determinaciones seriadas tengan valor es preciso una sola clase de prueba^{8,17}.

Para confirmar la positividad de las pruebas no treponémicas se realizan dos pruebas treponémicas habituales: la fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos (FTA-ABS) y el análisis de aglutinación de *T. pallidum* por anticuerpos. El análisis de microhemaglutinación de *T. pallidum* (MHA-TP) ha sido sustituido por la prueba de serología TP-PA que en la sífilis primaria es más sensible. Los análisis de aglutinación y FTA-ABS son muy específicos y cuando se realizan como pruebas confirmatorias de las no treponémicas, tienen un gran valor predictivo en el diagnóstico de la sífilis. Sin embargo, cuando se emplean para la detección sistemática de la enfermedad en grupos de población normales, se pueden presentar falsos positivos en 1 a 2% de los casos^{8,10,17}.

Las pruebas no treponémicas son negativas en un 25% de los pacientes con sífilis primaria. En la sífilis primaria precoz con la prueba FTA-ABS se puede lograr una detección máxima de los anticuerpos o si esa prueba fue negativa la primera vez se repite la VDRL una o dos semanas después. En la sífilis secundaria tanto las pruebas treponémicas como las no treponémicas son positivas, y un resultado negativo en un paciente con lesiones mucocutáneas compatibles con la enfermedad prácticamente excluyen el diagnóstico de sífilis. Después de tratar la sífilis precoz, las pruebas no treponémicas pueden volverse negativas o ser positivas en títulos más bajos; pero es más frecuente que las treponémicas sigan siendo positivas y que, por lo tanto, no sirvan para reconocer el estado de la infección en las personas con sífilis antigua⁸.

Es importante que los médicos se acostumbren a utilizar las pruebas serológicas cuando deseen: 1) analizar muchos sueros y obtener de ese modo la detección sistemática o el diagnóstico de la enfermedad, 2) conocer el título de anticuerpos y evaluar así la actividad clínica de la sífilis o vigilar la respuesta al tratamiento, y 3) confirmar la sífilis de los pacientes con pruebas no treponémicas positivas que son clínicamente sospechosos de padecer sífilis^{8,17}.

La prueba Captia-M y la IgM 19S de la FTA-ABS sirven para medir IgM en los recién nacidos sospechosos de padecer sífilis congénita^{8,10}.

Resultados falsos positivos en sífilis: como el antígeno que se emplea en las pruebas no treponémicas se encuentra en otros tejidos, las pruebas pueden ser positivas en personas no infectadas, pero los títulos de los pacientes rara vez son mayores de 1:8. A los grupos de población que presentan signos sugestivos de sífilis, o que han estado expuestos a un posible contagio, o que tienen riesgos de adquirir infecciones de transmisión sexual se les realizan pruebas de detección sistemática, y el porcentaje de resultados falsos positivos encontrado es inferior al 1%. Las pruebas VDRL y RPR actuales tienen una especificidad del 97 al 99%. En los pacientes con resultados falsos positivos en las pruebas no treponémicas, la sífilis se excluye cuando las pruebas treponémicas son negativas.

Se pueden demostrar alteraciones del LCR hasta en un 40% de los casos de sífilis primaria o secundaria, y en un 25% de los de sífilis latente. En pocas ocasiones en pacientes de edad avanzada y sin síntomas, el LCR es positivo^{8,10,17}.

Cuando se detecta *T. pallidum* en el LCR suele haber también alteraciones en su composición; sin embargo, también se pueden aislar esos microorganismos en pacientes que presentan un LCR normal. Antes del descubrimiento de la penicilina el riesgo de padecer neurosífilis era casi paralelo a la intensidad de las alteraciones del LCR que se detectan en la sífilis precoz; el examen de LCR es esencial para evaluar cualquier paciente seropositivo que presenta signos y síntomas neurológicos, y se aconseja analizarlo en todos los pacientes con sífilis no tratada de duración desconocida o que lleva evolucionando más de un año. Dado que el tratamiento habitual con penicilina benzatínica en pacientes con sífilis precoz no asegura unos niveles treponémicos en el LCR, algunos expertos aconsejan la punción lumbar, especialmente en los pacientes infectados con VIH. Es aconsejable analizar LCR cuando: hay presencia de signos o síntomas neurológicos, no funciona el tratamiento, los títulos de las reaginas séricas son mayores o iguales a 1:32, la serología para VIH es positiva, hay presencia de otros signos de sífilis en actividad o se está pensando en administrar un tratamiento sin penicilina^{8,10,17}.

La prueba VDRL en el LCR es muy específica, aunque poco sensible y puede ser negativa incluso en los casos de neurosífilis con síntomas progresivos. En el LCR, una FTA positiva puede deberse a la transferencia pasiva de los anticuerpos desde el suero al LCR. Sin embargo, una FTA negativa en el LCR puede ser útil para excluir la neurosífilis.⁸

Evaluación de la sífilis en los pacientes infectados por el VIH: como las personas más expuestas a contraer sífilis son también las más expuestas a adquirir la infección por VIH, es frecuente que estas dos infecciones coexistan en el mismo paciente. Se ha demostrado que la sífilis y otras enfermedades causantes de úlceras genitales son factores de riesgo importantes para adquirir y transmitir la infección por el VIH⁸.

Las manifestaciones de la sífilis pueden alterarse en los pacientes con una infección simultánea de VIH. *T. pallidum* ha sido aislado en el LCR de algunos pacientes después de tratar su sífilis precoz con penicilina benzatínica. En un estudio multicéntrico realizado en USA sobre sífilis precoz se confirmó que el SNC se infecta con gran frecuencia y que el *T. pallidum* persiste después del tratamiento convencional. Se aisló el *T. pallidum* en los 88 pacientes con VIH antes del tratamiento y después de tratamiento, en siete de los 35 pacientes a partir de muestras de LCR^{8,9,15}.

No se conoce con qué frecuencia aparecen las manifestaciones excepcionales de la sífilis, tanto clínicas como de laboratorio, en los pacientes infectados simultáneamente por el VIH. No hay indicios claros que la sensibilidad de las pruebas serológicas de la sífilis o que la respuesta serológica al tratamiento que muestra la inmensa mayoría de los pacientes con sífilis precoz e infectados con VIH sean distintas de las que presentan los pacientes no infectados con el VIH. La interpretación de los resultados de las pruebas serológicas debería ser la misma en ambos grupos de enfermos^{8,9,15}.

Es aconsejable que cuando se diagnostica VIH se hagan pruebas serológicas para sífilis debido a la persistencia de *T. pallidum* en el LCR después del tratamiento con penicilina benzatínica y se recomienda que se analice el LCR en busca de indicios de neurosífilis en los pacientes con las dos infecciones, independiente del periodo clínico de la sífilis, y que se aplique el tratamiento si el LCR es anormal. Otros autores no aconsejan el análisis sistemático del LCR de los pacientes con sífilis precoz coinfectados con el VIH y creen que el tratamiento convencional es suficiente. Es importante que todos los pacientes con sífilis se realicen pruebas serológicas después del tratamiento, especialmente los infectados con el VIH. Se utiliza la prueba de inmunoensayo para el diagnóstico de sífilis en diversas etapas; este método usa TmpA, una proteína de membrana recombinante. Otro ensayo comercial para IgG e IgM es el Capital, es confiable pero puede dar resultados positivos para IgM en algunas muestras de suero que tengan factor reumatoideo. La evaluación secuencial con pruebas cuantitativas no treponémicas siguen siendo las utilizadas para la evaluación de la sífilis congénita en el laboratorio¹⁷.

Tratamiento

El mejor fármaco para todos los grados de la sífilis es la penicilina benzatínica que en bajas concentraciones, destruye el *T. pallidum*, aunque se necesita un plazo prolongado de contacto con el antibiótico debido a la lentitud con que se multiplica este microorganismo. La eficacia de la penicilina en la sífilis sigue sin disminuir después de 50 años de utilización para tratar esta enfermedad. Otros antibióticos son las tetraciclinas, la eritromicina y las cefalosporinas. Los aminoglucósidos y la espectinomicina solo inhiben el *T. pallidum* en dosis muy elevadas y las sulfamidas y las quinolonas son ineficaces. La frecuencia de las recidivas aumenta a medida que la infección evoluciona. Por lo tanto es probable, que para eliminar la infección el tratamiento

tenga que ser mas prolongado a medida que avanza la infección^{8,10}.

Sífilis precoz: se aconseja utilizar un tratamiento preventivo por tres meses en los casos de personas expuestas a la infección a pesar de ser seronegativos y no mostrar signos de la enfermedad. Antes de administrar el tratamiento se debe hacer pruebas (examen directo o con pruebas sexológicas) para confirmar el diagnóstico. Los tratamientos preventivos recomendados son los utilizados en la sífilis precoz^{8,10}.

La penicilina benzatínica es el fármaco más utilizado para tratar la sífilis precoz (incluyendo la sífilis primaria, la sífilis secundaria y el periodo latente precoz). Una sola dosis de 2,4 millones de unidades elimina la infección en el 95% de los casos de sífilis primaria. Como la eficacia del antibiótico puede ser algo menor en la sífilis secundaria, algunos médicos aconsejan en este periodo de la enfermedad, una segunda dosis de 2,4 millones de unidades una semana después de haberse administrado la primera dosis. Los pacientes con sífilis precoz y VIH pueden tener recaída y presentar síntomas después del tratamiento con la penicilina benzatínica. Como el riesgo de recaídas neurológicas puede ser mayor en los sujetos infectados con el VIH, se recomienda analizar el LCR de los sujetos seropositivos para VIH y con sífilis en cualquier periodo, para indicar el tratamiento adecuado de la neurosífilis si se encuentra cualquier signo de sífilis del SNC^{4,8,10}.

En los pacientes con sífilis precoz, que son alérgicos a la penicilina se recomienda un ciclo terapéutico de dos semanas con tetraciclina o doxicilina. La ceftriaxona y azitromicina son también eficaces contra *T. pallidum* en los animales, pero no hay ensayos clínicos suficientes que demuestren la eficacia de estos fármacos en humanos^{4,10}.

Sífilis latente tardía y sífilis tardía: cuando se encuentran alteraciones del LCR, el tratamiento recomendado es el utilizado para la neurosífilis. En pacientes con sífilis latente o sífilis tardía, alérgicos a la penicilina, con LCR normal, la doxicilina o la tetraciclina durante un mes es el tratamiento alternativo válido. En la sífilis terciaria benigna hay una buena respuesta al tratamiento mientras que no lo es en la sífilis cardiovascular debido a que el aneurisma y la insuficiencia aórtica no se corrigen con este tratamiento^{4,8,10}.

Neurosífilis: el tratamiento recomendado es la penicilina benzatínica en dosis totales de 7,2 millones de

unidades en los adultos y 50000 unidades por kilogramo de peso en los lactantes; si se tratan con 2,4 millones de unidades pueden presentar recaídas y el riesgo puede ser mayor en los pacientes infectados con VIH^{4,8,10}.

Clinicamente es evidente la recuperación obtenida de la sífilis meníngea tratada con la penicilina; en el caso de la neurosífilis parenquimatosa la respuesta al tratamiento es variable. En general, cuando la neurosífilis ya ha causado lesiones, es posible que el tratamiento no modifique los síntomas pero puede detener el desarrollo progresivo de la enfermedad⁸.

Algunos estudios recientes con pacientes con neurosífilis e infectados con el VIH han mostrado recaídas neurológicas después de tratar con dosis elevadas de penicilina por vía intravenosa. No se han estudiado otras opciones terapéuticas, pero es esencial realizar un detallado seguimiento, pues en esos pacientes está justificado repetir el tratamiento. En los pacientes alérgicos a la penicilina, la mejor solución puede ser la desensibilización⁸.

Sífilis en el embarazo: todas las embarazadas deben someterse a una prueba no treponémica cuando realizan la primera consulta prenatal y por protocolo en el tercer trimestre, se les debe solicitar VDRL. Cuando se sospecha la presencia de infección en el momento del parto, se debe confirmar con pruebas sexológicas para iniciar el tratamiento adecuado⁸.

La penicilina es el único fármaco que se recomienda en la sífilis durante el embarazo. Si hay pruebas de que la paciente es alérgica a la penicilina, es necesario desensibilizarla e iniciar el tratamiento con penicilina en un hospital. Una vez finalizado el tratamiento, hay que repetir mensualmente una prueba no treponémica cuantitativa durante todo el embarazo^{4,8,10}.

Sífilis congénita: Los hijos de una madre con pruebas VDRL o FTA-ABS positivas también pueden tener positivas esas mismas independiente si están o no infectados, debido al paso a través de la placenta de anticuerpos Ig G de la madre. Unos títulos persistentes o en ascenso indican que existe infección, y el lactante debe ser tratado. Si la madre fue tratada durante el embarazo con penicilina, es importante realizar pruebas no treponémicas a los bebés, para hacer un diagnóstico adecuado y poder aplicar el tratamiento correcto.

El eritema y el edema de las lesiones mucocutáneas se acentúan en los pacientes con sífilis secundaria;

en ocasiones, las lesiones mucocutáneas tempranas o subclínicas se manifiestan por primera vez cuando se produce esta reacción^{4,8}.

Evaluación sucesiva de la respuesta al tratamiento: Para comprobar la eficacia del tratamiento en la sífilis precoz se debe verificar los títulos de la VDRL o la RPR después de uno, tres, seis y doce meses de tratamiento⁸.

Como en la mayoría de los pacientes seropositivos tratados, el FTA-ABS y las pruebas de aglutinación son positivas, no se pueden usar para comprobar si hubo respuesta o no al tratamiento⁸.

Cuando se sospecha un fracaso terapéutico y si el LCR es anormal, el paciente debe someterse al tratamiento para la neurosífilis. Si después de repetir el tratamiento, el paciente sigue siendo seropositivo pero no presenta síntomas, no es necesario repetir el tratamiento. Los pacientes con sífilis latente tardía tratados inicialmente suelen tener un VDRL con títulos bajos y puede que no desciendan cuatro títulos después del tratamiento con penicilina; aproximadamente la mitad de estos casos seguirán siendo seropositivos, con títulos bajos durante años. Solo se justifica repetir el tratamiento cuando estos se elevan o aparecen los signos y síntomas de la enfermedad. Si se elige el tratamiento después de realizar el análisis del LCR es muy probable que se reduzca al mínimo las posibilidades de que el *T. pallidum* persista en el LCR^{4,8}.

Inmunidad y profilaxis de la sífilis

Alrededor del 60% de las personas que tienen contacto con un paciente con sífilis primaria o secundaria adquiere la infección, estando menos expuestos quienes lo hacen con un paciente con sífilis latente precoz. El desarrollo de la resistencia adquirida a *T. pallidum* después de una infección natural o experimental está en relación con la magnitud del estímulo antigénico, el cual depende del tamaño del inóculo infeccioso y de la duración de la infección antes del tratamiento^{4,8}.

En el conejo, los anticuerpos administrados pasivamente evitan o retrasan la aparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, pero no impiden la infección. Se considera que la inmunidad celular es muy importante para la curación de las lesiones precoces y para eliminar la infección sifilítica. Las citocinas que se encuentran en las lesiones primarias y secundarias son del tipo Th1. La membrana externa del *T. pallidum* tiene pocas proteínas estructurales y no se han aun identificado⁸.

Gonorrea

Etiología

Esta enfermedad es causada por la bacteria del género *Neisseria*; es un coco gramnegativo que característicamente se dispone en pareja (diplococos), es aerobio, no móvil, no formador de endosporas y producen oxidasa. La *Neisseria gonorrhoeae* (gonococos) y la *Neisseria meningitidis* (meningococos) son patógenos para el hombre y por lo general se encuentra dentro de las células polimorfonucleares o acompañados de ellas. Algunas *Neisserias* son habitantes normales del aparato respiratorio humano, pocas veces causan enfermedad y se encuentran fuera de las células^{6,19}.

Los gonococos solo fermentan glucosa y difieren antigénicamente de otras *neisserias*. Los gonococos aislados de muestras clínicas y conservados en cultivos selectivos muestran colonias pequeñas típicas, que contienen bacterias expresando el *pili*^{5,6}.

Algunas de las proteínas que están presentes en la membrana externa son: a) las proteínas POR, que son porinas que forman poros o canales en la membrana externa; las proteínas POR de las diferentes cepas son antigénicamente diferente (cada cepa de gonococos solo expresa un tipo de proteína POR); b) las proteínas OPA son una familia de proteínas de membrana que intervienen en la unión con las células epiteliales; c) la proteínas RMP que estimulan a los anticuerpos que bloquean la actividad bactericida sérica frente a *N. gonorrhoeae*⁵.

La interacción inicial de los gonococos adherentes se lleva a cabo con las microvellosidades del epitelio; las bacterias son capturadas por éstas, entrando así en contacto con la superficie de las células del huésped. Una vez unidos a la superficie epitelial, los microorganismos entran a la célula por fagocitosis y pasan al citoplasma englobados en vesículas originadas de la membrana; los gonococos que se adhieren en la superficie mucosa elaboran sustancias tóxicas, probablemente lipopolisacáridos, que provocan descamaciones en las células adyacentes, especialmente en la células mucosas no ciliadas, aunque éstas no estén infectadas¹².

La gonorrea es la segunda causa de enfermedad de transmisión sexual en los Estados Unidos (las infecciones por *Chlamydia* son las más frecuentes). Las tasas de infección son iguales en hombres que en mujeres, son desproporcionadamente más altas en los de raza negra

que en los hispanos y en los de raza blanca, y son mas elevadas en el sudeste de Estados Unidos. Se transmite principalmente por contacto sexual. Las mujeres tienen el 50% de probabilidades de adquirir la infección después de un único contacto por coito vaginal con un hombre infectado, mientras que los hombres tienen un riesgo de alrededor del 20% tras un único contacto con una mujer infectada. El riesgo de infección aumenta si la persona tiene mas relaciones sexuales con parejas infectadas⁵.

El principal reservorio de los gonococos es la persona con una infección asintomática. Es más frecuente que las mujeres sean portadores asintomáticos que los hombres. Aproximadamente el 50% de las mujeres infectadas tienen infecciones leves o asintomáticas, mientras que la mayoría de los hombres son sintomáticos desde que se inicia la infección⁹.

Otros factores asociados con un riesgo elevado de contraer la infección son: condiciones socioeconómicas bajas, menor educación, residencia urbana, y no estar casado. Existe información contradictoria acerca de si las mujeres que utilizan anticonceptivos anovulatorios tienen un riesgo elevado de gonorrea; si es así, la magnitud del efecto parecería ser pequeña⁹.

La mayoría de casos se resuelven espontáneamente y los tratamientos son de pocas semanas. La gonorrea y otras infecciones de transmisión sexual suelen ser transmitidas por personas con infecciones asintomáticas o que tienen síntomas los cuales son ignorados⁵.

Diagnóstico

En el hombre un diagnóstico rápido de la infección gonocócica se hace a partir del exudado uretral y realizando la tinción de Gram; la detección de diplococos gramnegativos intracelulares suele ser muy específica y sensible en el diagnóstico de la uretritis gonocócica en los hombres sintomáticos¹⁷.

La prueba de superoxol es otra prueba útil para la identificación de *Neisseria gonorrhoeae*. Se utilizan normalmente agentes antimicrobianos que inhiben a otros microorganismos y permiten la recuperación selectiva de *Neisseria gonorrhoeae* y de *Neisseria meningitidis*. Para diferenciar *Kingella denitrificans* de las especies de *Neisseria* se utiliza la prueba de la catalasa, la cual es positiva en *Neisseria*. Las especies de *Moraxella*, las cuales son oxidasa y catalasa positivas, se pueden diferenciar de las *Neisserias* por la prueba del disco de penicilina y las especies de *Capnocytophaga* se

diferencian porque son negativas tanto para la oxidasa como para la catalasa¹⁷.

Actualmente se emplean las pruebas con sondas de ácidos nucleicos para la detección directa de *Neisseria gonorrhoeae* en muestras urogenitales. Los estudios que han evaluado la utilidad del sistema de sonda de ácido nucleico en pacientes de alto riesgo sometidos a detección sistemática de ETS han revelado que su sensibilidad es por lo menos igual a la de las técnicas convencionales de cultivo, y por lo tanto puede ser una alternativa, en especial en hombres con alto riesgo⁸.

Tratamiento

El tratamiento pilar fundamental en la infección gonocócica de la uretra, el cerviz, el recto o la faringe es con la cefixima y la ceftriaxona. Sin embargo, ante la relación de comorbilidad con otra ITS no gonocócica, el tratamiento recomendado por la Secretaría de Salud de Bogotá para cubrir las posibles etiologías, es la combinación de doxiciclina y ciprofloxacina, siendo también eficaces, como tratamiento de primera línea, las dosis únicas de ciprofloxacina u ofloxacina⁸.

Dado que es frecuente la coinfección por *C. trachomatis*, los esquemas de tratamiento iniciales deben incluir un fármaco eficaz contra las infecciones por clamidias (Ej., en mujeres embarazadas con gonorrea no se debe utilizar doxiciclina); para el tratamiento se debe administrar el antibiótico adecuado simultáneamente con un macrólido para evitar una posible infección por clamidias. Se observan índices bajos de curaciones de la gonorrea cuando se administra una dosis única de azitromicina, eficaz en las infecciones no complicadas por clamidias; por lo tanto, no se debe emplear sola. Las infecciones gonocócicas no complicadas en personas alérgicas a la penicilina pueden tratarse con una dosis única de estreptomina. Los pacientes con infecciones no complicadas que reciben un esquema de tratamiento adecuado no necesitan hacerse pruebas para demostrar la curación. Se deben realizar cultivos para *N. gonorrhoeae* si persisten los síntomas después del tratamiento con el esquema recomendado, y si se aísla la bacteria, se debe averiguar cual es la sensibilidad a los antimicrobianos⁸.

Los preservativos, si se emplean de forma adecuada, confieren una protección eficaz contra la transmisión y la adquisición de gonorrea así como contra otras infecciones transmitidas desde las superficies mucosas genitales o hacia ellas. Sin embargo el uso frecuente de preparados que contienen nonoxinol 9 se acompa-

ña de trastornos de la mucosa, que paradójicamente, pueden facilitar el riesgo de infección por VIH en caso de exposición^{5,19}.

Infecciones por *Chlamydia*

Etiología

Se conocen tres especies de Chlamydia: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila psittaci* y *Chlamydophila pneumoniae*, las cuales se diferencian por su composición antigénica, por las inclusiones intracelulares, por la susceptibilidad a sulfonamidas y por la enfermedad que producen. La especie *Chlamydia trachomatis* se puede subdividir en diferentes serotipos (serovariantes) y se ha demostrado que esos serotipos guardan relaciones con las diferentes infecciones. Los serotipos A, B y C producen una infección ocular grave, llamada TRACOMA; los serotipos D-K causan infección genital y se asocia con infecciones respiratorias y oculares, y los serotipos L1, L2 y L3 producen una enfermedad sistémica, el linfogranuloma venéreo (LGV). En Estados Unidos, en la pasada década se reportaron 200 a 500 casos anuales siendo los hombres homosexuales los principales reservorios de la enfermedad; la enfermedad sintomática es menos frecuente en las mujeres⁵.

Aunque la mayor incidencia del linfogranuloma venéreo se ha reportado en las regiones subtropicales y tropicales, la infección se presenta en todo el mundo. La enfermedad se propaga con mayor frecuencia por contacto sexual y en ocasiones el ojo puede ser la puerta de entrada (conjuntivitis con síndrome oculoglandular). El aparato genital y el recto de las personas con infección crónica (algunas veces asintomática) sirven como reservorios de la infección⁶.

La prevalencia de la infección uretral por clamidias en Estados Unidos varía entre 5% en la población general y 20% en quienes asisten a las clínicas de tratamiento de enfermedades de transmisión sexual⁶.

Fisiopatología

Las clamidias tienen tropismo por las células epiteliales del endocervix y las vías genitales superiores de las mujeres, y las de la uretra, recto y conjuntiva en ambos sexos^{5,9,21}.

Una vez establecida la infección, las células epiteliales infectadas producen citocinas proinflamatorias e interleucina 8 (IL-8)¹⁴.

En el caso de tracoma y de ciertas infecciones de las vías genitales femeninas se observan secuelas crónicas con cicatrización debido a la inflamación progresiva por infecciones persistentes o recurrentes, las cuales pueden ser controladas por la respuesta inmunitaria del huésped¹⁴.

La infección por *C. trachomatis* de serotipos no-LGV estimula una respuesta inflamatoria intensa con neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas y en algunas ocasiones con la aparición de folículos linfoides⁵.

Diagnóstico

En el laboratorio hay cuatro métodos para confirmar la infección por *C. trachomatis*:

- a- el examen microscópico directo de muestras de raspado tisular con el cual se pueden observar las inclusiones citoplasmáticas o los cuerpos elementales típicos.
- b- el aislamiento del microorganismo en cultivos celulares.
- c- los métodos inmunológicos con los cuales se detectan los antígenos y los anticuerpos en el suero o en las secreciones locales.
- d- el método de hibridación para la detección del ácido nucleico de las clamidias^{17,22,23}.

Las técnicas de cultivo celular con una sensibilidad y especificidad del 97% al 99% están al alcance de la mayor parte de los grandes centros médicos, pero tienen la desventaja una reducida difusión, su sensibilidad es baja y variable, necesita condiciones rigurosas de transporte de las muestras, elevado costo y complejidad técnica. Comparada con el cultivo, la detección de antígenos por ELISA o por IFD tiene una sensibilidad del 79 al 90% y una especificidad del 90%, si se utiliza para confirmar la infección en población femenina con alta prevalencia. La sensibilidad aparentemente menor de la prueba en poblaciones de bajo riesgo, junto con el hecho de ser una técnica laboriosa, limita su valor como método de detección sistemática^{17,22,23}.

Recientemente para el diagnóstico se han diseñado sondas de ácidos nucleicos para pruebas de amplificación y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹⁷.

Las pruebas serológicas tienen un valor limitado en el diagnóstico de las infecciones oculogenitales por clamidias. Para el diagnóstico del LGV se ha empleado con cierto éxito la prueba de fijación del complemento

(FC) en donde se utiliza un antígeno termoestable específico de género; sin embargo, no es muy sensible para las infecciones de *C. trachomatis* que no son del LGV. La prueba de microinmunofluorescencia (micro-IF) con antígenos de *C. trachomatis* es más sensible, pero, en general, solo se realiza en los laboratorios de investigación¹⁷.

Como *C. trachomatis* es un patógeno intracelular, las muestras adecuadas para cultivar las clamidias deben contener células epiteliales. Aunque el cultivo de orina para Clamidias son menos sensibles que los uretrales, estudios recientes sugieren que la prueba de amplificación de los ácidos nucleicos en una primera muestra de orina del hombre puede ser una alternativa diagnóstica más sensible y menos dolorosa como es el frotis uretral para el cultivo o las pruebas de detección de antígeno^{17,22}.

Sensibilidad a los antimicrobianos: en las pruebas de laboratorio que evalúan el crecimiento de las clamidias en cultivos celulares, las tetraciclinas, la eritromicina, la rifampicina, algunas fluoroquinolonas (especialmente el ofloxacino) y el macrólido azitromicina resultan muy eficaces contra esos microorganismos. Las sulfamidas y la clindamicina son también activas frente a *C. trachomatis*, aunque en menor grado. Las pruebas de sensibilidad a los antibióticos no son necesarias en el tratamiento habitual de los pacientes con infecciones por clamidias, incluso en las infecciones recurrentes⁸.

Tratamiento

Hasta la introducción de la azitromicina, las infecciones por clamidias no podían erradicarse con tratamientos antimicrobianos de dosis única o a corto plazo. En la mayor parte de las infecciones sin complicaciones en los adultos se recomienda administrar un tratamiento de siete días con doxicilina o tetraciclina para las infecciones genitales, aunque se recomiendan dos semanas de tratamiento con una tetraciclina^{8,9}.

El tratamiento de la uretritis por *C. trachomatis* es más eficaz con doxicilina y ciprofloxacina que el de otras formas de UNG como en la Enfermedad Pelvica Inflamatoria donde debe recurrirse a la clindamicina y gentamicina. En embarazadas infectadas por *C. trachomatis*, el antibiótico más adecuado es la eritromicina (500mg de la forma base, cuatro veces al día, durante diez a catorce días)⁸.

La azitromicina es eficaz para *C. trachomatis*; tiene una biodisponibilidad prolongada, se concentra en el interior de la célula y se utiliza para tratamiento en la infección por clamidias en dosis única. En los ensayos comparativos, la administración de una dosis única de azitromicina ha resultado tan eficaz como la de doxicilina durante siete días en las infecciones sin complicaciones por clamidias^{8,9}.

De las nuevas fluoroquinolonas, la ofloxacina (300 mg, por vía oral dos veces al día durante siete días) es tan eficaz como la doxicilina; además es inocuo y bien tolerado⁸.

Tratamiento de parejas sexuales: la prevalencia elevada de las infecciones por clamidias en la mayor parte de EE.UU. se debe básicamente a un mal diagnóstico (y por tanto en el tratamiento) de los pacientes con infección sintomática o asintomática y de sus parejas sexuales. De ser posible deben realizarse pruebas de laboratorio de confirmación para *Chlamydia*, y tratar aunque no tengan manifestaciones clínicas de la enfermedad, si se han expuesto recientemente a una infección comprobada o posible por clamidias. El diagnóstico y el tratamiento precoz acortan la duración del periodo infeccioso del portador y, por tanto, constituyen la prevención primaria de la infección por clamidias. En un estudio de cinco años en donde se realizó un programa de control de clamidias en las mujeres que acudían a las clínicas de planificación familiar, se observó que la prevalencia de la infección por clamidias se redujo en más del 30%^{8,9}.

La disponibilidad de pruebas sensibles y específicas que permitan analizar muestras de orina junto con el tratamiento con dosis únicas, facilita la implementación de un programa nacional eficaz para controlar las infecciones por clamidias, mediante la aplicación de pruebas de detección sistemática a personas de alto riesgo, tanto en los Centros de Salud convencionales como en centros de planificación familiar y en los centros sanitarios escolares⁸.

Conclusión

Es importante mencionar que la prevalencia de las ETS/ITS en nuestra población no está claramente determinada en algunos casos, para mencionar la infección por *Chlamydia trachomatis* o por *Neisseria gonorrhoeae*, a diferencia de lo que sucede en sífilis o VIH-SIDA.

Reconociendo que las ITS están presentes con una alta probabilidad en individuos asintomáticos, es claro que

la dinámica de estas infecciones hace difícil su control y diagnóstico. Por lo tanto, siguen siendo un problema en salud pública en nuestro país.

El Médico sigue de esta manera jugando un papel fundamental, no solo en el diagnóstico clínico, sino en la prevención y detección precoz de casos de ETS/ITS.

ETS/ITS son evitables con adecuados programas de promoción y prevención donde juega un papel fundamental la educación sexual y la salud sexual y reproductiva.

Referencias

1. Guía de atención de las Enfermedades de transmisión Sexual. recuperado el 22 de octubre de 2007. <http://www.saludcolombia.com/actual/htmlnormas/ntets.htm>.
2. Diaz F, Ospina S, Orozco B, Estrada S. Enfermedades de transmisión sexual. Clínica, diagnóstico, tratamiento y prevención. Fundamentos de Medicina. 1ª ed. Medellín-Colombia: Editorial Corporación para las investigaciones Biológicas; 1995.
3. Secretaria Distrital de Salud de Bogotá. Síndrome de Enfermedades de Transmisión Sexual. 2002; pag 1-22.
4. LaFond R., Lukehart S. Biological Basis for Syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 2006; Vol 19; pag 29-49.
5. Murray Patrick, Rosenthal Ken, Kobayashi George, Pfaller Michael. Microbiología Médica. 5ª ed. Editorial Elsevier. 2006.
6. Brooks Geo, Butel Janet, Morse Stephen. Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 17ª ed. México D.F-México: Editorial Manual Moderno; 2005.
7. Mims Cedric, Playfair John, Roitt Ivan, Wakelin Derek, Williams Rosamund. Microbiología Médica. 1ª ed. Madrid España: Editorial Mosby /Doyma libros; 1999.
8. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Principios de Medicina interna de Harrison. 16ª ed. Editorial Mc Graw Hill-Interamericana; 2005.
9. Mandell Gerald, Bennett John, Dolin Raphael. Enfermedades Infecciosas Principios y práctica. 5ª ed. Bogotá-Colombia: Editorial Panamericana; 2003.
10. Singh A., Romanowski M. Syphilis. Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic and Some Biological Features. *Clin Microbiol Review.* 1999; Vol 12(2): pag 187-209.
11. Braude A, Microbiología Clínica. Editorial Panamericana. Bogotá-Colombia.
12. Freeman A. Bob. Microbiología de Burrows. 22ª ed. Madrid España: Editorial interamericana.
13. Jawetz Ernest, Melnick Joseph, Adelberg Edgard. Microbiología Médica. 17ª ed. Editorial El Manual Moderno; 2005.
14. Champoux James, Neidhardt Frederick, Drew Lawrence, Plorde James. Baughn R, Musher D. Secondary Syphilitic Lesions. *Clin Microbiol Review.* 2005; Vol 18(1): pag 205-216.
15. Rompalo A. Can Syphilis be eradicated from the world. *Current Opinion Infectious Diseases.* 2001; Vol 14: pag 41-44.
16. Janda William, Allen Stephen, Koneman Elmer, Diagnóstico microbiológico. 5ª ed. Editorial Médica Panamericana; 1999.
17. Larrondo R., González A., Hernández L., Larrondo R. La Técnica Serológica del VDRL. Indicaciones y Manejo en la Atención Primaria. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 1999; Vol 15(5): pag 570-573.
18. Edwards J., Apicella M. The Molecular Mechanisms Used by *Neisseria gonorrhoeae* to Initiate Infection Differ Between Men and Women. *Clin Microbiol Review.* 2004; Vol 17(4): pag 965-981.
19. Arango A., Mattar S., Visual J. *Chlamydia trachomatis*: Aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos. *MVZ-Córdoba.* 2001; Vol 6(2): pag 87-96.
20. Bavoil P., Hsia R., Ojcius D. Closing in on *Chlamydia* and its Intracellular Bag of Tricks. *Microbiol.* 2000; Vol 146: pag 2723-2731.
21. Black C. Current Methods of Laboratory. Diagnosis of *Chlamydia* Infections. *Clin Microbiol Review.* 1997; Vol 10(1): pag 160-184.
22. Frontera M., Amores I., Yepe S., Kouri V., Ferreira R., Maella L. Detección de *Chlamydia trachomatis* en Muestras de Exudado Endocervical por la Reacción en Cadena de la Polimerasa. *Rev Cubana Endocrinol.* 2002; Vol 13(2): pag 133-141.

PACIENTE IMAGINARIO 2

ÓSCAR ORTEGA, MD

Paciente masculino, 41 años de edad, trabajador independiente, natural de Bogotá (Cundinamarca), procedente de Bogotá.

Motivo de consulta: Dolor abdominal.

Enfermedad actual: Cuadro clínico de 6 días de evolución consistente en astenia, adinamia, malestar general, cefalea global y vómito de contenido bilioso; los síntomas fueron de comienzo progresivo dos días antes, por lo cual se automedicó *Acetaminofén* 1g, *Ibuprofeno* 500mg con mejoría parcial. En una droguería cercana le recetaron *Trimetropin-Sulfametoxazol*, por una infección "intestinal" y no recuerda la dosis. Dos días después el paciente refiere incremento en la sensación de fatiga, hiporexia, mialgias, incremento de la cefalea, dolor epigástrico y periumbilical sin náuseas ni vómito asociados; deposiciones blandas sin moco ni sangre.

Antecedentes: Patológicos: migraña diagnosticada hace 4 años, reflujo gastroesofágico grado II sin tratamiento. Toxicológicos: fumador de 10 paquetes de cigarrillo al día por 18 años, hasta hace 3 años, niega uso de sustancias psicoactivas. Familiares: padre con cáncer de páncreas y madre diabética insulino dependiente desde los 25 años. Epidemiológicos: niega. ETS: niega. Farmacológicos: consumidor diario de *Ibuprofeno* 500 y *Acetaminofén* 1g, 3 veces al día desde hace cuatro años por migraña.

Revisión por sistemas: Pérdida de peso de dos meses de evolución, antecedente de fiebre no claro, bajo rendimiento en actividades deportivas por intolerancia al ejercicio, dolor abdominal periumbilical ocasional asociado a epigastralgia especialmente después del consumo de alimentos, refiere presencia de flatos, niega lesiones en piel o artralgias, refiere poliaquiuria al inicio del cuadro y actualmente anuria.

Examen físico de ingreso: Paciente alerta, conciente y orientado. Signos Vitales FC: 83 lat/min, TA: 126/85 Hmmg FR: 12 resp/min, temperatura: 36.5°C; saturación de O₂ ambiente 99%. Mucosa oral seca, conjuntivas hipocrómicas, escleróticas anictéricas, cuello sin masas, sin adenomegalias, no se evidencia ingurgitación yugular; durante examen físico cardiopulmonar se ausculta

soplo sistólico grado I/VI en el ápex que no cambia con los cambios de posición, dolor a la palpación abdominal profunda en cuadrantes inferiores, sin presencia de hepatomegalia ni esplenomegalia, ruidos intestinales disminuidos. Extremidades eutróficas, sin edemas, perfusión distal adecuada, paciente sin déficit motor ni sensitivo evidente. Se evidencian hemorroides internas grado II durante el tacto rectal.

Electrocardiograma normal. Rayos X de Tórax: engrosamiento pleural derecho, silueta cardiomedial normal, sin hallazgos patológicos adicionales. Rayos X de abdomen muestran distensión colónica con niveles hidroaéreos mal definidos, hallazgos compatibles con íleo clínicamente desencadenado por trastorno metabólico. Test de sangre oculta en heces: positivo.

Exámenes de ingreso

Hemoglobina	13,6 mg/dL		
Hematocrito	37,1 %		
Leucocitos	20200 cel/campo		
Neutrófilos	71%		
Linfocitos	10%		
Monocitos	8%		
Plaquetas	65000pq/mm ³		
VCM	85		
VSG	58		
Reticulocitos	1.4		
PT	12.6"	PT control	13.3"
PTT	30.7"	PTT control	35.7"
Glicemia	85mg/dL		
BUN	71		
Creatinina	7.7		
Sodio	122 mmol/litro		
Potasio	4.0 mmol/litro		
Cloro	94 mmol/litro		
Proteínas totales	5.6 g/dL		
Albúmina	2.9 g/dL		
Globulinas	2.7 g/dL		
Fósforo	8.6 mg/dL		
Magnesio	0.8 mg/dL		
Calcio	7.4 mg/dL		
Fosfatasa alcalina	64 U/litro		
Deshidrogenasa láctica	326 U/litro		
Amilasa	108 U/litro		
Acido láctico	1 mmol/litro		

- Establezca cinco posibles diagnósticos diferenciales en orden de importancia, justifíquelos.
- Interprete los resultados de los laboratorios.
- Calcule la fracción excretada para el sodio e interprétela.
- Calcule la osmolaridad e interprétela.
- Cuál examen imagenológico sería útil en este caso de acuerdo a sus diagnósticos.
- Señale su manejo inicial en urgencias.

Análisis y manejo inicial (resumen)

Paciente masculino con deterioro de su estado de salud dado por astenia, adinamia, hiporexia, náuseas, vómito, deposiciones blandas, dolor abdominal difuso, deterioro de su función renal, niega otra sintomatología clínica. El cuadro clínico del paciente señala una enfermedad al parecer de *origen metabólico* dada por los síntomas y signos de sistémicos. Antecedentes familiares de importancia cáncer de páncreas y diabetes insulino-dependiente en familiar de primer grado.

Se hospitaliza, se aplica un bolo de *Solución Salina al 0.9%*, *Furosemida IV*, *Enoxaparina*, se hace colocación de sonda de Foley, se deja orden de curva térmica, orden de hemocultivos si presenta pico febril y traslado a pisos.

- Señale sus diagnósticos de trabajo propuestos de acuerdo al análisis del caso y cual es el manejo inicial apropiado en urgencias.
- Señale si existen trastornos de electrolitos y como se corrigen.

Hospitalización: Paciente revalorado en pisos con los siguientes signos vitales: FC: 88 lat/min; TA: 114/69mmHg; FR: 18 resp/min; T°: 36.5°C, Saturación de O₂ ambiente 99%. Sopro sistólico GI/VI en el foco de la punta, ausencia de fiebre, no edemas. Niveles de complemento normales, electroforesis de proteínas normal, anticuerpos antinucleares y anti-citoplasma de neutrófilo negativos.

Ecocardiograma transtorácico: Normal.

- Establezca los problemas de trabajo que dificultan el diagnóstico.
- Utilidad de los niveles de complemento, anticuerpos antinucleares y anti-citoplasma de neutrófilo en los posibles diagnósticos diferenciales.
- Determine el manejo de líquidos y electrolitos en este caso.

Evolución: Paciente clínicamente estable, afebril, tensiones arteriales promedio 140/90, examen cardiopulmonar normal, hemocultivos negativos. El paciente persiste con dolor abdominal difuso de intensidad leve. Fracción de excreción de sodio < 1%, cilindros granulados, BUN 75, creatinina 5mg/dL; nuevos niveles de complemento: C3:10 mg/dL y C4:100 mg/dL.

- Determine si el cuadro clínico del paciente corresponde a una falla renal aguda prerrenal, renal o posrenal, justifique su respuesta.
- Diagnóstico diferencial del dolor abdominal en este caso.
- Señale un examen imagenológico útil en este caso y justifíquelo.
- Interprete la fracción excretada de sodio.
- El paciente presenta trombocitopenia con reticulocitos de 1.4%; señale un diagnóstico diferencial de acuerdo al cuadro clínico del paciente, justifíquelo.
- En este caso por que es útil solicitar hemocultivos?
- En caso de existir hipocomplementemia considere diagnósticos diferenciales

Uroanálisis

Color	Amarillo turbio
Glucosa	Negativo
Hemoglobina	+++
Proteinuria	+++
PH	6.0
Densidad	1.020
Nitritos	Negativo
Bilirrubina	Negativo
Sedimento Urinario	
Glóbulos rojos	20-30
Leucocitos	3-5
Bacterias	+
Linfocitos	10%
Cilindros granulados	+++
Proteinuria en 24 hrs	1333 mg/dL

- Establezca de acuerdo a los datos la severidad del proceso.
- Interprete los hallazgos del uroanálisis.
- Señale su diagnóstico final teniendo en cuenta los antecedentes y hallazgos clínicos en el paciente.
- De acuerdo al diagnóstico elabore un plan terapéutico.
- Indicaciones de biopsia renal.

Diagnóstico: Ver página 86.

RUTA EN BUSCA DE LA SUPERACIÓN PERSONAL

OSCAR MANRIQUE, MD

Recuerdo con nostalgia y alegría todos los buenos momentos que viví durante este proceso. Pienso yo, y estoy seguro como es la opinión de muchos de los que han seguido esta ruta, que aunque el camino es un poco largo, de permanente constancia y de variados sacrificios, los resultados son muy gratificantes y es así que cuando se mira atrás, se da uno cuenta que valió la pena este gran esfuerzo.

Todo comenzó en 1995 cuando inicié mi carrera de medicina en la Universidad Militar Nueva Granada. Es para mí un gran orgullo el haber pertenecido a esta institución tan importante y de tanta tradición, desarrollando las actividades propias de la Facultad, en el Hospital Militar, lugar sagrado y de gran recordación para mí. Creo que siempre estuve inclinado hacia las ciencias quirúrgicas y tuve siempre la curiosidad de explorar esta área desde muy temprano en mi carrera. Cuando terminé el primer semestre, e iniciando mis primeras vacaciones, me acerqué a las salas de cirugía del hospital; no conocía bien el lugar, tampoco encontré con quién hablar, pero impulsado por mi deseo de conocer las instalaciones, me coloqué un traje quirúrgico y entré por primera vez a los quirófanos del hospital. Tal vez pareciera algo intrascendente, pero creo que fue de gran impacto para mí ese momento. Comencé a entrar quirófano por quirófano, donde se desarrollaban diferentes cirugías ese día. Siempre he creído en el destino y para fortuna mía, el Dr. Luis Eduardo Bermúdez, con quien después trabajaría como estudiante voluntario el resto de mis vacaciones, estaba realizando un caso de cirugía plástica reconstructiva; me dio la oportunidad de entrar y observar a distancia lo que se estaba haciendo y no podía creer lo fascinante como se iba reconstruyendo la cara de un soldado que había sido herido en combate. Después de ver esto, pienso fue tal mi emoción que me presenté con el Dr. Bermúdez al final del caso y le pedí permiso de seguir asistiendo a sus cirugías. Durante las vacaciones de los siguientes semestres, comencé a rotar como estudiante en el servicio de Cirugía Plástica del Hospital Militar. Fueron momentos muy gratos y creo también ayudo a moldear parte de mí "personalidad quirúrgica". Durante estas rotaciones tuve la fortuna de conocer muchos cirujanos plásticos durante las campañas de "Operación Sonrisa", patrocinadas por entidades médicas norteamericanas. Esta oportunidad

creo yo, fué lo que marco mi decisión de querer buscar mi entrenamiento en los Estados Unidos. Aún recuerdo cuando participé en un caso con el Dr. John Woods, quien había sido jefe del departamento de Cirugía Plástica de la Clínica Mayo en Minnesota por muchos años. El haber asistido a alguien de tan enorme reconocimiento y trayectoria fue un gran honor para mí.

Así, poco a poco fueron transcurriendo los semestres en la Facultad de Medicina, siempre con el objetivo de algún día poder tener la oportunidad de viajar y lograr mis sueños. En el tiempo libre que tuve durante los semestres, siempre me gustó tomar parte activa en la formación académica de la facultad. Como estudiante fui monitor de Fisiología y Farmacología y fue una gran fortuna el haber recibido instrucción y guía de los jefes de estas dos aéreas, el Dr. Manuel Cárdenas y la Dra. Esperanza Avella. Esta parte académica me ayudó también en gran manera en lo que luego sería el proceso de preparatorio para mi lanzamiento hacia a los Estados Unidos.

Mi lugar favorito de estudio fue la biblioteca del Piso 13 del Hospital Militar. Creo siempre he contando con la suerte de conocer gente muy buena, personas que siempre creyeron en mí y que no solamente me brindaron ayuda académica sino lo más importante, una sincera amistad. No puedo dejar de mencionar entre otros, al señor Luis Antonio López, operario de la biblioteca quien me vió allí estudiar casi por seis años todas las tardes y observó mi proceso académico de principio a fin; fué testigo de mis búsquedas en internet vía *email* de "rotaciones" en Estados Unidos a donde pudiera yo asistir; fue él esa persona quien me colaboró en todo este proceso de búsqueda, convirtiéndose en un gran amigo y consejero, no solamente para mí, sino para la gran mayoría de mis compañeros que asistían a estudiar en su biblioteca por las tardes.

Recalco aquí mi insistencia en tal búsqueda; realmente perdí la cuenta del número de *emails* que envié a diferentes hospitales en los Estado Unidos en búsqueda de rotaciones. Fue entonces para mi una fortuna y una excelente experiencia, el haber sido aceptado a una pequeña rotación de 2 meses en Boston, en el *Brigham and Women's Hospital* en el departamento

de Neumología con el Dr. Jeffrey Drazen, quien es hoy en día el Jefe Editor del *New England Journal of Medicine*. Durante ese tiempo en Boston, conocí al Dr. Juan Carlos Puyana, quien luego sería la persona que me impulsaría a seguir buscando mi residencia quirúrgica en los Estados Unidos. Durante esta corta rotación, y gracias a mi buen desempeño, una de mis especialistas, la Dra. Patricia Finn, quien luego sería mi mentora en el área de investigación, me ofreció realizar mi internado (semestres 11 y 12) en su laboratorio.

De regreso a Colombia, presenté a los Directivos de la Facultad de Medicina el ofrecimiento que me hicieran, para adelantar en los Estados Unidos mi internado; obviamente no fue fácil pues era la primera vez que se presentaba para la Universidad la realización de un internado especial para uno de sus estudiantes en el exterior, y más en el área de investigación pues hasta entonces solo estábamos acostumbrados a realizar internados clínicos. Al exponer mi caso, no hubo una aprobación inmediata; por el contrario las opiniones se encaminaron hacia mi asignación a un internado clínico, el cual hubiera sido también interesante, pero hubiera cambiado el rumbo de mis ambiciones y mis planes de ese momento. La Dra. Carmen Morlas, reconoció la importancia de la propuesta que gracias a mis esfuerzos, el *Brigham and Women's Hospital* de Estados Unidos le había hecho a la Facultad de Medicina para mi internado; se decidió entonces mi presentación ante la Rectoría de la Universidad; las Directivas de la Universidad no dudaron un segundo en la importancia que el hecho tenía y la aprobación vino de inmediato

Así fue, pude comenzar mi internado en Investigación y afortunadamente mis proyectos tomaron curso, terminado mi internado y habiendo obtenido resultados excelentes en mis estudios, recibí estando aún en Boston mi graduación como Médico directamente desde el recinto de graduaciones de la UMNG; la llamaron entonces graduación virtual, pues haciendo uso de la tecnología actual me tomaron mi juramento como Médico vía internet en presencia de mis compañeros; lo hubiera querido hacer en presencia real de ellos, pero gracias a mis resultados de estudios, me habían ofrecido continuar por otros ocho meses en Estados Unidos, propuesta que no podía dejar pasar por alto.

La experiencia fue increíble no solo por todo lo nuevo que aprendí, sino también por las circunstancias que vivía entonces las cuales ayudarían en mi proceso de

aplicación a residencia. Durante ese tiempo en Boston conocí a quien hoy ha sido el mejor mentor clínico que he tenido, y que gracias a él, logré lo que tengo ahora; se trata del Dr. Rubén Peralta, quien para entonces era uno de los cirujanos de trauma del *Massachusetts General Hospital*. Con él tuve la oportunidad de hacer investigación clínica en el área de trauma. Por las mañanas hacia investigación en ciencias básicas en el área de inmunología de la vía aérea con la Dra. Finn y por las tardes hacia investigación clínica con el Dr. Peralta.

Después de haber terminado este proceso, me entrevisté con el director del programa de Cirugía General del Mass General. Gracias al esfuerzo que había realizado, me dieron la oportunidad de comenzar mi residencia con ellos, cosa que había sido el logro académico más alto que yo había conseguido hasta ese momento; es de anotar que en toda la historia del hospital desde 1811, solo habían aceptado 2 latinos con esa misma oportunidad. Así conseguí mi ingreso, pude realizar mis 2 primeros años de residencia con ellos y luego fui transferido a la Universidad de Boston para terminar el resto de mi entrenamiento quirúrgico. En estos momentos me encuentro como residente de tercer año en la Universidad de Boston y me siento muy, muy contento. Creo que este gran esfuerzo ha valido la pena, no solamente por mi satisfacción personal al haber logrado ingresar a cirugía, que es lo que siempre he querido, sino también de hacer conocer que los Colombianos somos personas trabajadoras y de gran empuje.

Recientemente tuve la oportunidad de escribirle al Dr. Woods, quien fue el primer cirujano americano que conocí en el Militar en operación sonrisa. Le conté todo el proceso que he tenido, desde que el me conoció como estudiante de segundo semestre hasta el día de hoy. Nunca pensé que me fuera a responder, pero para sorpresa mía, recibí un *email* en el que me decía que no podía creer todo lo que había pasado con mi vida y que hubiera logrado lo que me había propuesto.

Esto es solo un pequeño ejemplo de lo que se puede lograr con las metas que uno se propone. Resalto que muchos más compañeros de nuestra Universidad han logrado entrar a muy buenos sitios para especialización en distintas áreas, no solamente en los Estados Unidos sino en otras partes del mundo. Espero que este pequeño artículo sirva de motivación y complementa la excelente labor que las directivas y docentes de la Facultad han venido realizando.

¿DÓNDE ESTÁN LOS EGRESADOS DE LA FACULTAD?

MARTHA L. TORRES, M.Sc.

A partir de este número se abre una nueva sección dedicada a los egresados, en la que se presenta información sobre sus actividades. En este número se informa sobre algunos exalumnos de las dos primeras promociones y se publican las entrevistas realizadas a siete egresados: el Dr. Stuart Hosie egresado en el año 1986, los Dres. Jorge Espinosa, Iván L. Cepeda, Jairo Zuliani y Diego A. Rodríguez egresados en 1991 y fundadores de la Revista *Med*, el Dr. Carlos Castañeda egresado en 1998 y el Dr. Alejandro Rivas egresado en 2001.

I. Entrevistas

1. ¿Después de haberse graduado como médico de la UMNG, cuál ha sido su trayectoria? ¿Ha recibido distinciones académicas o laborales? ¿Cuál es su trabajo actual?

Dr. Hosie: s.hosie@tum.de “Medicatura rural en Puerto Wilches y Barrancabermeja. Traslado a la República Federal Alemana en Agosto de 1988. Actividades en el Laboratorio de Investigación del Departamento de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario de Hamburgo. Inicio de la Residencia en Cirugía Pediátrica en el Hospital Universitario de Düsseldorf en 1989. Continuación de la Residencia en Cirugía Pediátrica en el Hospital Universitario de Mannheim, Universidad de Heidelberg. Rotaciones en Cirugía General y Pediatría en la misma Institución. Doctorado en la Universidad de Heidelberg con el tema: “Influencias de los receptores androgénicos en el gubernaculum testis sobre el descenso testicular”. Nota: *magna cum laude*. Especialista en Cirugía Pediátrica y Jefe de la Sección de Cirugía Neonatal en el Hospital Universitario de Mannheim, Universidad de Heidelberg desde 1997. Jefe de la Sección de Urología Pediátrica desde 2001. *Venia legendi* (Ph D) en Cirugía Pediátrica, Universidad de Heidelberg en 2003.

Desde Mayo 2006 Jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital München Schwabing, Profesor de Cirugía Pediátrica en la Universidad Tecnológica de München (Technische Universität)”.

Dr. Espinosa: jorgespinsa@cirugiafacial.com “Después de haberme graduado de médico de la UMNG (1991), trabajé como profesor de Anatomía en la Facultad de Medicina de la UMNG. Posteriormente me especialicé en Otorrinolaringología y me gradué en 1997 y recibí la distinción como Mejor Residente de todas las especialidades del Hospital Militar Central de ese año. En 1998 realicé un *Fellow* de Cirugía Plástica de la Cara en New York Hospital. En el 2005, me gradué como Especialista en Educación Médica de la Universidad de la Sabana. En el 2006 presenté el *Board* de la Federación Internacional de Sociedades de Cirugía Plástica Facial, siendo certificado por esta organización como uno de los 5 otorrinólogos del País que han aprobado este examen. Actualmente soy el coordinador del servicio de Otorrinolaringología de la Universidad de la Sabana. Desde marzo del 2007 soy el presidente de la Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica Facial y Rinología, (mi página de Internet es www.cirugiafacial.com)”.

Dr. Cepeda: icepeda@cw.bc.ca y icepeda@interchange.ubc.ca “Después de un intenso segundo semestre de internado en el Hospital Regional de Villavicencio en el Departamento del Meta,

decidí prestar mi servicio social obligatorio en el Hospital Local de La Macarena. Esos más de ciento veinte días tuve la inolvidable experiencia de ser el único médico de 10 mil habitantes en medio de la selva. Un exaltado sentido de la responsabilidad y un temor basado en los limitados recursos del tamaño del Río Guayabero, dieron como resultado cifras de prestación de servicios médicos sin precedentes en la corta historia de este Hospital Local. Durante mi servicio rural, se lograron crecientes cifras record en número de consultas médicas por mes, en número de pacientes vistos en brigadas de salud y en número de nacimientos en el hospital, además del desarrollo e implementación del primer plan de emergencia de servicios de salud en caso de desastre. Esta desinteresada, pero arriesgada inmersión en la realidad del país en términos de salud rural, medicina legal y de orden público, siempre me han hecho reflexionar en el impacto, en mí y en los habitantes de la Macarena, de esta transformadora experiencia.

De vuelta a Bogotá establecí un consultorio particular en el cual trabajé por cuatro años. Durante este tiempo tuve la oportunidad de trabajar como docente de Neuroanatomía y Neurofisiología en la Fundación Universitaria Konrad Lorenz por un año. La oportunidad de enseñar los conocimientos más recientes de cómo la misteriosa mente es producto del funcionamiento del cerebro, incrementó de manera significativa mi interés en Neurociencias. Allí se solidificó una intensa curiosidad que nació durante mi primer año en mis estudios de medicina: cómo es que el cerebro nos permite pensar, sentir, comportar, aprender y soñar.

En busca de mi sueño, me fui a la ciudad del mundo donde casi todos los sueños se pueden volver realidad: Nueva York. Allí aprendí Inglés, tome varios cursos de actualización médica y luego de estudiar por 18 meses aprobé los exámenes correspondientes para validar mi título como médico en Estados Unidos. Por un par de años, fui voluntario e interprete médico en el Hospital Presbiteriano de Nueva York, donde visité las salas en las que en 1952 la anestesióloga Virginia Appgar desarrollara el primer método estandarizado para evaluar el estado general del neonato después del parto, cambiando así la historia de la medicina.

Con el firme deseo de continuar aprendiendo más sobre el funcionamiento del cerebro, tomé clases de Neurociencias en el programa de postgrado de la Universidad ciudad de Nueva York mientras tuve la oportunidad de trabajar como asistente de investigación en el laboratorio de Eric Kandel en la Universidad de Columbia en Nueva York. El Dr. Kandel psiquiatra y neurocientífico nacido en Viena, Austria, quien no solo es el principal editor del libro de texto más importante en Neurociencias, sino que recibió el premio Nóbel en medicina y fisiología en el año 2000 por el descubrimiento de las bases fisiológicas de la memoria a nivel neuronal. Los resultados del proyecto en el que participé, sobre las bases moleculares de la memoria a largo plazo en un modelo animal genéticamente modificado, fueron publicados por el Dr. Kandel y su grupo de investigadores en un artículo científico de la revista *Neuron* en el 2003, en el cual fui coautor. Haber trabajado en el laboratorio de un científico galardonado con el premio Nóbel de Medicina ha sido la experiencia académica más enriquecedora de mi vida.

Luego de vivir demasiado cerca los atentados al *World Trade Center* del 11 de Septiembre de 2001, decidí viajar a Canadá a cursar estudios de postgrado (Master en Ciencias) en Neurociencias en la Universidad de *British Columbia* (UBC) en la ciudad de Vancouver. Durante mis estudios, además de ser asistente docente en el departamento de Química de la UBC, en el Centro de Investigación en la Enfermedad de Parkinson de Pacífico investigué el potencial terapéutico de trasplantes intracerebrales de células epiteliales de la retina en un modelo animal de la enfermedad de Parkinson cuyos resultados originales fueron publicados en dos artículos científicos en la *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* en el 2007. Un estudio paralelo usando tomografía por emisión de positrones (PET), autoradiografía y pruebas de comportamiento, estableció la correlación de estos tres parámetros en la valoración de la integridad del sistema dopaminérgico de un modelo animal de enfermedad de Parkinson publicado en la revista *Molecular Imaging and Biology* en el 2006.

Recibí el premio para estudiantes de postgrado en el 2002 a través del programa de Neurociencias, de la Universidad de *British Columbia*. Esta beca otorgada a los nuevos estudiantes de postgrado con más alto nivel académico y con mayor potencial de hacer una contribución significativa en el área de investigación.

Desde el 2006 trabajo como investigador científico en el área de Neurociencias en el Instituto de Investigación Infantil y Familiar de la Universidad de *British Columbia* en Vancouver, Canadá. Inicialmente participé en un estudio usando magnetoencefalografía para investigar diferencias en actividad electromagnética cerebral durante una prueba de memoria visoespacial entre niños de cinco a siete años que nacieron con prematuridad extrema o que nacieron a término. Los resultados de este estudio se publicaron en la *International Congress Series* de la 15va Conferencia Internacional en Biomagnetismo en el 2006. Actualmente estoy encargado de coordinar estudios de investigación en la población infantil sobre los efectos del estrés en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y su impacto en el desarrollo cognitivo y emocional de esta población. Este proyecto forma parte de un programa de investigación de la *Human Early Learning Partnership*, organización seleccionada por la Organización Mundial de la Salud como centro líder mundial en investigación de los factores que influyen en el desarrollo óptimo de la niñez desde el nivel molecular y celular hasta el nivel social global”.

Dr. Zuliani: jzuliani@telesat.com.co “Me especialicé en Pediatría con la Universidad del Rosario en el Hospital Infantil Lorencita Villegas de Santos siendo la 3 persona de la Universidad Militar que ingresa a este programa después de la Doctora Patricia Jaimes y de la Doctora Claudia Escalante. Distinciones académicas: “Mejor Pediatra de la Clínica del Niño” Octubre de 1998, “Mejor Pediatra del Hospital Central de la Policía Nacional” Abril de 2002.

En la actualidad soy Pediatra de la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Central de la Policía Nacional, Pediatra de la Clínica del Country y de Colsanitas”.

Dr. Rodríguez: diegoand@yahoo.com Una vez graduados en Diciembre de 1991, empecé a realizar mi año social obligatorio en investigación en el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada en compañía del Dr. Mauricio Bueno (q.e.p.d), compañero de mi misma promoción y bajo la dirección del Dr. Darío Echeverri, hoy en día hemodina-

mista de la Fundación Cardioinfantil. Tuvimos la oportunidad de realizar múltiples trabajos de investigación, presentando en ese año 13 trabajos en diferentes congresos nacionales. A finales de 1992 me presenté a residencia de Medicina Interna con la Pontificia Universidad Javeriana en el Hospital Universitario de San Ignacio, donde realicé mi especialidad durante los años 1993 a 1995. Seguramente se podrán preguntar porque no estudié en el Hospital Militar, la respuesta es sencilla, para mi pesar, no aceptaban en esa época a recién egresados con menos de dos años de experiencia. Una vez con el título de Medicina Interna, logré vincularme laboralmente con el Hospital Militar Central en la Unidad de Cuidado Intensivo Coronario, donde trabajé desde 1996 hasta el año 2003. En 1997 empecé mi residencia de Cardiología Adultos con la Universidad El Bosque en la Clínica Shaio, hasta 1998. En el año de 1999 amplí mi vínculo laboral con el Hospital Militar Central trabajando con el Dr. Alberto Suárez en el servicio de Hemodinamia. Durante los años 2000 y 2001, realicé mi especialización en Electrofisiología Cardiovascular con la Pontificia Universidad Javeriana en la Clínica Shaio. En Enero de 2002 me casé con Mónica Torres Rojas, egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada. En el año 2002 pertenezco al grupo de Electrofisiólogos de la Clínica Shaio donde laboré por un año. Desde el año 2003 hasta la actualidad me desempeño como Jefe del Servicio de Arritmias y Estimulación Cardíaca de la Fundación Santa Fé de Bogotá. Desde el año 2005 estoy vinculado como docente en la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. En el año 2008 me vincularé con la Universidad de Mc Master en Ontario, Canadá para realizar estudios en ablaciones de arritmias complejas y una especialización en economía de la salud por un periodo de dos años.

Desde el punto de vista personal he sido bendecido con un matrimonio feliz, unos gemelos fabulosos (Julián David y Andrés Felipe), así como la compañía de los mejores amigos desde nuestros días en Med (Jorge Espinosa – Iván Cepeda).

Dr. Casteñeda: carlosgcastaneda@gmail.com “Viajé a Sao Paulo, Brasil donde me especialicé en Infectología en el Instituto de Infectología Emilio Ribas, posteriormente realicé curso de especialización en Infectología en Trasplantes y posteriormente realicé maestría en Infectología. Recientemente regresé a Colombia y estoy trabajando en programas de atención integral de VIH en la Costa Atlántica Colombiana, en el Grupo de Trasplante de la Clínica General del Norte y en la Sociedad de Infectólogos de la Costa Atlántica Colombiana. Recibe el título de maestro en Infectología por la Universidad Federal de Sao Paulo”.

Dr. Rivas: alejorivas@hotmail.com “Hice rural en el Putumayo en Batallón Rincón Quiñónez, luego trabajé en la Clínica Rivas y después viaje a Estados Unidos donde realicé un *Post-Doctorate Fellow* en investigación de Otorrinolaringología en Johns Hopkins University. Específicamente trabajé en un modelo murino de sordera neurosensorial secundaria a trauma acústico y a presbiacusia. Posteriormente hice un año de internado en California en University of Southern California. Desde el 2005 soy residente de Otorrinolaringología en Johns Hopkins Hospital, en Baltimore, Maryland, USA”.

2. ¿Pertenece a alguna asociación o junta directiva de alguna organización? ¿A cuál?

Dr. Hosie: “Miembro de la Sociedad Alemana de Cirugía Pediátrica”.

Dr. Espinosa: “Presidente de la Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica Facial y Rinología”.

Dr. Cepeda: “A la Sociedad de Neurociencias de los Estados Unidos desde el 2003”.

Dr. Zuliani: “Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Colombiana de Pediatría de 1998-2002 y actualmente miembro de la Junta Directiva de la Academia Colombiana de Pediatría y Puericultura desde el año 2005”.

Dr. Rodríguez: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Colegio Colombiano de Electrofisiología Cardiovascular. Heart Rhythm Society.

Dr. Casteñeda: “Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) y Sociedad de Infectólogos de la Costa Atlántica Colombiana (SICAC)”.

Dr. Rivas: “Miembro del Comité Científico Internacional de la Revista *Med*, Miembro de Academia Americana de Otorrinolaringología, Miembro de Johns Hopkins Crowe’s Society y Miembro de Maryland Society of Otolaryngology”.

3. ¿Qué ha sabido de su facultad en los últimos 6 meses?

Dr. Hosie: “Contactos con el Decano CR. MD. Juan Miguel Estrada, el Dr. Enrique Melgarejo y Dra. Carmen Morlás, Miembro del Comité Científico Internacional de la Revista *Med*. Por ésta vía quiero felicitar al Comité Editorial y de Publicaciones de la revista por el maravilloso trabajo que vienen realizando. Tuve el placer y el honor de visitar la Facultad y el Hospital el año pasado. Me alegró mucho volver a ver, después de muchos años, a compañeros y docentes. Estuve impresionado de ver las actividades académicas y los proyectos de ampliación y construcción de los laboratorios de investigación”.

Dr. Espinosa: “Que es una estructura académica dinámica que hace publicaciones de alto nivel y realiza investigación en ciencias básicas”.

Dr. Cepeda: “Aunque he estado fuera de Colombia por más de diez años, me llenó de satisfacción y emoción el saber que la facultad, por iniciativa de su Decano, había reestructurando la organización de la Revista *Med* brindándole la oportunidad de pertenecer y ascender en el escalafón de publicaciones científicas nacionales e internacionales. Como uno de los seis estudiante fundadores de la Revista *Med* en 1991 y primer director del entonces comité de revisión de artículos, veo con admiración el fortalecimiento institucional, académico y científico que la Revista *Med* ha generado. También me parece genial que como resultado de este crecimiento, el Decano haya creado una publicación paralela para los alumnos a la que bautizó *Semilleros Med*, y cuyo editor debe ser siempre un estudiante. No dudo que *Semilleros Med*, de la mano de estudiantes valientes, brillantes y capaces, siga los pasos de la Revista *Med* y llegue más lejos de lo que hoy podemos anticipar”.

Dr. Zuliani: “Por medio de la Revista *Med* facilitada por la Doctora Carmen Morlás me enteré de la publicación de la revista a la cual pertenezco y formé parte del grupo Fundador y del nuevo Laboratorio de Simulación Clínica”.

Dr. Rodríguez: La decanatura a cargo de un exalumno de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada.

Dr. Casteñeda: “Que esta fortaleciendo la parte de investigación, que buscan nuevos docentes y que están buscando ganar mas espacio en el área investigativa”.

Dr. Rivas: “He sabido de las publicaciones de la Revista *Med*”.

4. Basado en su experiencia profesional, que consejos daría a los actuales estudiantes de la facultad de medicina de la UMNG

Dr. Hosie: “Los estudiantes pueden estar orgullosos de su Facultad, su Universidad y su Hospital. El nivel académico teórico y práctico es excelente y puede competir con cualquier institución europea. La ventaja de cursos pequeños y contacto estrecho con los docentes es invaluable. La posibilidad de adquirir experiencia clínica, destrezas y habilidades es inmensamente mayor que en Europa. Con el excelente estudio existe una base óptima para llegar a ser profesionales sobresalientes”.

Dr. Espinosa: “La preparación es muy importante, sin embargo la búsqueda activa de oportunidades es fundamental para obtener un puesto importante en nuestra sociedad de la salud en Colombia. El verdadero reto comienza después de la graduación como médicos. Es después de esta fecha tan especial que la persecución de las metas de cada uno es la que hace la diferencia entre los buenos médicos y los que se quedan rezagados y se consumen con el paso de los años. Para los estudiantes que actualmente están en la Universidad, deben tener muy claro que el ambiente profesional es altamente competido y que entre mas temprano durante la carrera definan como les gustaría desempeñarse en el futuro, mas oportunidades tendrán de alcanzar sus sueños”.

Dr. Cepeda: “Que se den permiso de soñar cosas grandes, que siempre encuentren una mejor manera de hacer lo que hacen, que escuchen la voz de la experiencia atentamente pero no ciegamente, que cultiven el desarrollo de un pensamiento crítico y sin prejuicios, que disfruten una insaciable curiosidad, que lean todos los días de su vida, que determinen lo que realmente quieren ser y lo persigan, que encuentren un ejemplo a seguir y asuman la responsabilidad de ser ejemplo para las siguientes generaciones, que planeen todo con mucha anticipación, que nunca se den por vencidos al perseguir sus sueños o luchar por sus pacientes, que entiendan que los pacientes son el componente más importante de la medicina, que no solo crean y planeen sino que actúen, que no traten de ser los mejores, sino lo mejor que pueden ser y finalmente, que vivan intensamente, pero no apresuradamente”.

Dr. Zuliani: “Aparte del buen entrenamiento académico y práctico que les brinda la Facultad deben siempre tener presentes la Ética, la Moral, el colegaje y la entrega a su paciente a pesar de las nuevas Leyes y EPS donde la productividad parecería estar por encima del profesionalismo”.

Dr. Rodríguez: El mundo médico es un área competida en la actualidad en donde, solo el estudio, el deseo y la perseverancia nos llevarán a alcanzar nuestros sueños personales, familiares y profesionales.

Dr. Casteñeda: “Que sean inquietos, que busquen los conocimientos en todos los lugares, que lean artículos científicos, que

se cuestionen siempre, que tengan amor por su profesión por su actividad, que le den calor humano a los pacientes, que busquen siempre dar a sus pacientes cariño, confianza y cuidado integral y que valoricen mucho la parte psicoemocional de todos”.

Dr. Rivas: “Creo que el nivel académico de la Universidad en el campo clínico es excelente, y este se debe aprovechar al máximo. También creo que todo estudiante de Medicina tiene que manejar bien el inglés. Actualmente los más grandes avances tecnológicos y biomédicos son publicados en inglés. Quien maneje este idioma, no solo logrará mantenerse actualizado sino que podría potencialmente aspirar a una especialización o *Fellow* fuera de Colombia.

Si algún estudiante esta interesado en hacer su especialización en Estados Unidos, lo mejor es que presenten el USMLE 1 justo después de terminar ciencias básicas y el USMLE 2 justo después de terminar clínicas o después del internado. Igualmente, los estudiantes deberían tratar de hacer rotaciones fuera de Colombia para que vean como se practica medicina en diferentes países y al mismo tiempo aumentar su crecimiento tanto profesional como personal”.

II. Egresados

De la primera promoción

JESÚS ALFREDO BALLÉN: Cirujano General. Lugar de trabajo actual: Servicio de cirugía del HOMIC, Cirugía de seno.

ARMANDO CARVAJAL P: Cirujano General UMNG, Master en Administración de empresas Universidad de La Sabana Lugar de trabajo actual: Johnson & Johnson Medical, Gerente de Economía de la Salud Región Andina. acarvaja@medco.jnj.com

ALVARO COGOLLOS: Cirujano General y especialista en Medicina aeroespacial. Lugar de trabajo actual: Servicio de urgencias del HOMIC.

JUAN MIGUEL ESTRADA: Ginecólogo. Coronel de la FAC. Lugar de trabajo actual: Decano Facultad de Medicina de la UMNG. jmestrada@umng.edu.co

ALVARO ENRIQUE FACCINI: Cirujano General. Capitán de Navío (r) de la ARC Exdirector del HOMIC, Exdirector de Sanidad de la ARN. faccinima@gmail.com

CONSTANZA GARZÓN. Medicina Interna. Coronel del EJC. Lugar de trabajo actual: Servicio medicina interna de HOMIC.

FERNANDO HAKIM: Neurocirujano HOMIC, Fellowship en Neurocirugía Hospital General de Massachusetts, Boston. Lugar de trabajo actual: Hospital Universitario de la Fundación Santafé. fhakimmd@cable.net.co

NICOLÁS JIMÉNEZ: Radiólogo–Mamografía. Lugar de trabajo actual: Servicio de radiología del HOMIC, CEM, Profamilia, Cafam, Presidente de la Asociación de exalumnos (AEXEMIN). coyjime@hotmail.com

SANTIAGO LEMA: Ginecólogo. Lugar de trabajo actual: Clínica Marly santiagolema@etb.net.co

HÉCTOR ALONSO LINARES: Cirujano Plástico. Lugar de trabajo actual: Servicio de cirugía plástica del HOMIC. info@drlinares.com. hdalimon@yahoo.com

JORGE LUQUE, Neurocirujano, Coronel del EJC, exdirector administrativo del HOMIC. Lugar de trabajo actual: Vicedecano Facultad de Medicina de la UMNG. jorluque@gmail.com

GUSTAVO MALAGÓN: Ortopedista. Clínica Nueva. gustavomalagonb@hotmail.com

ROBERTO MALAGÓN: Oftalmólogo.

OLGA LUCÍA MARDACH: Cirujana plástica.

CARLOS MARTÍNEZ: Coloproctólogo, Coronel (r) del EJC. Lugar de trabajo actual: Servicio de Coloproctología del HOMIC. camar@cable.net.co

PEDRO MERCHÁN: Hemato oncólogo. Lugar de trabajo actual: Servicio de Hematología y Oncología del HOMIC.

JAVIER MEJÍA: Psiquiatra. javiermeji@gmail.com

MARÍA MICHELSEN: Médica General.

AURORA MORALES. 20kolupe41@cable.net.co

GERMÁN OTÁLORA: Médico General. Lugar de trabajo actual: Servicio médico de la Universidad de Los Andes.

NHORA RODRÍGUEZ: Cardióloga, Coronel de la FAC. Lugar de trabajo actual: Directora del HOMIC. nirodrigu21@yahoo.com

CARLOS ARTURO TORRES: Radiólogo. c-ctorres@cafam.com.co

MARÍA CLAUDIA TORRES: Dermatóloga.

MARÍA DEL SOCORRO VALDERRAMA: Fisiatra, Coronel del Ejército. msvalderrma2@yahoo.es

PEDRO VILLAMIZAR, Cirujano pediatra. Lugar de trabajo actual: Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad San Martín, Seccional Cali. pvillamiz@emcali.net.co

De la segunda promoción

MANUEL JOSÉ ABELLA ABONDANO. q.e.p.d.

DANIEL ABRIL: Radiólogo, dabril61@cable.net.co

GABRIEL BAYONA: Cirugía General, Cirugía Vasculat y Angiología. Coronel del EJC. Lugar de trabajo actual: Clínica Vasculat de Bogotá. bayonagabriel@yahoo.com

MAURICIO BERMÚDEZ: Medicina Familiar. maurokim@rocketmail.com

MARÍA LILIANA BLANCO: Cirujana plástica. liliblanco10@hotmail.com

MARÍA LUCÍA BOCANEGRA: Radióloga–Mamografías. Lugar de trabajo actual: Liga Contra el Cáncer, Profamilia, Cafam, Cooperativa de Radiólogos de Bogotá. mlbocanegra1@hotmail.com

MARÍA CONSUELO CARRANZA: Cirujana plástica. plastica@consuelocarranza.com

JUANITA CARVAJAL: Oftalmóloga, jc@barraquer.com.co

ANDRÉS CÓRDOBA: Medicina Familiar, University of Massachusetts. Lugar de trabajo actual: Veterans Administration Hospital, Sebring, Florida. andrescordobab@yahoo.com

ANA MARÍA COTE: Oftalmóloga. Lugar de trabajo Actual: Calle 83 N° 19ª-36 Consultorio 308. amcore2003@yahoo.com

ROBERTO DOMÍNGUEZ: Imágenes Renales. rodoca59@hotmail.com

JULIÁN ESPINEL: Medicina Familiar. jespinelg@hotmail.com

CAMILO FLÓREZ: Pediatría y Medicina de Emergencias. Lugar de trabajo actual: Orlando Regiona Healthcare system. cefdmd@hotmail.com

CLAUDIA L. FLORIÁN: Médica Diabetóloga. Lugar de trabajo actual: Policía Nacional y SENA. claliflor@yahoo.com

CARLOS ARTURO FRANCO: Cirujano vascular periférico. Coronel del EJC. Lugar de trabajo actual: Servicio de cirugía vascular del HOMIC. carlosfranco@cable.net.co

JUAN GARCÍA: Neurólogo. jugarcia64@hotmail.com

FIORETA GATTI: Gerencia en Salud Pública. Lugar de trabajo actual: Médico de Fiducia Embajada de Italia. fiorettagatti@cable.net.co

FABIO GÓMEZ: Ginecólogo obstetra. Capitán de Navío de la ARC. Lugar de trabajo actual: Director Hospital Naval de Cartagena. fabioanibal@hotmail.com

ALFONSO GONZÁLEZ: Medicina del trabajo, Universidad del Rosario. Lugar de trabajo actual: Empresa de Acueducto y Alcantarillado de Bogotá. alfogonf@yahoo.es

ELÍAS LIBOS: asociación de exalumnos. autolibos@hotmail.com

JUAN CARLOS MARTÍNEZ: Dermatólogo. marzulu@hotmail.com

ITALIA MEDINA: italiamr@cafesaludmp.com

ANA MILENA MONTAÑÉS: Gerencia en Salud. tasadani@yahoo.com

DIANA MONTOYA: dimontoh@hotmail.com

LUIS CARLOS MORALES: Ortopedista, HOMIC, San Rafael, Pitie Salpetriere Paris, Hospital Universidad Libre de Bruselas. Teniente de reserva. Lugar de trabajo: actual: Fundación Santa Fe de Bogota. luiscarlos.morales@ama.com.co

CLARA MORENO: Cirujana Plástica. patriciamorenomd@hotmail.com

IVÁN MORENO ROJAS: Médico general, Senador de la República ivanmorenorojas@gmail.com, ivanmorenorojas@hotmail.com

MANUEL MOSQUERA: Ortopedista. mosco61@gmail.com

JACQUELINE MUGNIER: Patóloga. fervela@supercabletv.net.co

SANDRA NIETO: sandranietob@hotmail.com

JAVIER NOVOA: Otorrinolaringólogo. javier_novoa_1@hotmail.com

LUIS CARLOS OLARTE: Cirujano General. luisscarol@gmail.com

HÉCTOR OLAYA: Administrador en salud. holayar3@yahoo.es

JAIME OREJARENA: Ginecólogo obstetra. Laparoscopia y colposcopia. Lugar de trabajo Actual: Hospital central de la policía. jorejarenas@hotmail.com

ANA MARÍA OSORIO: Psiquiatra, OXNARE Los Angeles, USA.

JUAN CARLOS OVIEDO: NR Cirujano. oviedo.juancarlos@gmail.com

CAMPO ELÍAS PÁEZ: Dermatólogo. paez_elias@etb.net.co

GUSTAVO PINEDA: Ortopedista, Cirujano de Rodilla integral, Cirugía de tumores óseos musculoesqueléticos, Osteoporosis. Oficial de Reserva ARC. Lugar de trabajo actual: Cl. Country, Centro Medico Almirante Colon, Cra. 16 84ª 09 con 605, 6217435/58, 3153495396. pinedagustavo@gmail.com

ROSA PIÑEROS: jpinerosb@hotmail.com

FRANCISCO JOSÉ PORRAS: Ortopedista, Univ. Nal. de Buenos Aires, Argentina. Lugar de trabajo Actual: Practica Privada. Clínica de Hombro y Rodilla - B/quilla. Clínica del Caribe - B/quilla. clincadehombroyrodilla@gmail.com, jfporras@metrotel.net.co

JOSÉ ALBERTO PRIETO: Otorrinolaringólogo, Otólogo. Lugar de trabajo actual: Servicio de Otorrinolaringología del HOMIC y del HCSR. jalberto@cable.net.co

PILAR GABRIELA RINCÓN: Anestesióloga. pilargabriela@gmail.com

HUGO RIVEROS: Medicina Familiar. cmhr407@hotmail.com
ERWIN RODRÍGUEZ: Cirujano general. Coronel del EJC, exdirector de Posgrados de la Facultad de Medicina UMNG, exdirector Sanidad del EJC. Lugar de trabajo actual: Servicio de Cirugía del HOMIC. erroga@yahoo.com

MARÍA DEL ROSARIO ROJAS: Dermatóloga, Administradora Hospitalaria, Miami. mamonmiami@yahoo.com

CARLOS EDUARDO SALAS: Anestesiólogo. Lugar de trabajo actual: Fundación Valle de Lili, Cali. cesalas2001@hotmail.com

MARÍA ÉRIKA SÁNCHEZ: Fisiatra. Cartagena. m.erikasanchez@gmail.com

SÁNCHEZ SARMIENTO JAIME ENRIQUE. q.e.p.d.

RICARDO SCHLESINGER: Urólogo. Lugar de trabajo actual: Servicio de Urología HOMIC. ricardoschlesinger@hotmail.com

DIEGO VANEGAS: Cirujano general. Lugar de trabajo actual: Servicio de Cirugía HOMIC, cirugía de seno HOMIC. dievasi@hotmail.com

ALVARO LEÓN VIVAS: alvaroviluque@hotmail.com

LUIS FERNANDO ZULUAGA: Cirujano general. Lugar de trabajo actual: 1)Dirección General Sanidad Militar (Dispensario Médico Gilberto Echeverry).Bogotá D.C. 2)Hospital Simón Bolívar IV Nivel. E.S.E. Bogotá.D.C. 3)Clinica de La Mujer. Bogotá D.C. lfzuluaga62@hotmail.com

Invitamos a los exalumnos de la primera promoción de los que no se tiene información y que estén interesados en actualizarla, que se dirijan a: semilleros.med@umng.edu.co

ENTORNO

MAYERLI B. RODRÍGUEZ, PAUL RAINER GIS

I. Congresos

A continuación presentamos a ustedes algunos de los eventos académicos de interés médico que tendrán lugar en nuestro país durante el año en curso.

XXIX Curso Anual Educación Continua Fundación Oftalmológica Nacional.

Bogotá, Colombia. Club el Nogal. Enero 30 al 2 de Febrero, 2008
Informes: www.fundonal.org.co

XXII Congreso Colombiano de Cardiología, XII Congreso Mundial de Ecocardiografía

Cartagena, Colombia. Febrero 12 al 15, 2008.
Informes: www.scc.org.co

I Congreso Colombiano de Diabetes y Factores de Riesgo

Barranquilla, Colombia. Abril 10 al 12, 2008.
Informes: Carlos Cure. Tel: 3 616015

VIII Congreso de La Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria - V Congreso Comlat de La Asociación Internacional de Gerontología

Cartagena, Colombia. Centro de Convenciones Getsemani.
Del 16 al 19 de Abril, 2008.
Informes: www.acgg.org.co

Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología

Cartagena, Colombia. Mayo 28 al 31, 2008.

II. Proyecto de talento humano en salud

Hace unos meses se reglamentó por medio de la sentencia C-899-06 que la creación del Consejo de Talento Humano en Salud debía ser una iniciativa gubernamental el cual reemplazaría al antiguo Consejo Nacional para el Desarrollo de los Recursos Humanos en Salud, instancia creada por el Decreto 1849 de 1992 y adscrito desde entonces al Ministerio de Salud.

Con este proyecto se busca regular las actividades y márgenes que se deben seguir para la formación académica de los estudiantes de distintas áreas de la salud, cubija a todo el personal que interviene en el área de talento humano y al manejo de la enfermedad dentro de la estructura nacional de la prestación de servicios de salud. Contempla también los requisitos mínimos que debe tener un hospital universitario para ser un escenario aprendizaje y de práctica, así como la necesidad de tener los convenios entre las instituciones que

son sitios de rotación y de intercambio y las “instituciones de educación superior legalmente reconocidas y que cuenten con programas de salud acreditados”.

El proyecto está aprobado en un 90%, se encuentra en la Comisión Constitucional de Cámara y Senado, donde posteriormente seguirá su camino para sanción presidencial.

III. Las batas blancas se unen para construir país

*Maria Angélica Luque C., Luis Felipe Niño D.,
Diego Fernando Munévar*

El pasado 27 y 28 de septiembre de 2007 se realizó en el Capitolio Nacional el III Congreso de Liderazgo en Salud, evento organizado por la Asociación Colombiana Médica Estudiantil (ACOME), y contó con la participación de estudiantes de medicina de diferentes facultades del país. En este evento se buscaba encontrar jóvenes líderes en salud interesados en trabajar en la concientización de una justa práctica del ejercicio médico y que anhelaran generar un cambio de las condiciones actuales del sistema de salud y de esta manera, cambiar las críticas inútiles por las actitudes transformadoras, demostrando que el mito de la falta de participación de los jóvenes en la construcción de país, era sólo una falacia. Los temas desarrollados en las conferencias fueron: la participación del capital privado en la educación médica, el médico y la participación en la toma de decisiones y cómo investigar en medicina. Se contó con la participación de docentes de gran prestigio en el ámbito médico como lo son el Dr. Samuel Arias, el Dr. José Nel Carreño y el coronel médico Juan Miguel Estrada, decano de nuestra Facultad de Medicina, quien ha estado apoyando a los estudiantes miembros de esta asociación.



*III Congreso de Liderazgo en Salud. 27-28 de Sep.
de 2007, Capitolio Nacional, Bogotá.*



Doctor Juan Miguel Estrada, Decano (en el centro) y estudiantes de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada.

Desde hace algo más de cinco años, el Hospital Militar Central de Bogotá ha sido testigo del nacimiento de la Asociación Colombiana Médica Estudiantil (ACOME), asociación conformada por estudiantes de medicina de diferentes facultades, en la que la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada es pionera. En aquel momento fue un grupo de estudiantes visionarios y amigos, liderados por el Dr. Camilo Prieto, quienes vieron que al escoger el noble ejercicio médico, debían ser protagonistas de una decisión trascendental para todos los que pertenecieran al gremio del sector salud. Tal vez el darse cuenta de que en un país como el nuestro lleno de oportunidades, aún existe gente que muere por falta de ayuda oportuna y que la falta de sensibilidad nos ha convertido en piezas expectantes de un sistema que cada vez discrimina más la labor médica y la educación médica con calidad.

De esta manera ACOME surge como una organización basada en una estructura flexible de vocalías, que tiene como principales banderas trabajar en políticas en salud, proyección social, imagen y publicidad y logística y eventos; y con el paso del tiempo y el crecimiento constante, se hizo imperiosa la necesidad de incluir nuevos temas como investigación en salud y asuntos internacionales. Desde la fundación de la asociación, estudiantes de medicina de la Universidad Militar Nueva Granada y de otras facultades del país, han venido trabajando activamente en los proyectos liderados por estas vocalías, iniciando así el camino hacia el cambio. Con el tiempo se abrieron nuevos capítulos, se logró posicionar la asociación dentro del sector salud y el sector educativo del país, hacer parte de la *Internacional Federation Medical Students Association (IFMSA)* y realizar un congreso con estándares de alta calidad para jóvenes, como el I Congreso Académico organizado por ACOME con la colaboración de la Facultad de Medicina de la UMNG y de la Fundación Cardio Infantil, en mayo de 2007.

Actualmente la asociación está liderada por una Junta directiva a nivel nacional, encabezada por Diego Fernando Munévar, estudiante de IX semestre de la Universidad del Rosario y en la cual están Maria Angélica Luque Carrillo (vocal de proyección social), Luis Felipe Niño Duarte (vocal internacional) y Yender Pérez (vocal de políticas en salud), quienes son estudiantes de nuestra Facultad.

DIAGNÓSTICO CASO CLÍNICO 2

Insuficiencia Renal Aguda-Glomerulonefritis Rapidamente progresiva (GNRP).

Necrosis tubular Aguda causada por consumo de AINE'S (antiinflamatorios no esteroideos).

GUÍA PARA LOS AUTORES

Con el objeto de proporcionar una ayuda estructurada para la elaboración de un artículo, el editor y el grupo colaborador de edición de la revista *Semilleros Med* han elaborado las directrices relacionadas con el formato que deben contemplar los manuscritos enviados a esta revista, las cuales han sido aprobadas por el Comité de publicaciones de la Facultad. Las recomendaciones para los articulistas fueron elaboradas y adaptadas con base en guías internacionales ampliamente reconocidas como son: *International Committee of Medical Journal Editors 2006*, *Students Biomedical Journal 2000*, *World Association of Medical Editors* y *Normas Vancouver - Actualización 2006* (<http://www.icmje.org/>).

1. Normas de la revista para la publicación

Los autores deben presentar el artículo que desean someter a publicación en medio magnético junto con los archivos de las referencias bibliográficas usadas en el trabajo, más una copia escrita en papel tamaño carta, escrita a doble espacio, enumeradas, letra arial 12.

Con el artículo se debe enviar el **FORMATO DE REGISTRO PARA EL INGRESO DE TRABAJOS A PUBLICACIÓN - REVISTA SEMILLEROS MED** diligenciado y una carta dirigida al editor en donde se presenta el artículo y se expresa el deseo de someterlo a publicación en la revista, la cual debe estar firmada por todos los autores.

FORMATO DE REGISTRO PARA EL INGRESO DE TRABAJOS A PUBLICACIÓN - REVISTA SEMILLEROS MED: Este es un requisito indispensable en el cual el autor principal y todos los coautores expresan claramente que el manuscrito presentado ha sido leído y aprobado por todos para ser enviado a *Semilleros Med*; y se da autorización para la divulgación del mismo en la revista incluyendo la versión electrónica, con protección a sus derechos de autor. Debe aclararse que el artículo no ha sido publicado con anterioridad y deben además manifestar que en el manuscrito no hay plagio. Se colocarán los datos personales de los autores incluyendo: nombre completo, documento de identidad, código institucional, último nivel académico, teléfono fijo y celular y dirección del correo electrónico. También deben indicar quien es el autor para correspondencia.

Autoría: Para concederle a alguien el crédito de autor, hay que basarse únicamente en su contribución esencial en lo que se refiere a: 1) la concepción y el diseño del estudio, la recolección de los datos, el análisis y/o la interpretación de los mismos; 2) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte sustancial de su contenido intelectual; y 3) la aprobación final de la versión que se enviará a publicación. El orden de los autores dependerá de la decisión que de forma conjunta se tome.

No debe infringirse el derecho a la intimidad de los pacientes, por ello debe contarse con su consentimiento informado. No se publicará información de carácter identificativo en textos, fotografías e historiales clínicos, a menos que dicha información sea esencial desde el punto de vista científico y el paciente (familiares o tutor) haya dado su autorización por escrito para la publicación, el cual debe tener acceso directo al documento original que se pretende publicar. No se podrán alterar o falsear datos del paciente para lograr el anonimato.

2. Requisitos para el envío de manuscritos:

- Revise la ordenación del documento: página del título con autor y datos del mismo, resumen con palabras clave en español e inglés, texto (introducción, desarrollo del tema, conclusiones y agradecimientos, si es de pertinencia materiales y métodos, resultados y discusión) y referencias bibliográficas.
- Las tablas, figuras y gráficas con sus respectivas leyendas deben ser realizadas por el articulista, de no serlo (si es tomada de libros, Internet o revistas), debe presentarse adjunto la autorización del autor de la misma o de quien tenga los derechos sobre las mismas.
- El texto del artículo se imprimirá en papel blanco, tamaño carta y a una sola cara.
- La entrega de artículos se hará en forma de trabajo impreso, junto a CD etiquetado con formato y nombre de archivo. Debe incluir carpeta de los artículos citados en los dos medios y carta de autoría.
- Conserve una copia de todo el material enviado.

3. Contenido estructural del artículo

3.1. Primera página:

La primera página del artículo debe contener:
 a- El título en mayúscula el cual debe ser conciso pero informativo sobre el tema central de la publicación. b- el nombre de cada uno de los autores acompañados de su último grado académico y su afiliación institucional y dirección postal (debe estar incluido ciudad, departamento y país). c- nombre, dirección, fax y dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.

3.2. Resumen y palabras clave:

El resumen debe redactarse en español e inglés; máximo 250 palabras. En él se indicarán los objetivos de la revisión o del trabajo de investigación, los materiales y métodos empleados, los resultados más destacados mediante datos concretos y a ser posible, su significación estadística y las principales conclusiones. Al final del resumen deberán agregar de tres a seis palabras clave que deben ayudar a los indicadores a clasificar el artículo. Para ello se debe consultar los términos enlistados en el *Medical Subject Headings (MeSH)* <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm> (para el inglés) y para las de español consultar DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud del índice de la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) en <http://decs.bvs.br>

3.3. Introducción:

Se indicará el propósito del artículo y se realizará de forma resumida una justificación del estudio o artículo de revisión. En esta sección del artículo se incluirán las referencias bibliográficas estrictamente necesarias. No se colocarán datos o conclusiones. Dicha introducción no debe tener más de una página.

3.4. Materiales y métodos:

Se describirá con claridad los materiales y métodos empleados con la bibliografía correspondiente, la forma como fueron seleccionados los sujetos sometidos a observación o participantes en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio), con las respectivas variables.

3.5. Resultados:

Los resultados se presentan en una secuencia lógica. En el texto no se debe repetir los datos que están en las figuras y/ en las tablas. Enfatice solo las observaciones importantes.

3.6. Discusión y conclusiones

Se debe enfatizar los aspectos nuevos e importantes y las conclusiones que se derivan de ellos. No se debe de repetir lo expresado en los resultados. Explique el significado de los resultados. Aquí se pueden incluir las recomendaciones cuando existan.

3.7. Agradecimientos:

Se debe especificar: a- colaboraciones que se deban reconocer pero que no justifican autoría;

3.8. Referencias bibliográficas:

Las referencias o citas bibliográficas constituyen una sección destacada en un trabajo científico. La selección cuidadosa de documentos relevantes, es un elemento que da solidez a la exposición teórica del texto y constituye una importante fuente de información para el lector. El número mínimo de referencias bibliográficas debe ser de 20, de los cuales el 80% (como mínimo) ha de corresponder artículos científicos, el porcentaje restante a páginas de Internet, libros, obras de consulta y demás. Los artículos revisados deben tener una fecha de publicación no anterior al año 2002 en su gran mayoría, exceptuando los que son "clásicos" para determinado tema, y bases del trabajo que se esta realizando.

Numere las referencias consecutivamente según el orden en que sean mencionados en el texto, utilizando números arábigos en superíndice y sin paréntesis. Cuando hay más de una cita con numeración consecutiva, se coloca la primera y la última separadas por un guión (ej: 1-10, en caso que las citas vayan de la 1 a la 10). Si en el texto se menciona un autor, el número de la referencia se pone tras el nombre del autor, al tratarse de un trabajo realizado por más de dos autores, se cita el primero de ellos seguido de la abreviatura "col" y su número de referencia.

Se recomienda no citar revistas traducidas al español. Es aconsejable recuperar la cita de la versión original, ya que es más fácil localizar la revista original, además de resultar el documento original más fidedigno.

Las referencias que se realicen de originales aceptados pero aún no publicados se indicará con expresiones del tipo "en prensa" o "próximo a publicarse"; los autores deberán obtener autorización escrita y tener constancia que su publicación está aceptada. La información sobre manuscritos presentados a una revista pero no aceptados, cítela en el texto como "observaciones no publicadas", previa autorización por escrito de la fuente.

Esquema para las referencias: (<http://www.icmje.org/>)

1. Artículos de Revistas
Autor/es*. Título del artículo. Nombre o abreviatura** Internacional de la Revista. Año; Volumen (número***): Página inicial-final del artículo.
Si los autores fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al.
2. Libros y monografías
Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; Año.

Nota: La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se pone en números arábigos y abreviatura (2ª ed.) Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debemos citarlo a continuación del título del libro.

3. Capítulo de libro
Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En*: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; Año. Página inicial-final del capítulo.
4. Organización como autor
Nombre de la organización. Título de la publicación. Edición. Lugar de publicación: Editorial; Año.
5. Actas de congresos
Nombre del congreso. Nombre de la ponencia; Fecha de inicio y finalización del evento en números arábigos seguidos del mes y año (12-15 de Noviembre de 2004). Lugar de realización: Asociación o institución organizadora del congreso; año.
6. Comunicación presentada en un Congreso, Jornadas, Simposios o Reuniones Científicas.
Autor/es de la Comunicación/Ponencia. Título de la Comunicación/Ponencia. En: Título oficial del Congreso. Lugar de Publicación: Editorial; Año. Página inicial-final de la comunicación/ponencia.
3. Monografía en Internet
Autor/es o Director/Coordinador/Editor. Título [Monografía en Internet]*. Edición. Lugar de publicación: Editor; Año [Fecha de consulta]. Dirección electrónica. * Puede sustituirse por: [Monografía en línea], [Internet], [Libro en Internet].
4. Sede Web o Página principal de inicio de un sitio Web
Autor/es. Título [Sede Web]*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [Fecha de actualización; Fecha de acceso]. Dirección electrónica.
* Puede sustituirse por: [Página principal en Internet], [Internet], [Página de inicio en Internet], [Homepage], [Sede Web].
5. Parte de una página de un sitio o sede Web
Título de la página [Sede Web]*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [Fecha de actualización/revisión; Fecha de acceso]. Título de la sección [Número de páginas o pantallas]. Dirección electrónica.
* Puede sustituirse por: [Página principal en Internet], [Internet], [Página de inicio en Internet], [Homepage], [Sede Web].
6. Base de datos en Internet
Institución/Autor. Título [Base de datos en Internet]*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación, [fecha de actualización; fecha de consulta]. Dirección electrónica.
Puede sustituirse por: [Base de datos en línea], [Internet], [Sistema de recuperación en Internet].

Para mayor información; no dude en comunicarse al correo semilleros.med@umng.edu.co, o consulte las normas de International Committee of Medical Journal Editors 2006 (<http://www.icmje.org/>), Students Biomedical Journal 2000, World Association of Medical Editors y Normas Vancouver - Actualización 2006: (http://asp.medicinalegal.gov.co/medicina/Revista%2018%20No4/Normas_Vancouver.pdf)