



XI Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Cali
Facultad de Ciencias
de la Salud

Salutem Scientia Spiritus

Revista de divulgación científica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali

ISSN: 2463-1426
(EN LÍNEA)

Memorias de:

**XI Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos
Pontificia Universidad Javeriana Colombia (Colombia), Agosto del 2024**

**DIRECTIVAS DE LA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA CALI**

VICENTE DURÁN CASAS S.J.
Rector de la Universidad

INGRID SCHULER GARCÍA
Vicerrectora Académico

CARLOS RODRIGO MONTEHERMOSO
Vicerrector Administrativo

LUIS ALFONSO CASTELLANOS RAMÍREZ S.J.
Vicerrector del Medio Universitario

WILLY PAUL STANGL HERRERA
Decano Facultad de Ciencias de la Salud

IVÁN CEPEDA
Director Carrera de Medicina

ANA LUCÍA VALENZUELA
Directora Carrera de Nutrición y Dietética

OLGA OSORIO MURILLO
Directora Carrera de Enfermería

VICTORIA ESTRADA
Directora Maestría en Salud Pública

MARÍA DEL PILAR ECHEVERRY
Directora Especialización en Oftalmología

LAUREANO QUINTERO BARRERA
Director Especialización en Medicina de Urgencias

MARÍA DEL PILAR ESPINOSA BEJARANO
Directora Especialización en Medicina Familiar

GUILLERMO ADRIÁN RIVERA CARDONA
Director Especialización en Medicina Forense

CLAUDIA XIMENA MILLÁN
Directora Especialización en Cirugía Oncológica

ÁLVARO ANTONIO KAFURY
Director Especialización en Cirugía de Mano

FERNANDO VALDES
Director Especialización en Ortopedia y Traumatología

CARLOS ALBERTO MELO
Director Especialización Cirugía Pediátrica

CLAUDIA KOMAROMY
Directora Especialización en Anestesiología

FREDDY MORENO GÓMEZ
Director Departamento de Ciencias Básicas de la Salud

PAULA BERMÚDEZ
Directora Departamento de Salud Pública

LAURA JARAMILLO
Directora Departamento de Clínicas Médicas

MARÍA DEL MAR TORRES
Directora Departamento Maternoinfantil

MARCELA TASCÓN
Directora Departamento de Clínicas Quirúrgicas

MARÍA DEL PILAR ZEA
Directora Departamento de Alimentación y Nutrición

FLOR NEYFY BOTINA
Directora Departamento de Cuidado de Enfermería

CONSEJO EDITORIAL

WILLY PAUL STANGL HERRERA
Director

FREDDY MORENO GÓMEZ
Editor

COMITÉ EDITORIAL

JUAN CARLOS ARISTIZABAL
EDUARDO CASTRILLÓN
ANGÉLICA GARCÍA
JOSE GUILLERMO ORTEGA
SANDRA MORENO CORREA

LAURA JARAMILLO OTOYA
Community Manager

SEBASTIÁN MEDINA CÁRDENAS
Web Manager

COMITÉ CIENTÍFICO

ROGER ARCE, Georgia Regents University, Augusta (GA) USA
LUIS MIGUEL BENITEZ, Clínica de Occidente, Cali (VC) Colombia
JAVIER BOTERO, Universidad de Antioquia, Medellín (A) Colombia
ISABELLA ECHEVERRI, Universidad ICESI, Cali (VC) Colombia
IVAN DARÍO FLOREZ, McMaster University, Hamilton (ON) Canadá
ELIZABETH JIMENEZ, Universidad de Los Andes, Bogotá (C) Colombia
EDGAR MUÑOZ, University of Texas, San Antonio (TX) USA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA CALI
Facultad de Ciencias de la Salud

ISSN: 2463-1426 (En Línea)

<http://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus>

e-mail: salutemscientiaspiritus@javerianacali.edu.co

La Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS con ISSN: 2463-1426 (En Línea), es la tribuna oficial de divulgación del conocimiento originado al interior de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia), la cual publica contribuciones como artículos originales de investigación, reportes de caso, revisiones sistemáticas de la literatura, revisiones de tema y notas de clase. También podrá publicar algunos números correspondientes a especiales temáticos en diferentes áreas de las ciencias básicas, las especialidades médicas y la salud pública. De igual forma, podrá publicar suplementos que corresponderán a las memorias de eventos académicos y científicos organizados por los Departamentos de dicha Facultad.

Los artículos publicados en la Revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS son responsabilidad exclusiva del autor o de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento del director, del editor, del comité editorial o de la institución universitaria. El contenido de esta publicación puede ser citado o copiado, siempre y cuando se haga referencia adecuada al autor o a los autores de los artículos que se incluyen en la Revista. La Revista se reserva el derecho de reproducir en otros medios electrónicos o impresos los artículos que son aceptados para su publicación. La Revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Manuscritos y otra correspondencia a:

Revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS

fmorenog@javerianacali.edu.co

Freddy Moreno-Gómez, Editor

Facultad de Ciencias de la Salud

Pontificia Universidad Javeriana (Cali, Colombia)



NUESTRA PORTADA:

Segmento del afiche promocional del XI Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos celebrado en Agosto de 2024 en la Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).

SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS
Revista de divulgación científica de la Facultad de Ciencias de la Salud
de la Pontificia Universidad Javeriana Cali

Pontificia Universidad Javeriana Cali
Facultad de Ciencias de la Salud
Volumen 10 | Suplemento 02 | Septiembre 2024

CONTENIDO

EDITORIAL

- 11** **XI Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos.**
XI Symposium Diseases Associated with Genetic Processes.
Juliana Lores-Espinosa

CONFERENCIAS

- 12** **Secuenciación de próxima generación para el análisis genómico del síndrome de Prader Willi.**
Next-generation sequencing for genomic analysis of Prader-Willi syndrome.
Karen Dayana Losada-Casallas, José Guillermo Ortega-Ávila, Fabian Tobar-Tosse
- 16** **Mapeo óptico del genoma: Una nueva manera de descifrar las enfermedades genéticas.**
Optical genome mapping: A new way to decipher genetic diseases
Liz Carolina Pardo-Echeverría, Nicolás Andrés Ardila-González
- 19** **Tratamiento de Enfermedades Genéticas con Edición Genética**
Gene editing for the treatment of genetic diseases.
Carlos Javier Alméjiga-Díaz
- 21** **El papel de la Genética en el diagnóstico de la Hipofosfatasia (HPP).**
The role of Genetics in the diagnosis of Hypophosphatasia (HPP).
Diana Ramírez-Montaña
- 22** **Terapia génica en enfermedad de Alzheimer**
Gene therapy in Alzheimer's disease.
Bruno Benítez
- 24** **Sanidad y Educación: el diálogo imprescindible para la supresión de barreras en niños y adolescentes con enfermedades raras.**
Health and Education: the essential dialogue for removing barriers for children and adolescents with rare diseases.
Susana Gómez-Redondo, Juan Coca, Lilian Johanna Obregón

PONENCIAS

- 27** **Displasia Congénita de Cadera: Un análisis multivariado para determinar factores de riesgo asociados a su presentación en recién nacidos.**
Developmental Dysplasia of the Hip: A multivariate analysis to determine associated risk factors on its presentation in newborns.
Esteban Portilla-Rojas, Pablo Pineda-Sanabria, Camilo Andrés Moreno-Gutiérrez,
Luciana Vásquez-Carvajalino, Miguel Felipe Sánchez-Mondragón, Karen Solanyi Sarmiento-Acuña,
Ignacio Manuel Zarante-Montoya

- 39 Características perinatales y factores asociados a la presentación de ventrículo único en Bogotá y Cali, Colombia**
Perinatal Characteristics and Factors Associated to the Presentation of Single Ventricle in Bogotá and Cali, Colombia.
 Catalina Arbeláez, Pablo Pineda-Sanabria, Ana Lucia Madrid, Paula Bueno, María José Polanco, María José Polanía-Medina, Valentina Botía, Karen Sarmiento, Ignacio Zarante
- 33 Micronúcleos como biomarcador de riesgo para anomalías congénitas en mujeres embarazadas.**
Micronuclei as a biomarker of risk for congenital anomalies in pregnant women.
 Jaime Alberto Herrera, Elizabeth Londoño-Velasco
- 36 Variantes patogénicas de línea germinal en genes de la reparación del ADN relacionados con el síndrome de mama y ovario hereditario identificadas en una población caleña.**
Germline pathogenic variants in DNA repair genes related to hereditary breast and ovary syndrome identified in the population of Cali.
 Laura Sofía Acosta-Rodas, Elizabeth Londoño-Velasco
- 39 Descripción epidemiológica y factores de riesgo de las anomalías congénitas del tracto genitourinario en Colombia (1982-2022), un estudio de casos y controles del ECLAMC.**
Epidemiological description and risk factors of congenital genitourinary tract anomalies in Colombia (1982-2022), an ECLAMC case-control study.
 Manuela Rojas-Rivillas, Nicolas Felipe-Niederbache, María Camila León-Sanabri, Ignacio Zarante
- 42 Criterios para colocación de ICD en cardiolaminopatía.**
Criteria for ICD placement in cardiolaminopathy.
 Santiago Ramírez-Londoño, Juliana Lores-Espinosa
- 45 mTORopatía neonatal asociada a variante en el gen RRAGC: Un caso de cardiomiopatía dilatada sindrómica.**
Neonatal mTORopathy associated with a variant in the RRAGC gene: A case of syndromic dilated cardiomyopathy.
 Valentina Botía-Arciniegas, Milena Prada-Casilimas, Diana Ramírez-Montaña, Harry Pachajoa, Juliana Lores-Espinosa
- 48 Desarrollo de centros de terapia genética: implementación de los ensayos clínicos a la práctica médica**
Development of Gene Therapy Centers: Implementation of Clinical Trials in Medical Practice
 Carlos Prada

ANEXOS

- 50 Normas para los autores**

Presentación

La revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS es una revista científica biomédica de publicación on-line y fundamentada en los requisitos uniformes para trabajos presentados a revistas biomédicas (del inglés *Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals*) del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (del inglés *International Committee of Medical Journal Editors –ICMJE–*); en el índice bibliográfico colombiano PUBLINDEX para el registro, reconocimiento, categorización y certificación de las publicaciones científicas y tecnológicas regido por COLCIENCIAS y el ICFES con el apoyo del Observatorio Colombiano de Ciencia y Tecnología; y en las políticas de publicación del sistema de gestión de revistas (plataforma del software de código abierto *Open Journal System*) de la Pontificia Universidad Javeriana Cali.

SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS corresponde a una revista de divulgación científica biomédica con sistema de revisión por pares expertos (*peer-review*), quienes son asignados por el editor y el comité editorial bajo la modalidad de doble ciego, en donde los revisores desconocen la identidad de los autores y viceversa. Una vez el editor determine que el manuscrito cumple con los requisitos técnicos para el diseño y diagramación de manuscritos que fueron enviados a la revista, someterá los manuscritos a revisión por parte de mínimo dos pares evaluadores y/o revisores, expertos en la materia y que no forman parte del comité editorial de la revista. Los criterios de revisión de los manuscritos fueron determinados por el comité editorial de la revista y son divulgados públicamente en beneficio de los potenciales autores y lectores.

SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS comparte el propósito de las revistas biomédicas de publicar información técnica, académica y científica que sea veraz e interesante, elaborada con el debido respeto a los principios de la política editorial desarrollada por la revista y la libertad editorial conforme a los requisitos uniformes para trabajos presentados a revistas biomédicas. De tal forma que el editor y el comité editorial tienen la obligación de velar por la libertad editorial y denunciar públicamente a la comunidad científica los atentados graves contra la misma.

Por tanto, la revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS con ISSN: 2463-1426 (En Línea), se constituye en la tribuna oficial de divulgación del conocimiento técnico, académico y científico originado al interior de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia), la cual publica

contribuciones como artículos originales de investigación, reportes de casos, revisiones sistemáticas de la literatura, revisiones de tema y notas de clase (comunicaciones temáticas cortas).

Asimismo podrá publicar algunos números correspondientes a especiales temáticos en diferentes áreas de las ciencias básicas, de las especialidades clínicas médicas y de la salud pública. De igual forma podrá publicar suplementos, que corresponderán a las memorias de eventos académicos y científicos organizados por los Departamentos de dicha Facultad. También podrá publicar contribuciones provenientes de otras facultades de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia) y Bogotá (Colombia), y de otras universidades e instituciones que tengan vínculos con el sector de las ciencias de la salud.

El propósito fundamental de la revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS es constituirse en una herramienta de apoyo para que los estudiantes de pregrado, los residentes de postgrado, los estudiantes de maestría y doctorado, los profesores que inician con sus actividades de investigación y los investigadores consumados, elaboren y sometan a revisión por pares para optar por la publicación de manuscritos derivados de procedimientos técnicos de prácticas de laboratorio, actividades académicas intra y extramurales, y socialización científica, no solo a partir de la producción o generación sistemática de conocimiento por parte de investigadores vinculados a grupos de investigación reconocidos; sino también de la investigación formativa, en la que se enseña a investigar a partir del ejercicio de la docencia investigativa mediante la familiarización de los estudiantes con la lógica de aprender-hacer investigación e incentivarlos hacia su práctica. De allí entonces que la revista apoye la finalización de uno de los procesos de investigación, como lo es la publicación y/o divulgación del nuevo conocimiento generado.

La Revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS se alojará en la página web de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia) y se presentará a los lectores en el Sistema de Gestión de Revistas de dicha institución universitaria a través del Open Journal System (OJS), un software de código abierto para la administración de revistas creado por el *Public Knowledge Project* y liberado bajo licencia General *Public License*. OJS fue diseñado para facilitar el desarrollo de publicaciones de acceso libre (*open acces*) y con sistema de revisión por pares expertos (*peer-review*), proveyendo la infraestructura técnica no solo para la presentación en línea de los artículos de la revista, sino también el flujo editorial por

completo, incluyendo el envío de artículos y múltiples rondas de revisión por pares e indexación. OJS se basa en que los individuos cumplen diferentes roles, como administrador de revista, editor, revisor, autor, lector, etc. Fue publicado en 2001 y es compatible con el protocolo OAI-PMH. En agosto de 2008 OJS fue utilizado por al menos 1.923 revistas en el mundo, y en el tercer trimestre de 2012 OJS superó las 14.000 revistas.

Del mismo modo y con el propósito de ampliar la visibilidad y llegar a más lectores, la revista contara con sus cuentas respectivas en las redes sociales en las que se encuentra adscrita.

Antes de enviar el manuscrito a la Revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS el(los) autor(es) debe(n) tener en cuenta.

- **Definir el tipo de manuscrito:** Artículo de investigación original, reporte de casos, revisión sistemática de la literatura, revisión de tema, nota de clase u otra contribución.
- **Cumplir con los requisitos técnicos:** Diseño y diagramación del manuscrito.
- **Elaborar carta de envío:** Según el modelo propuesto por la revista incluye la aceptación de las normas de diseño, diagramación y publicación de la revista, el carácter inédito del manuscrito, la sesión y/o transferencia de los derechos de autor de acuerdo a las políticas de una revista científica open acces, la participación de cada uno de los autores en la elaboración del manuscrito, y la autorización –en caso de haberlo– del uso y/o reproducción de material (texto y/o figuras) previamente publicadas, así como el consentimiento informado para el caso de individuos humanos que puedan ser identificados.
- **Cumplir con el orden de los componentes o secciones del manuscrito:** Página de título, resumen y palabras clave, abstract y key words, cuerpo del manuscrito (introducción, materiales y métodos, resultados, discusión, conclusiones, agradecimientos –en caso de haberlos–, financiamiento –en caso de haberlo–, referencias, tablas, figuras y anexos.
- **Proceso de aceptación, revisión, selección de manuscritos, edición y publicación:** El(los) autor(es) debe(n) enviar desde el correo electrónico institucional del autor que figura en la correspondencia del manuscrito (remittente) hacia el correo institucional de la revista (destinatario) el manuscrito y sus archivos adjuntos; estos últimos, en el correo electrónico, únicamente corresponderán a la carta de envío y al manuscrito, ambos en formato Microsoft Office Word® 2013 para Windows® o Microsoft Office Word® 2011 para Mac®. Con el recibido por parte de editor se da inicio al proceso de publicación.

Tipos de manuscritos que publicará periódicamente la Revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS.

- **Artículo original derivado de investigación:** Corresponde a un manuscrito que presenta, de manera original e inédita, los resultados derivados de proyectos de investigación que hacen aportes al conocimiento en las diferentes áreas de las ciencias de la salud. El manuscrito debe estructurarse en: página de título, resumen y palabras clave, abstract y key words, introducción (breve estado del arte, justificación y objetivo), materiales y métodos, resultados, discusión, conclusiones, agradecimientos –en caso de haberlos–, financiamiento –en caso de haberlo–, referencias, tablas, figuras y anexos.
- **Reporte de caso:** Presentación de un caso o una serie de casos que hagan referencia a un aspecto o particularidad de interés en las ciencias básicas de la salud, la clínica médica y la salud pública. Todo reporte de caso implica inobjetablemente una revisión actualizada de la literatura. El manuscrito debe estructurarse en: página de título, resumen y palabras clave, abstract y key words, introducción (revisión de la literatura, justificación y objetivo), presentación del caso o serie de casos, discusión, conclusiones y referencias.
- **Revisión sistemática de la literatura:** Se refiere a un manuscrito que organiza sistemáticamente el estado del arte de un tema específico de interés general a la comunidad de las ciencias de la salud a partir de los resultados de fuentes de información primarias, de tal forma que el(los) autor(es) revisan detenidamente la literatura disponible para interpretar y desarrollar en conjunto los resultados publicados y/o divulgados para concluir sobre el estado de avance de la investigación, los aciertos científicos y las limitaciones metodológicas. El manuscrito debe estructurarse en: página de título, resumen y palabras clave, abstract y key words, introducción (justificación y objetivo), materiales y métodos (protocolo de registro y criterios de selección de las fuentes de información primaria –inobjetablemente se debe incluir el diagrama de flujo propuesto por la revista–), resultados, discusión, conclusiones, agradecimientos –en caso de haberlos–, financiamiento –en caso de haberlo–, referencias, tablas, figuras y anexos.
- **Revisión de tema:** Corresponde al estado del arte de un tema específico de interés general a la comunidad de las ciencias de la salud para ampliar y contrastar la discusión local, regional, nacional o internacional a partir de la información publicada y/o divulgada sobre dicho tema. El manuscrito debe estructurarse en: página de título, resumen y palabras clave, abstract y key words, introducción (justificación y objetivo), secciones determinadas por el(los) autor(es), conclusiones y referencias (mínimo 50 referencias).

- **Notas de clase:** La revista podrá optar por la publicación de notas de clase en las cuales se trate de expresar un aporte al conocimiento sobre un tema en particular que propenda la solución de una pregunta específica o hacer una escritura crítica, descriptiva o reflexiva sobre un problema reciente de interés general a la comunidad de las ciencias de la salud. Su estilo narrativo deberá ser a manera de ensayo y las referencias se limitarán a no más de quince citas.
- **Suplementos:** Son colecciones de documentos relacionados con temas de las ciencias de la salud, que se publican de manera opcional y por fuera de la edición regular, teniendo en cuenta que la edición regular de la revista se encuentra constituida por un volumen por año, el cual incluye dos números, el primero del primer semestre del año (enero a junio), y el segundo del segundo semestre del año (julio a diciembre). Fundamentalmente los suplementos corresponderán a las memorias de los eventos académicos y/o científicos que organice la Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia), y el editor invitado será el coordinador del evento. La divulgación escrita de este tipo de eventos contribuye al mejoramiento de la investigación formativa, al intercambio de información entre investigadores, a la apertura del acceso a un tema de interés, y a la cooperación entre entidades académicas y organizaciones relacionadas con las ciencias de la salud. Debido a que dichos suplementos pueden ser financiados por dichas organizaciones y contar con publicidad de las mismas, el editor director será el encargado de considerar la política, prácticas y contenido de los suplementos, teniendo en cuenta siempre lo estipulado por la Pontificia Universidad Javeriana Cali para estos casos.

El(los) autor(es) debe(n) dirigir todos los manuscritos y correspondencia al correo electrónico de la Revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS administrado por el editor de la misma:

SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS

Revista de divulgación científica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali

Dr. Freddy Moreno, Editor
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana (Cali, Colombia)
salutemscientiaspiritus@javerianacali.edu.co

Síganos en la web:
<http://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus>

Síganos en Facebook:
<https://www.facebook.com/salutemscientiaspiritus/>

Síganos en Twitter:
@SalutemScientia

La Revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS se encuentra respaldada por:



Sello Editorial Javeriano

El Sello Editorial Javeriano forma parte de la vicerrectoría Académica y tiene como propósito impulsar y coordinar la actividad editorial de la Pontificia Universidad Javeriana Cali de acuerdo con las políticas y reglamentos institucionales.



CRAI

El Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación (CRAI), es un espacio de convergencia de servicios para el aprendizaje y la investigación centrados en las necesidades de la comunidad universitaria; el cual permite la creación, la producción, el uso y la gestión de los recursos, contribuyendo a la mejora de la calidad de los procesos de enseñanza, aprendizaje e investigación.

La Revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:



Licencia Creative Commons

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

La Revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS usa para Google Analytics para llevar las métricas y análisis bibliométrico:



Google Analytics

Google Analytics

Google Analytics es una herramienta de analítica Web de Google que ofrece información agrupada de la audiencia, la adquisición, el comportamiento y las conversiones que se llevan a cabo en el sitio Web de la revista.

La Revista SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS se encuentra indexada en:



Directory of Open Access Journals (DOAJ)

DOAJ es un directorio en línea que indexa y proporciona acceso a revistas de alta calidad, acceso abierto y con sistema de revisión por pares.



Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico (REDIB)

REDIB es una plataforma de agregación de contenidos científicos y académicos en formato electrónico producidos en el ámbito Iberoamericano.



Directorio Ulrich de publicaciones periódicas (Ulrichsweb)

Ulrichsweb es una base de datos bibliográfica que provee servicios de consulta sobre las revistas seriadas en el mundo entero.



Google Académico

Google Académico es un buscador de Google que se especializa en literatura científica-académica a través de la indización revistas (entre otros) para encontrar artículos científicos (entre otros).

uni>ersia

Universia (Biblioteca de recursos)

Red de cooperación universitaria centrada en Iberoamérica, que promueve el cambio y la innovación a través de una plataforma de productos y servicios para la comunidad universitaria y las empresas.



Directory of Open Access scholarly Resources (ROAD)

ROAD (Directorio de Recursos Académicos de Acceso Abierto) es un servicio ofrecido por el Centro Internacional ISSN con el apoyo del Sector de Comunicación e Información de la UNESCO.



Hinari

El programa Hinari establecido por la OMS, junto con las principales editoriales, permite a los países de bajos y medianos ingresos acceder a una de las mayores colecciones del mundo de literatura biomédica y salud.



Ingenta Connect

Base de datos tecnológica que permite a los editores académicos, financieros y empresariales poner los contenidos a disposición de los usuarios finales institucionales e individuales en línea.



WorldCat

Es un catálogo Mundial en español en línea, gestionado por el OCLC (Online Computer Library Center) y considerado el mayor catálogo en línea del mundo.



LILACS

Sistema Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud es una base de datos de información bibliográfica en línea para las ciencias de la salud que tiene como objetivo cooperar con el desarrollo de la investigación, educación y atención en salud en América Latina y en el Caribe, colocando al alcance de la comunidad de profesionales de salud, información científico-técnica producida a nivel nacional y internacional. El Sistema es coordinado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a través de BIREME, centro especialmente producido para desarrollar el programa de información en ciencias de la salud de la Organización.



Latindex

El Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal es un sistema de información académica, sin fines de lucro y de consulta gratuita, especializado en revistas académicas editadas en Iberoamérica; ofrece también información sobre revistas de vocación latinoamericanista editadas fuera de la región.



SHERPA/RO MEO

Servicio administrado por SHERPA para mostrar los derechos de autor y las políticas de autoarchivo de acceso abierto de las revistas académicas. La base de datos utiliza un esquema de codificación por colores para clasificar a los editores según su política de autoarchivo. Esto muestra a los autores si la revista permite el archivo de preimpresión o impresión posterior en sus acuerdos de transferencia de derechos de autor.



EuroPub

Base de datos completa y polivalente que abarca literatura académica, con registros indexados de revistas activas y autorizadas, e artículos de índices de revistas de todo el mundo. El resultado es una base de datos exhaustiva que ayuda a la investigación en todos los campos. El fácil acceso a una amplia base de datos en un solo lugar, reduce considerablemente el tiempo de búsqueda y revisión de datos y ayuda en gran medida a los autores en la preparación de nuevos artículos. EuroPub tiene como objetivo aumentar la visibilidad de las revistas académicas de acceso abierto, promoviendo así su mayor uso e impacto.



International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)

El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas para estandarizar la ética (ICMJE), es la entidad encargada de elaborar las recomendaciones ICMJE (recomendaciones para la conducta, informes, edición y publicación del trabajo académico en revistas médicas), las cuales son un conjunto de pautas elaboradas para la preparación y el formato de los manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas.

Editorial

XI Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos

XI Symposium Diseases Associated with Genetic Processes

El 2 y 3 de agosto de 2024, la Pontificia Universidad Javeriana Bogotá fue el escenario del XI Simposio de Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos. Este evento, que se ha consolidado como un espacio colaborativo de encuentro académico, científico y social, reunió a pacientes, familiares, estudiantes, profesionales de la salud e investigadores nacionales e internacionales con el propósito de abordar las enfermedades y condiciones de origen genético.

A través de conferencias magistrales y presentaciones de casos, se discutieron los avances relacionados a los 3 módulos temáticos: vigilancia epidemiológica de defectos congénitos y enfermedades huérfanas, terapias en enfermedades genéticas y nuevas tecnologías en diagnóstico genético.

Uno de los aspectos más relevantes del encuentro fue la integración de disciplinas, destacando la colaboración entre las ciencias básicas, clínicas y sociales. La participación de expertos en genética médica, biología molecular, salud pública y educación permitió un abordaje multidisciplinario de las enfermedades genéticas y sus implicaciones en la vida de los pacientes y sus familias.

Entre los invitados internacionales, contamos con la valiosa participación del Dr. Carlos Prada, quien nos mostró su experiencia en el desarrollo de centros de terapia genética, el Dr. Bruno Benitez quien nos actualizó en su trabajo desarrollando una posible terapia génica en enfermedad de Alzheimer, y la Dra. Susana Gómez-Redondo, experta en el entrecruzamiento entre sanidad y educación.

A nivel nacional, se sumaron especialistas de instituciones líderes en genética humana y salud pública, como el Dr. Carlos Javier Alméciga-Díaz quien nos actualizó sobre el panorama del tratamiento de enfermedades genéticas con edición genética.

Este simposio también incluyó una importante participación de estudiantes de medicina de las sedes Cali y Bogotá, brindando un espacio para compartir los resultados de su participación en investigación y/o casos clínicos de interés.

Agradecemos a todos los participantes, conferencistas y organizadores que hicieron posible este encuentro. Su compromiso y dedicación son fundamentales para seguir avanzando en la comprensión y el manejo de las enfermedades genéticas, promoviendo una atención más equitativa y centrada en el paciente.

Tenemos la certeza de que el conocimiento compartido en este simposio contribuirá al fortalecimiento de la genética médica en nuestra región y más allá.

Juliana Lores-Espinosa
Líder del evento
Editora invitada
Bogotá, Agosto de 2024

Conferencias

Secuenciación de próxima generación para el análisis genómico del síndrome de Prader Willi.

Next-generation sequencing for genomic analysis of Prader-Willi syndrome.

Karen Dayana Losada-Casallas^{1,a}, José Guillermo Ortega-Ávila^{2,a}, Fabian Tobar-Tosse^{3,a}

1. Bióloga, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
2. Bacteriólogo Clínico, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
3. Biólogo, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Karen Dayana Losada Casallas
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)
E-mail: karenlosada06@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.
ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

En el marco del desarrollo del proyecto “Implementación y evaluación de un modelo predictivo de asociación genómica para Enfermedades Raras basado en configuraciones de repeticiones ADN y variantes estructurales”, seleccionado en la convocatoria 897 - 2021 del MIN CIENCIAS, para la promoción de la medicina personalizada y la investigación traslacional en Colombia (2022 - 2025), se realizó una revisión de literatura con el objetivo de comprender las aplicaciones de tecnologías de secuenciación de próxima generación (NGS) en la exploración del genoma de pacientes con Síndrome de Prader Willi (SPW), debido a las características propias y afectación multimodal del cromosoma 15. Esta revisión se realizó en bases de datos como Google Scholar, Pubmed, Embase, y Scopus, teniendo en cuenta los descriptores: “Prader-Willi”, “PacBio”, “Oxford Nanopore”, “Structural Variants”, “Next Generation sequencing”, “NGS”, “Long read sequencing”, “Short read sequencing”; teniendo en cuenta estudios publicados desde el 2005-2023. El SPW es un trastorno genético que afecta principalmente el desarrollo neurológico, con una frecuencia estimada de 1 afectado por cada 10.000 a 30.000 recién

nacidos vivos.¹ Las manifestaciones clínicas de SPW pueden variar desde hipotonía infantil severa, retraso en el crecimiento y la pubertad, trastornos del neurodesarrollo, trastornos de la alimentación como desregulación del apetito e hiperfagia que conducen a obesidad, hipogonadismo/hipogenitalismo, desregulación del ciclo circadiano, problemas de umbral térmico, disminución de la sensación de dolor e insensibilidad a la hipercapnia hipoxia y trastornos respiratorios del sueño.² La región del cromosoma 15q11-q13 relacionada con SPW comprende 112 genes: 13 de los cuales son expresados por alelos maternos y paternos, y 99 genes están regulados por regiones diferencialmente metiladas conocidas como centros de impronta, que permiten la expresión monoalélica del alelo paterno.² Estos genes participan en procesos de crecimiento, maduración y diferenciación neuronal, albinismo, mecanismos centrales y periféricos que afectan el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y se relaciona con la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina, la regulación del apetito, el ciclo circadiano e hipogonadismo.³ El SPW puede desarrollarse por la delección del alelo paterno (PAD), microdeleciones,⁴ disomía Uniparental materna (UPD), y defectos del centro de impronta (IC) como la epi mutación

Losada-Casallas KD, Ortega-Ávila JG, Tobar-Tosse F. Secuenciación de próxima generación para el análisis genómico del síndrome de Prader Willi. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Suppl 2):12-15.



La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

o la delección del IC.⁵ Las variaciones en este locus son detectadas principalmente mediante técnicas como la hibridación in situ fluorescente (FISH), la Amplificación de sonda dependiente de ligación multiplexada (MLPA), la Hibridación Genómica Comparativa (CGH) y SNP arrays, permitiendo el diagnóstico molecular del SPW.⁶ No obstante, estas pruebas requieren mucho tiempo, son costosas y en algunos casos no pueden identificar variantes raras o patrones de metilación que alteran los genes impresos, limitando la evaluación completa de las variantes patogénicas causales. Actualmente, la secuenciación por NGS permite secuenciar fragmentos de ADN de longitud muy larga de manera rápida y precisa, permitiendo el análisis de variantes de un solo nucleótido (SNV), variantes de inserción o delección (indel), variantes de número de copias (CNV), variantes estructurales (SV) y diferencias en la metilación.⁶ La implementación de NGS como la tecnología de Oxford Nanopore han permitido describir delecciones atípicas, microdelecciones y regiones que abarcan SNP del complejo SNURF-SNRPN y SNORD116 (región crítica mínima) asociadas a casos de heterodisomía uniparental de PWS y metilación aberrante.⁷⁻¹⁰ De la misma manera, esta tecnología ha permitido identificar duplicaciones segmentarias en cinco puntos de ruptura (Bp1-Bp5), los cuales, en el caso BP1 y BP2 fueron descritos en el genoma T2T como copias idénticas del gen HERC2, que se encuentra ubicado cerca de BP3,¹¹ un gen muy propenso a eventos de conversión génica interlocus (IGC) causados por recombinación no homóloga.¹² La secuenciación de lectura larga aplicada por Schule *et al* (2005)(13) identificó en el locus SNRPN (primordial para el CI), translocaciones cromosómicas espontáneas ubicadas en el intrón 2, exón 20a/intrón 20 (distal, n = 3), una región 3' no traducida del transcrito largo, y en el intrón 17 del locus de SPW, que se encuentra flanqueada por elementos SINE y LINE en la misma cadena, y Alu-DEIN en una orientación invertida,¹³ elementos que han sido asociados con

reordenamientos genéticos.¹⁴ Igualmente, mediante la tecnología de secuenciación de cadena de plantilla de una sola célula (Strand-seq), los ensamblajes de novo de secuencias largas continuas de alta fidelidad (HiFi) de Pacific Biosciences (PacBio); y mapeo óptico de una sola molécula de Bionano Genomics.¹⁵ Se ha descrito que las inversiones recurrentes (-210 kb de tamaño, detonado como INV- β y β'), abarcan copias de repetición CNP β previamente implicadas en la formación de microdelecciones e inversiones de 1.5 Mbp (INV- γ), las cuales predisponen a estados pre-mutacionales para la formación de variantes mórbidas del número de copias (CNV). A pesar de las ventajas que muestran las tecnologías NGS, tiene actualmente limitaciones como un alto costo, complejidad en la interpretación de datos, el riesgo de falsos positivos y negativos, la identificación de variantes de significado incierto, así como baja cobertura de ciertas regiones del genoma. Sin embargo el uso de estas tecnologías proporciona una cobertura exhaustiva del genoma y un análisis simultáneo de regiones codificantes y no codificantes, que permiten detectar elementos del genoma responsables de variaciones de novo y variaciones raras, que junto a un amplio análisis bioinformático puede dilucidar las causas genéticas subyacentes en casos donde los métodos tradicionales no logran una correcta identificación. Permitiendo finalmente una mayor comprensión genómica de la enfermedad y mejores bases para su diagnóstico.

Palabras clave:

Secuenciación de próxima generación, Prader Willi, impronta genómica, variación estructural genómica, Oxford Nanopore.

ABSTRACT

Within the framework of the development of the project "Implementation and evaluation of a predictive genomic association model for Rare Diseases based on DNA

repeat configurations and structural variants", selected in the call 897 - 2021 of the MIN CIENCIAS, for the promotion of personalized medicine and translational research in Colombia (2022 - 2025), a literature review was carried out with the aim of understanding the applications of next-generation sequencing technologies (NGS) in the exploration of the genome of patients with Prader Willi Syndrome (PWS), due to the unique characteristics and multimodal affectation of chromosome 15. This review was carried out in databases such as Google Scholar, PubMed, Embase, and Scopus, considering the descriptors: "Prader-Willi", "PacBio", "Oxford Nanopore", "Structural Variants", "Next Generation sequencing", "NGS", "Long read sequencing", "Short read sequencing"; considering studies published from 2005-2023. SPW is a genetic disorder that primarily affects neurological development, with an estimated frequency of 1 affected person per 10,000 to 30,000 live births.¹ Clinical manifestations of SPW may range from severe infantile hypotonia, delayed growth and puberty, neurodevelopmental disorders, feeding disorders such as appetite dysregulation and hyperphagia leading to obesity, hypogonadism/hypogonitalism, circadian cycle dysregulation, thermal threshold problems, decreased pain sensation and insensitivity to hypoxia hypercapnia and sleep-disordered breathing.² The chromosome 15q11-q13 region associated with PWS comprises 112 genes: 13 of which are expressed by both maternal and paternal alleles, and 99 genes are regulated by differentially methylated regions known as imprinting centers, which allow monoallelic expression of the paternal allele.² These genes are involved in processes of growth, maturation and neuronal differentiation, albinism, central and peripheral mechanisms affecting the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and are related to gonadotropin-releasing hormone activity, appetite regulation, circadian cycle and hypogonadism.³ PWS can develop by deletion of the paternal allele (PAD), microdeletions,⁴ maternal

uniparental disomy (UPD), and imprinting center (IC) defects such as epi mutation or IC deletion.⁵ Variations at this locus are primarily detected by techniques such as fluorescent in situ hybridization (FISH), multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), comparative genomic hybridization (CGH) and SNP arrays, allowing molecular diagnosis of PWS.⁶ However, these tests are time-consuming, expensive and in some cases cannot identify rare variants or methylation patterns that alter imprinted genes, limiting the full evaluation of causal pathogenic variants. Currently, NGS sequencing allows the rapid and accurate sequencing of very long DNA fragments, allowing the analysis of single nucleotide variants (SNV), insertion or deletion variants (indel), copy number variants (CNV), structural variants (SV) and differences in methylation (6). The implementation of NGS such as Oxford Nanopore technology has allowed the description of atypical deletions, microdeletions and regions encompassing SNPs of the SNURF-SNRPN complex and SNORD116 (minimal critical region) associated with cases of PWS uniparental heterodisomy and aberrant methylation.⁷⁻¹⁰ Similarly, this technology has allowed the identification of segmental duplications at five breakpoints (Bp1-Bp5), which, in the case of BP1 and BP2, were described in the T2T genome as identical copies of the HERC2 gene, which is located near BP3 (11), a gene very prone to interlocus gene conversion (IGC) events caused by non-homologous recombination.¹² Long-read sequencing applied by Schule *et al* (2005)¹³ identified in the SNRPN locus (primordial for CI), spontaneous chromosomal translocations located in intron 2, exon 20a/intron 20 (distal, n = 3), a 3' untranslated region of the long transcript, and in intron 17 of the SPW locus, which is flanked by SINE and LINE elements on the same strand, and Alu-DEIN in an inverted orientation,¹³ elements that have been associated with genetic rearrangements.¹⁴ Likewise, using single-cell template strand sequencing technology (Strand-seq), de novo assemblies of high-

fidelity (HiFi) continuous long sequences from Pacific Biosciences (PacBio); and single-molecule optical mapping from Bionano Genomics, Porubsky *et al* (2022).¹⁵ Have described that recurrent inversions (~210 kb in size, denoted as INV-β and β'), encompass CNPβ repeat copies previously implicated (Antonacci *et al.*, 2014) in the formation of microdeletions and 1.5 Mbp inversions (INV-γ), which predispose to pre-mutational states for the formation of morbid copy number variants (CNV). Despite the advantages shown by NGS technologies, it currently has limitations such as high cost, complexity in data interpretation, the risk of false positives and negatives, the identification of variants of uncertain significance, as well as low coverage of certain regions of the genome. However, the use of these technologies provides comprehensive genome coverage and simultaneous analysis of coding and non-coding regions, allowing the detection of genomic elements responsible for de novo and rare variations, which, together with extensive bioinformatics analysis, can elucidate the underlying genetic causes in cases where traditional methods fail to correctly identify them. Ultimately, this allows for a greater genomic understanding of the disease and better bases for its diagnosis.

Keywords:

Next-Generation Sequencing, Prader Willi, Genomic Imprinting, Genomic Structural Variation, Oxford Nanopore.

REFERENCIAS

1. Yakoreva M, Kahre T, Žordania R, Reinson K, Teek R, Tillmann V, *et al.* A retrospective analysis of the prevalence of imprinting disorders in Estonia from 1998 to 2016. *Eur J Hum Genet.* 2019; 27(11):1649-58.
2. Butler MG. Prader-Willi Syndrome and Chromosome 15q11.2 BP1-BP2 Region: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4271.
3. Szabadi S, Sila Z, Dewey J, Rowland D, Penugonda M, Ergun-Longmire B.

- A Review of Prader-Willi Syndrome. *Endocrines.* 2022; 3(2):329-8.
4. Bieth E, Eddiry S, Gaston V, Lorenzini F, Buffet A, Conte Auriol F, *et al.* Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader-Willi Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(2):252-5.
5. Butler MG, Hartin SN, Hossain WA, Manzardo AM, Kimonis V, Dykens E, *et al.* Molecular genetic classification in Prader-Willi syndrome: a multisite cohort study. *J Med Genet.* 2019; 56(3):149-53.
6. Paschal CR, Zalusky MPG, Beck AE, Gillentine MA, Narayanan J, Damaraju N, *et al.* Concordance of whole-genome long-read sequencing with standard clinical testing for Prader-Willi and Angelman syndromes. *MedRxiv.* 2024; p. 2024.04.02.24305233.
7. Pellikaan K, van Woerden GM, Kleinendorst L, Rosenberg AGW, Horsthemke B, Grosser C, *et al.* The Diagnostic Journey of a Patient with Prader-Willi-Like Syndrome and a Unique Homozygous Variant; Bio-Molecular Analysis and Review of the Literature. *Genes.* 2021; 12(6).
8. Huang Y, Grand K, Kimonis V, Butler MG, Jain S, Huang AYW, *et al.* Mosaic de novo gene variant associated with Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 2022; 59(7):719-22.
9. Grootjen LN, Juriaans AF, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Atypical 15q11.2-q13 Deletions and the Prader-Willi Phenotype. *J Clin Med Res.* 2022; 11(15).
10. Diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome by targeted nanopore long-read sequencing. *Eur J Med Genet.* 2023; 66(2):104690.
11. Butler MG, Fischer W, Kibiryeva N, Bittel DC. Array comparative genomic hybridization (aCGH) analysis in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(7):854-60.
12. Vollger MR, Dishuck PC, Harvey WT, DeWitt WS, Guitart X, Goldberg ME, *et al.* Increased mutation and gene conversion within human segmental duplications. *Nature.* 2023; 617(7960):325-34.

13. Schüle B, Albalwi M, Northrop E, Francis DI, Rowell M, Slater HR, *et al.* Molecular breakpoint cloning and gene expression studies of a novel translocation t(4;15)(q27;q11.2) associated with Prader-Willi syndrome. *BMC Med Genet.* 2005; 6:18.
14. Rüdiger NS, Gregersen N, Kielland-Brandt MC. One short well conserved region of Alu-sequences is involved in human gene rearrangements and has homology with prokaryotic chi. *Nucleic Acids Res.* 1995; 23(2):256-60.
15. Porubsky D, Höps W, Ashraf H, Hsieh P, Rodriguez-Martin B, Yilmaz F, *et al.* Recurrent inversion polymorphisms in humans associate with genetic instability and genomic disorders. *Cell.* 2022 May 26; 185(11):1986-2005.e26.

Conferencias

Mapeo óptico del genoma: Una nueva manera de descifrar las enfermedades genéticas.

Optical genome mapping: A new way to decipher genetic diseases.

Liz Carolina Pardo-Echeverría^{1,a}, Nicolás Andrés Ardila-González^{2,a}

1. Bióloga, Magíster en Oncología de Precisión, Genómica y Big Data, Estudiante de Doctorado, Directora Laboratorio Citogenómica C-GEN COLCAN

2. Biólogo, Citogenetista Laboratorio Citogenómica C-GEN COLCAN

a. Laboratorio Citogenómica C-GEN COLCAN (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Liz Carolina Pardo Echeverría
Laboratorio Citogenómica C-GEN COLCAN
E-mail: iz.pardo@laboratoriocolcan.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.
ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

La citogenómica es esencial en el diagnóstico clínico, tanto germinal como somático, y tiene un impacto significativo en diversas especialidades médicas, como nefrología, oftalmología, genética prenatal y postnatal, y oncohematología. En pacientes con trastornos del desarrollo, déficit cognitivo, malformaciones congénitas y problemas de fertilidad, se utilizan técnicas como el cariotipo y la hibridación in situ fluorescente (FISH) para detectar anomalías cromosómicas y genómicas. Además, las tecnologías de análisis del genoma completo, como el mapeo óptico del genoma (OGM), son eficaces para identificar variantes estructurales (SVs) y variantes en el número de copias (CNVs). Los avances recientes han llevado a un aumento en la publicación de casos clínicos que emplean OGM para explorar asociaciones genotipo-fenotipo en pacientes con indicaciones clínicas no explicadas genéticamente. La validación del OGM en diversas patologías, como el estudio de Bruijn *et al.*, ha mostrado una concordancia del 100% con pruebas estándar del cuidado del paciente (SOC), como el cariotipo, FISH y microarreglos cromosómicos (CMA). El OGM ofrece información adicional sobre rearrreglos cromosómicos,

puntos de corte en cromosomas Y isodiscentricos y múltiples CNVs recurrentes en una sola prueba, asociadas a síndromes de microdelección/microduplicación como el síndrome de DiGeorge, 16p11.2 y Charcot-Marie-Tooth. Además, el OGM caracteriza SVs en casos con rearrreglos complejos, demostrando su capacidad para ensamblar regiones genómicas complejas y realizar lecturas extensas. Los estudios sobre la priorización de variantes en datos de secuenciación de lecturas cortas, según Mantere *et al.*, han demostrado que el OGM mejora la caracterización de SVs de gran tamaño, permitiendo la reclasificación de variantes y la identificación de más del 25% de SVs patogénicas adicionales. Sin embargo, estos estudios suelen estar limitados a regiones codificantes debido a la menor complejidad de los análisis. Las SVs y CNVs patogénicas también pueden ser causadas por mecanismos como elementos reguladores, organización de dominios topológicamente asociados, mecanismos de splicing y disrupción génica no traducida. Esto amplía las posibilidades para la investigación y el uso clínico del OGM, ofreciendo respuestas a casos clínicos con explicaciones genéticas aún no descubiertas. Las técnicas citogenómicas incluyen el cariotipo, el FISH y los microarreglos cromosómicos (CMA).

Pardo-Echeverría LC, Ardila-González NA. Mapeo óptico del genoma: Una nueva manera de descifrar las enfermedades genéticas. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Suppl 2):16-18.



La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

Sin embargo, cada técnica tiene limitaciones: el cariotipo tiene baja resolución (>5 Mb), el FISH es dirigido (~100 kb) y el CMA (~50 kb) no detecta variaciones estructurales (SV) equilibradas. Estas limitaciones requieren pruebas adicionales para un diagnóstico genético. El OGM ha demostrado una concordancia del 100% con los métodos SOC, detectando puntos de ruptura exactos en un único ensayo y permitiendo establecer con precisión SV, cambios en el número de copias (CNV) y regiones AOH. El estudio tuvo como objetivo detectar variantes estructurales, cambios en el número de copias y regiones AOH en enfermedades genéticas germinales y somáticas en diagnóstico prenatal. Se realizó la caracterización citogenómica mediante cariotipo, FISH con sondas locus específicas y OGM a partir de 1.5 millones de células en la plataforma Bionano Genomics Saphyr, siguiendo el protocolo de la casa comercial para la extracción de gDNA de alto peso molecular (UHMW), marcaje y etiquetado DLE1 (CTTAAG), con cobertura >400X y tasa de mapeo >90%. El análisis del genoma se llevó a cabo mediante alineación directa de los mapas consenso con GRCh38. Se caracterizaron variantes estructurales y variantes en el número de copias relevantes en diagnóstico prenatal y biomarcadores de Leucemia Linfoblástica Aguda-LLA congénita. El OGM demostró un 100% de sensibilidad y especificidad en la detección de clases de variación genómica, incluyendo aneuploidías, deleciones, duplicaciones, eventos equilibrados y desequilibrados (translocaciones, inversiones e inserciones) y regiones AOH.

Palabras clave:

Genética humana, citogenómica, mapeo óptico del genoma (OGM), diagnóstico prenatal, leucemia linfoblástica aguda (LLA).

ABSTRACT

Cytogenomics is essential in clinical diagnosis, both germinal and somatic,

and has a significant impact on various medical specialties such as nephrology, ophthalmology, prenatal and postnatal genetics, and oncohematology. In patients with developmental disorders, cognitive deficits, congenital malformations, and fertility issues, techniques like karyotyping and fluorescence in situ hybridization (FISH) are used to detect chromosomal and genomic abnormalities. Additionally, whole-genome analysis technologies, such as optical genome mapping (OGM), are effective in identifying structural variants (SVs) and copy number variants (CNVs). Recent advancements have led to an increase in clinical case publications using OGM to explore genotype-phenotype associations in patients with clinically unexplained genetic indications. Validation of OGM in various pathologies, as shown in the study by Bruijn *et al.*, has demonstrated 100% concordance with standard patient care tests (SOC) such as karyotyping, FISH, and chromosomal microarrays (CMA). OGM provides additional information on chromosomal rearrangements, breakpoints in isodicentric Y chromosomes, and multiple recurrent CNVs in a single test, associated with microdeletion/microduplication syndromes such as DiGeorge syndrome, 16p11.2, and Charcot-Marie-Tooth. Moreover, OGM characterizes SVs in cases with complex rearrangements, demonstrating its ability to assemble complex genomic regions and perform extensive readouts. Studies on variant prioritization in short-read sequencing data, according to Mantere *et al.*, have shown that OGM improves the characterization of large SVs, allowing for the reclassification of variants and the identification of more than 25% additional pathogenic SVs. However, these studies are often limited to coding regions due to the lower complexity of the analyses. Pathogenic SVs and CNVs can also be caused by mechanisms such as regulatory elements, topologically associating domain organization, splicing mechanisms, and untranslated gene disruption. This expands the possibilities for OGM research and clinical use, providing answers to

clinical cases with unexplained genetic explanations. Cytogenomic techniques include karyotyping, fluorescence in situ hybridization (FISH), and chromosomal microarrays (CMA). However, each technique has limitations: karyotyping has low resolution (>5 Mb), FISH is targeted (~100 kb), and CMA (~50 kb) does not detect balanced structural variations (SV). These limitations necessitate additional testing for genetic diagnosis. OGM has demonstrated 100% concordance with SOC methods, detecting precise breakpoints in a single assay and allowing for accurate determination of SVs, copy number changes (CNVs), and AOH regions. The objective of this study was to detect structural variants, copy number changes, and AOH regions in germline and somatic genetic diseases in prenatal diagnosis. Cytogenomic characterization was performed using karyotyping, FISH with locus-specific probes, and OGM from 1.5 million cells on the Bionano Genomics Saphyr platform, following the commercial protocol for extracting high molecular weight gDNA (UHMW), DLE1 (CTTAAG) labeling and tagging, with >400X coverage and >90% mapping rate. Genome analysis was conducted through direct alignment of consensus maps with GRCh38. Relevant structural variants and copy number variants were characterized in prenatal diagnosis and biomarkers of congenital acute lymphoblastic leukemia-ALL. OGM demonstrated 100% sensitivity and specificity in detecting genomic variation classes, including aneuploidies, deletions, duplications, balanced and unbalanced events (translocations, inversions, and insertions), and AOH regions.

Keywords:

Human genetics, cytogenomics, optical genome mapping-OGM, prenatal diagnosis, acute lymphoblastic leukemia-ALL.

REFERENCIAS

1. Broeckel U, Iqbal MA, Levy B, Sahajpal N, Nagy PL, Scharer G, Rodriguez V,

- Bossler A, Stence A, Skinner C, Skinner SA. Detection of constitutional structural variants by optical genome mapping: A multisite study of postnatal samples. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2024; 26(3):213-26.
2. Iqbal MA, Broeckel U, Levy B, Skinner S, Sahajpal NS, Rodriguez V, Stence A, Awayda K, Scharer G, Skinner C, Stevenson R. Multisite assessment of optical genome mapping for analysis of structural variants in constitutional postnatal cases. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2023; 25(3):175-88.
3. Margalit S, Tulpová Z, Detinis Zur T, Michaeli Y, Deek J, Nifker G, Haldar R, Gnatek Y, Omer D, Dekel B, Baris Feldman H. Long-Read Structural and Epigenetic Profiling of a Kidney Tumor-matched Sample with Nanopore Sequencing and Optical Genome Mapping. *bioRxiv*. 2024; 2024-03.
4. de Bruijn SE, Rodenburg K, Corominas J, Ben-Yosef T, Reurink J, Kremer H, Whelan L, Plomp AS, Berger W, Farrar GJ, Kovács ÁF. Optical genome mapping and revisiting short-read genome sequencing data reveal previously overlooked structural variants disrupting retinal disease– associated genes. *Genetics in Medicine*. 2023; 25(3):100345.
5. Mantere T, Neveling K, Pebrel-Richard C, Benoist M, van der Zande G, Kater-Baats E, Baatout I, van Beek R, Yammine T, Oorsprong M, Hsoumi F. Optical genome mapping enables constitutional chromosomal aberration detection. *The American Journal of Human Genetics*. 2021; 108(8):1409-22.

Conferencias

Tratamiento de Enfermedades Genéticas con Edición Genética.

Gene editing for the treatment of genetic diseases.

Carlos Javier Alméciga-Díaz^{1,a}

1. Químico Farmacéutico, Instituto de Errores Innatos del Metabolismo.

a. Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Carlos Javier Alméciga Díaz
Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia)
E-mail: cjalmeciga@javeriana.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.
ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

Las tecnologías de edición del genoma comprenden una variedad de herramientas útiles para modificar de forma precisa una secuencia de ADN mediante la eliminación de genes, la inserción de secuencias o incluso la reparación de pares de bases en un lugar específico.¹ También se puede utilizar para modificar la expresión de los genes mediante la entrega de reguladores a las regiones reguladoras. En la actualidad, existen muchos enfoques diferentes para la edición del genoma, como las nucleasas efectoras similares a activadores de la transcripción (TALEN), las nucleasas de dedos de zinc (ZFN), los sistemas asociados a repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR), los editores de bases CRISPR/Cas y el prime editing.² Mientras los TALEN y los ZFN utilizan interacciones ADN-proteína para reconocer las secuencias diana, CRISPR/Cas9 emplea la complementariedad de bases basada en la interacción ARN-ADN para lograr el mismo resultado. No obstante, todas ellas utilizan una nucleasa que crea roturas de cadena doble o simple (DSB) para activar los mecanismos endógenos de reparación del ADN. En los casos en los que interviene la unión de extremos no

homólogos, puede obtenerse un knock-out génico debido a una inserción o delección de nucleótidos de forma aleatoria. Por otro lado, el mecanismo de reparación homóloga puede mediar la inserción de una secuencia donante en un sitio específico. La versatilidad y facilidad de manipulación de CRISPR/Cas hacen de esta herramienta que domina en la actualidad el área para las aplicaciones de edición genética.³ Hasta la fecha, unas 1.500 publicaciones han informado del uso de CRISPR con aplicaciones terapéuticas y aproximadamente 100 ensayos clínicos se basan en el uso de esta herramienta. El año 2023 marcó un hito importante en el campo de la edición de genes, con la aprobación de la primera terapia génica basada en CRISPR para el tratamiento de la anemia falciforme y la β -talasemia. Cabe destacar que, aunque actualmente se están desarrollando varias terapias génicas, la mayoría de las que han alcanzado o están a punto de alcanzar la aprobación se basan en estrategias de knock-out génico. Esto se debe en gran medida a los retos técnicos asociados a la inserción de genes terapéuticos. Además, la entrega del sistema representa un reto adicional. Para resolverlo, se han desarrollado varios portadores especializados para superar las barreras de membrana y facilitar la transferencia de genes o proteínas

Alméciga-Díaz CJ. Tratamiento de Enfermedades Genéticas con Edición Genética. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Suppl 2):19-20.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

al interior de las células. Estos métodos incluyen vectores virales o no virales e incluso técnicas químicas y físicas.⁴ Es importante anotar que el potencial de modificaciones fuera del objetivo representa un efecto secundario significativo de este enfoque, particularmente en el contexto de aplicaciones in vivo donde las células modificadas no pueden ser examinadas de la misma manera que en los enfoques ex vivo. En Colombia, nuestro grupo de investigación ha evaluado el uso de CRISPR/Cas9 como potencial herramienta terapéutica para varios errores congénitos del metabolismo como la Mucopolisacaridosis, la Gangliosidosis GM2 y la Fenilcetonuria.^{5,6} Sin embargo, es necesario fortalecer las capacidades locales para incrementar la investigación básica y traslacional en esta área, para ofrecer soluciones a nuestros pacientes.

Palabras clave:

CRISPR, edición génica, terapia génica, medicina traslacional, errores innatos del metabolismo, ADN.

ABSTRACT

Genome editing technologies comprise a variety of useful tools to accurately modify a DNA sequence through the knock-out of genes, insertion of sequences, or even base pair conversion at a specific location within the genome.¹ It may be also use to modify the expression of genes through the delivery of regulators to regulatory regions. Nowadays, many different approaches are available for genome editing, such as transcription activator-like effector nucleases (TALENs), zinc finger nucleases (ZFNs), clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR)-associated (Cas) systems, CRISPR/Cas-base editors, and prime editing.² TALENs and ZFNs utilize DNA-protein interactions to recognize target sequences, whereas CRISPR/Cas9 employs RNA-based base complementarity to achieve the same result. Nevertheless, all of them use a nuclease that creates double- or

single-strand breaks (DSBs) to trigger endogenous DNA repair mechanisms. In cases in which nonhomologous end joining is involved, gene knock-out may be obtained due to an insertion or deletion of nucleotides in a random manner. On the other hand, the homologous-directed repair mechanism can mediate the insertion of a donor sequence in a specific site. The versatility and straightforward manipulation of CRISPR/Cas establish this tool as the current gold standard for gene editing therapeutic applications.³ To date, approximately 1,500 publications have reported the use of CRISPR with therapeutic applications, and approximately 100 clinical trials are based on the use of this tool. The year 2023 marked a significant milestone in the field of gene editing, with the first gene therapy based on CRISPR being approved for the treatment of sickle cell disease and β -thalassemia. It is noteworthy that, while several gene therapies are currently in development, the majority of those that have reached or are nearing approval are based on gene knock-out strategies. This is largely due to the technical challenges associated with the insertion of therapeutic genes. In addition, the delivery of the system represents an additional challenge. To solve this, several specialized carriers to overcome membrane barriers and facilitate gene or protein transfer into the cells have been developed. These methods include viral or non-viral vectors and even chemical and physical techniques.⁴ It is important to note that the potential for off-target modifications represents a significant side effect of this approach, particularly in the context of in vivo applications where modified cells cannot be screened in the same manner as in ex vivo approaches. In Colombia, our research group has evaluated the use of CRISPR/Cas9 as a potential therapeutic tool for several inborn errors of metabolism such as Mucopolysaccharidoses, GM2 Gangliosidoses, and Phenylketonuria.^{5,6} Nevertheless, it is necessary to strengthen the local capacities to increase the basic and translational research in this area, to offer solutions to our patients.

Keywords:

CRISPR, gene editing, gene therapy, translational medicine, inborn errors of metabolism, DNA

REFERENCIAS

1. Karimian A, Azizian K, Parsian H, Rafieian S, Shafiei-Irannejad V, Kheyrollah M, *et al.* CRISPR/Cas9 technology as a potent molecular tool for gene therapy. *J Cell Physiol.* 2019; 234(8):12267-77.
2. Alhakamy NA, Curiel DT, Berkland CJ. The era of gene therapy: From preclinical development to clinical application. *Drug Discov Today.* 2021; 26(7):1602-19.
3. Sharma G, Sharma AR, Bhattacharya M, Lee SS, Chakraborty C. CRISPR-Cas9: A Preclinical and Clinical Perspective for the Treatment of Human Diseases. *Mol Ther.* 2021; 29(2):571-86.
4. Gonzalez EA, Nader H, Siebert M, Suarez DA, Alméciga-Díaz CJ, Baldo G. Genome Editing Tools for Lysosomal Storage Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2023; 1429:127-55.
5. Leal AF, Fnu N, Benincore-Florez E, Herreno-Pachon AM, Echeverri-Pena OY, Alméciga-Díaz CJ, *et al.* The landscape of CRISPR/Cas9 for inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab.* 2023; 138(1):106968.
6. Leal AF, Celik B, Fnu N, Khan S, Tomatsu S, Alméciga-Díaz CJ. Iron oxide-coupled CRISPR-nCas9-based genome editing assessment in mucopolysaccharidosis IVA mice. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2023; 31:101153.

Conferencias

El papel de la Genética en el diagnóstico de la Hipofosfatasia (HPP).

The role of Genetics in the diagnosis of Hypophosphatasia.

Diana Ramírez-Montaño^{1,a,b,c,d}

1. Médica, Magíster en Genética Humana, Especialista en Bioinformática Clínica, Genetista y Coordinadora Médica Unidad de Medicina genómica y Genética Médica, Genetista Líder de Analítica Clínica, Profesora Departamento de Morfología.

a. Clínica Imbanaco.

b. Hospital Universitario del Valle “Evaristo García (Colombia)..

c. Biotecgen SAS (Colombia).

d. Facultad de Salud, Universidad del Valle (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Diana Ramírez Montaño

Universidad del Valle (Colombia).

E-mail: diana.ramirez@quironsalud.com

CONFLICTO DE INTERESES

La autora del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.

ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

El Genetista y las pruebas genéticas son importantes en el diagnóstico de pacientes con hipofosfatasia. El principal obstáculo para el diagnóstico de esta patología es la falta de sospecha clínica. Es de principal relevancia la confirmación mediante pruebas bioquímicas como la fosfatasa alcalina. Sólo en casos dudosos se recomienda la secuenciación del gen ALPL como prueba confirmatoria. En caso de identificación de variantes de significado incierto será importante el papel del genetista en su reclasificación.

Palabras clave:

Fosfatasa alcalina, hipofosfatasia, ALPL, pruebas genéticas.

ABSTRACT

Geneticist and genetic test are important in the diagnosis of patients with Hypophosphatasia. Main obstacle to its diagnosis is the lack of clinical suspicion. Confirmation through biochemical tests like Alkaline phosphatase is mainly important. Only in doubtful cases ALPL gene sequencing is recommended as a confirmatory test. If these tests identified

an uncertain significance variant, geneticist is responsible for its reclassification.

Keywords:

Alkaline phosphatase, Hypophosphatasia, ALPL, Genetic test.

REFERENCIAS

1. Rockman Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10(suppl 2):380-388.
2. Whyte M. In: Thakker RV, *et al*, eds. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. Academic Press; 2013:337-360.
3. Beck C, *et al*. Hypophosphatasia. *Recent Advances in Diagnosis and Treatment*. *Open Bone J.* 2009; 1:8-15.
4. Linglart A, *et al*. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporosis Rep.* 2016; 14(3):95-105.
5. Weber TJ, *et al*. Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys. *Metabolism.* 2016; 65(10):1522-1530.
6. Mornet E, *et al*. Hypophosphatasia: a genetic-based nosology and new insights in genotype-phenotype correlation. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(2):289-299.

Ramírez-Montaño D. El papel de la Genética en el diagnóstico de la Hipofosfatasia (HPP). *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Suppl 2):21.



La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

Conferencias

Terapia génica en enfermedad de Alzheimer.

Gene therapy in Alzheimer's disease.

Bruno Benitez^{1,a}

1. Médico, Profesor Asistente de Neurología y Neurociencia.

a. Escuela de Medicina de Harvard - Centro Médico Beth Israel Deaconess (Estados Unidos).

CORRESPONDENCIA

Bruno Benitez

Escuela de Medicina de Harvard - Centro Médico Beth Israel Deaconess (Estados Unidos).

E-mail: bbenitez@bidmc.harvard.edu

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.

ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por degeneración neuronal, placas extracelulares de β -amiloide ($A\beta$) y ovillos de tau neurofibrilares intracelulares. Los estudios de genética humana identificaron objetivos moleculares para desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad de Alzheimer. Se han informado cambios en genes/proteínas endolisosomales en la EA, pero su papel específico en la EA no está claro. Las proteínas clave de la vía amiloidogénica están palmitoiladas, lo que sugiere que la palmitoilación juega un papel crucial en la patología de la amiloidogénesis. Sin embargo, la palmitoilación ha sido poco estudiada en la EA. Nuestros estudios preliminares mostraron que la palmitoil proteína tioesterasa-1 (PPT1), la principal enzima despalmitoilante en el lisosoma y el compartimento sináptico, regula las vías que conducen a la patología de la EA. Encontramos niveles más bajos de transcripción de PPT1 en los cerebros de ancianos sanos en comparación con individuos más jóvenes, pacientes con EA en comparación con controles de la misma edad y en ratones transgénicos(5xFAD) comparación con ratones normales. Utilizamos microdiálisis para cuantificar los niveles de Amiloide intersticial cerebral y

descubrimos que los ratones hemigénicos (+/-) PPT1 exhiben un procesamiento anormal de APP. Creamos un nuevo modelo de ratón transgénico con una reducción del 50% de los niveles de PPT1 en el fondo 5xFAD (P5X). Los ratones P5X mostraron una mayor carga de placa de $A\beta$, niveles más altos de $A\beta$ 40 y $A\beta$ 42 insolubles en el hipocampo y una esperanza de vida reducida en comparación con 5xFAD. Tratamos ratones P5X con el vector AAV2/9 que expresa PPT1 (AAV-PPT1). Los ratones recibieron una inyección intracraneal de vector a la vez (3,5 meses) cuando había evidencia histológica de placas $A\beta$, pero los ratones parecían clínicamente normales. Los ratones P5X no tratados mueren en una media de 7,5 meses. Sin embargo, los animales tratados con AAV sobrevivieron más tiempo que los controles no tratados y parecían clínicamente normales hasta que fueron sacrificados para análisis bioquímicos e histológicos (8 meses). Hubo una tendencia a la reducción de la carga de placa de $A\beta$ tanto en ratones machos como hembras y la actividad de PPT1 se restableció parcialmente. Posteriormente, tratamos a un pequeño número de ratones P5X con cuatro inyecciones intracraneales de AAV9-PPT1 en las regiones de la corteza y el hipocampo a los 3,5 meses de edad. Los ratones tratados

Benitez B. Terapia génica en enfermedad de Alzheimer. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Suppl 2):22-23.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

sobrevivieron durante 18 meses, lo que sugiere que la restauración de la actividad de PPT1 extendió significativamente la vida útil de los ratones tratados. Nuestros resultados sugieren que la palmitoilación de varias proteínas cruciales del amiloidogénico promueve la generación de A β . Una reducción en los niveles de transcripción de PPT1 en cerebros de individuos ancianos sanos y pacientes con EA y en ratones 5xFAD. La haploinsuficiencia del gen PPT1 altera significativamente el procesamiento normal de APP en ratones C57Bl/6. La haploinsuficiencia de PPT1 disminuye la esperanza de vida y aumenta el nivel de placas de A β y los niveles insolubles de A β 42 en ratones 5xFAD. Los animales tratados con AAV9-PPT1 sobrevivieron más que los controles no tratados y parecían clínicamente normales. Las inyecciones intracraneales de AAV9-PPT1 restauraron la actividad de PPT1 en el cerebro, redujeron la disfunción lisosomal y la neuroinflamación, prolongaron la vida útil y disminuyeron los cambios histológicos neurodegenerativos y los déficits de comportamiento en ratones con deficiencia de PPT1.

Palabras clave:

Alzheimer, terapia génica, modelos de ratón, preclínico, proteómica, transcriptómica.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is characterized by neuronal degeneration, extracellular amyloid- β (A β) plaques, and intracellular neurofibrillary tau tangles. Human genetic studies identified molecular targets for developing disease-modifying therapies for AD. Changes in endolysosomal genes/proteins have been reported in AD, but their specific role in AD is unclear. Key proteins of the amyloidogenic pathway are palmitoylated, suggesting that palmitoylation plays a crucial role in amyloidogenesis pathology. However, palmitoylation has been understudied in AD. Our preliminary studies showed that

palmitoyl protein thioesterase-1 (PPT1), the primary depalmitoylating enzyme in the lysosome and synaptic compartment, regulates the pathways that lead to AD pathology. We found lower PPT1 transcript levels in the brains of elderly healthy compared with younger individuals, AD patients compared to matched-age controls, and 5xFAD compared to wild-type mice. Furthermore, our novel transgenic mouse model exhibits a reduced 50% of the PPT1 levels in the 5xFAD background (P5X). P5X mice showed increased A β plaque load, higher levels of insoluble A β 40 and A β 42 in the hippocampus, and reduced lifespan compared to 5xFAD. We treated 5xFAD, PPT1 $\pm$ mice (n=5) with AAV2/9 vector expressing PPT1 (AAV-PPT1). The mice received one intracranial injection of vector at a time (3.5 months) when there is histological evidence of A β plaques, but the mice appeared clinically normal. Untreated 5xFAD, PPT1 $\pm$ mice die with a median of 7.5 months. However, AAV-treated animals survived longer than the untreated controls and appeared clinically normal up until they were sacrificed for biochemical and histological analyses (8 months). There was a trend in reducing the A β plaque load in both females and males mice and PPT1 activity was partially restored. We subsequently treated a few mice with four intracranial injections of AAV9-PPT1 in cortex and hippocampus regions at 3.5 months of age. The treated mice survived for 18 months, suggesting that the restoration of PPT1 activity significantly extended the lifespan of treated mice. In conclusion: Palmitoylation of several crucial proteins of the amyloidogenic promotes A β generation. There is a reduction in the transcript levels of PPT1 in the brains of elderly healthy individuals, AD patients, and the 5xFAD mice. Haploinsufficiency of the PPT1 gene significantly alters normal APP processing in C57Bl/6 mice. Haploinsufficiency of PPT1 decreases the lifespan and increases the A β plaques and insoluble levels of A β 42 in 5xFAD mice. AAV9-PPT1-treated animals survived longer than the untreated controls and appeared

clinically normal. Intracranial injections of AAV9-PPT1 restored PPT1 activity in the brain, reduced lysosomal dysfunction and neuroinflammation, extended lifespan, and decreased neurodegenerative histological changes and behavioral deficits in PPT1-deficient mice.

Keywords:

Alzheimer's, gene therapy, mouse models, preclinical, proteomics, transcriptomics.

REFERENCIAS

1. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1106-1125.

Conferencias

Sanidad y Educación: El diálogo imprescindible para la supresión de barreras en niños y adolescentes con enfermedades raras.

Health and Education: The essential dialogue for removing barriers for children and adolescents with rare diseases.

Susana Gómez-Redondo^{1,a}, Juan Coca^{2,a}, Lilian Johanna Obregón^{3,a}

1. Doctora en Educación.
2. Doctor en Sociología.
3. Estudiante de Doctorado en Educación.

a. Universidad de Valladolid (GIR UNISSER) (España).

CORRESPONDENCIA

Susana Gómez Redondo
Escuela de Medicina de Harvard - Centro Médico Universidad de Valladolid (GIR UNISSER) (España).

E-mail: susana.gomezr@uva.es

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.
ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

Se aborda la importancia de la coordinación intra e interinstitucional para la inclusión socio-educativa de niños, niñas y adolescentes con enfermedades raras (ER) o huérfanas, incidiendo en el encuentro entre educación y salud como piedra angular para la supresión de barreras y facilitadores.¹ Se defiende la necesidad del diálogo interdisciplinar, así como del trabajo consensuado entre todos los agentes implicados en los procesos de inclusión en la escuela y el entorno próximo. Según datos de Orphanet,² se estima que más de 300 millones de personas en el mundo presentan alguna patología de este tipo. Esto sitúa entre el 6 y el 7% de la población mundial la proporción de personas que podrían estar afectadas por una. De las cerca de 8.000 enfermedades raras o huérfanas estimadas, muchas de ellas se manifiestan en la infancia, lo que significa que cerca de la mitad de la población afectada son menores. Esto implica que, en muchas ocasiones, las personas con una ER se enfrentan desde el nacimiento o la temprana infancia a una enfermedad crónica severa, con difíciles tratamientos, diagnósticos tardíos e importantes barreras, que a menudo cursan con discapacidades y/o dificultades en el aprendizaje

y la participación. De ello se deduce que las problemáticas sociales y educativas son considerables, tanto para los menores afectados como para sus familias. A pesar de estos datos, son muchas las lagunas de investigación en materia socioeducativa. Cabe señalar que, aunque insuficientes, los estudios bio-sanitarios en torno a ellas han ido incrementándose desde los años 80 del siglo XX. Sin embargo, el ámbito social y educativo continúa marcado por importantes carencias en lo que a trabajos científicos se refiere. Baste señalar que, a fecha de agosto de 2024, frente a los 491.281 documentos encontrados en Scopus y los 299.910 de Web of Science a partir de la búsqueda “Rare disease”, solo son 368 los resultados si se le añade el descriptor educat*. Hablamos, pues, de enfermedades de gran complejidad socio-sanitaria, que presentan divergencias y diversidad de síndromes, contextos y problemáticas, además de importantes vacíos en la investigación. El abanico de condicionantes y experiencias, unido a las diferencias en las percepciones sobre las barreras y/o facilitadores (sociales y/o autoimpuestas) de las personas y su entorno, convierte el objeto de estudio en un considerable desafío social, investigador y epistemológico. Todo ello justifica la asunción de la temática como objeto de

Gómez-Redondo S, Coca J, Obregón LJ. Sanidad y Educación: el diálogo imprescindible para la supresión de barreras en niños y adolescentes con enfermedades raras. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Suppl 2):24-26.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

estudio de gran complejidad, pero de imprescindible tratamiento en la consecución de sociedades y escuelas más inclusivas y justas. Es en esta perspectiva socio-crítica en la que se enmarca el Grupo de investigación reconocido (GIR) Unidad de Investigación social en Salud y Enfermedades Raras (UNISSER) de la Universidad de Valladolid (España). Dicha unidad está conformada por un grupo de personas de diversas universidades y centros de investigación, procedentes de diferentes ámbitos de conocimiento. UNISSER desarrolla trabajos interdisciplinarios, si bien centra su interés en los estudios sociales de la salud y las enfermedades raras. Sociólogos, psicólogos, trabajadores sociales, pedagogos, colaboran en la unidad para estudiar y analizar los diferentes condicionantes sociales que están relacionados con las ER y la salud, haciendo hincapié en las posibilidades de intervención en la estructura social o en las actividades sociales para mejorar la vida de las personas. Desde la unidad se llevan a cabo diferentes proyectos de investigación, asesoría e innovación docente, así como iniciativas de transferencia y devolución social de conocimiento. En este marco se presenta la Guía socioeducativa Las enfermedades raras en su contexto,³ herramienta divulgativa y de sensibilización realizada en el seno de Unisser y destinada a docentes y comunidad socioeducativa. Dicha guía responde al denominado paradigma social, cuyos alineamientos teórico-prácticos corresponden al modelo de inclusión socio-educativa vigente en la actualidad. La publicación, que responde a las necesidades expuestas por la Asociación leonesa de enfermedades raras (ALER), se nutre de las experiencias, interpretaciones y comprensiones obtenidas en estudios de corte académico y científico impulsados por UNISSER. Con el objetivo de ilustrar uno de ellos, se lleva a cabo una aproximación de los principales resultados del estudio Detección de necesidades socioeducativas para la inclusión de las personas con Enfermedades Raras, fruto de un acuerdo de colaboración con el Centro de Referencia estatal para la

atención de personas con enfermedades raras y sus familias (Creer), del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (Imsero) de España. El estudio, de corte transversal y enfoque mixto, consiste en una aproximación exploratoria y descriptiva a las percepciones que las familias con ER tienen sobre el contexto socioeducativo y sus experiencias en él. Dicho trabajo⁴ parte de que parece prioritario empezar por comprender las percepciones de los principales actores implicados. Solo así es posible abordar la compleja problemática con la que se enfrentan en el ámbito socio-educativo, entendido este no desde una perspectiva restringida del aula o el edificio-escuela, sino en su sentido más amplio de entorno próximo (educación formal y no formal, espacios dentro y fuera del colegio, participación en actividades extraescolares, ocio, etc., aspectos todos ellos esenciales en el desarrollo integral del niño y adolescente). Todo ello desde la perspectiva, defendida por la Unesco (5), de considerar la inclusión como garante de equidad y calidad educativa para todo el estudiantado. Algunas de las conclusiones obtenidas son las siguientes: 1) Los niños, niñas y adolescentes con una ER se enfrentan a una realidad socioeducativa cuya complejidad se deriva sobre todo de las barreras en el entorno próximo. Tales barreras ocupan el máximo espacio en las percepciones y preocupaciones de sus familias. 2) Se constata que las barreras suelen ir en aumento a lo largo de la vida educativa, en tanto que van reduciéndose los facilitadores. Este dato requiere de un mayor análisis y profundidad en trabajos futuros, para ser reflexionada y validada de forma más rigurosa. 3) La complejidad biomédica del síndrome no siempre es proporcional al grado de percepción de las barreras e inclusión/ exclusión (dimensión de positividad). Sin embargo, sí está relacionada con la formulación de expectativas, el cortoplacismo, el miedo o la falta de proyecciones futuras.

Palabras clave:

Enfermedades raras, investigación socio-

educativa, sanidad, educación inclusiva, coordinación interinstitucional, estudios sociales.

ABSTRACT

It addresses the importance of intra- and inter-institutional coordination for the socio-educational inclusion of children and adolescents with rare or orphan diseases (RD), emphasising the meeting between education and health as a cornerstone for the removal of barriers and facilitators.¹ The need for interdisciplinary dialogue is advocated, as well as consensual work between all the agents involved in the inclusion processes at school and in the immediate environment. According to Orphanet data,² it is estimated that more than 300 million people in the world have a pathology of this type. This puts the proportion of people who could be affected by one at between 6 and 7% of the world's population. Of the estimated 8,000 rare or orphan diseases, many of them manifest themselves in childhood, which means that nearly half of the affected population are children. This implies that, in many cases, people with a RD are confronted from birth or early childhood with a severe chronic disease, with difficult treatments, late diagnosis and significant barriers, often leading to disabilities and/or difficulties in learning and participation. It follows that the social and educational problems are considerable, both for affected children and their families. Despite these data, there are many gaps in socio-educational research. It should be noted that, although insufficient, bio-health studies on these issues have been increasing since the 1980s. However, the social and educational field continues to be marked by significant shortcomings in terms of scientific work. Suffice it to say that, as of August 2024, compared to the 491,281 documents found in Scopus and the 299,910 in Web of Science for the search term "Rare disease", there are only 368 results if the descriptor educat* is added. We are therefore talking about diseases of great socio-sanitary complexity,

which present divergences and diversity of syndromes, contexts and problems, as well as significant gaps in research. The range of conditioning factors and experiences, together with differences in perceptions of the barriers and/or facilitators (social and/or self-imposed) of individuals and their environment, makes the object of study a considerable social, research and epistemological challenge. All this justifies the assumption of the subject as an object of study of great complexity, but of essential treatment in the achievement of more inclusive and fairer societies and schools. It is in this socio-critical perspective that the recognised research group (GIR) Unidad de Investigación Social en Salud y Enfermedades Raras (UNISSER) of the University of Valladolid (Spain) is framed. This unit is made up of a group of people from different universities and research centres, coming from different fields of knowledge. UNISSER develops interdisciplinary work, although it focuses on the social studies of health and rare diseases. Sociologists, psychologists, social workers, pedagogues... collaborate in the unit to study and analyse the different social conditioning factors related to RD and health, emphasising the possibilities of intervention in the social structure or in social activities to improve people's lives. The unit carries out different research, consultancy and teaching innovation projects, as well as initiatives for the transfer and social return of knowledge. It is within this framework that the Socio-educational Guide Rare Diseases in Context,³ an information and awareness-raising tool developed within Unisser and intended for teachers and the socio-educational community, is presented. This guide responds to the so-called social paradigm, whose theoretical-practical alignments correspond to the socio-educational inclusion model currently in force. The publication, which responds to the needs expressed by the Leonese Association for Rare Diseases (ALER), draws on the experiences, interpretations and understandings obtained in academic and scientific studies promoted by UNISSER. In order to illustrate one of

them, the main results of the study Detection of socio-educational needs for the inclusion of people with rare diseases, the result of a collaboration agreement with the State Reference Centre for the care of people with rare diseases and their families (Creer), of the Spanish Ministry of Health, Consumption and Social Welfare (Im-serso), are presented. The study, a cross-sectional study with a mixed approach, consists of an exploratory and descriptive approach to the perceptions that families with RD have about the socio-educational context and their experiences in it. This work⁴ is based on the premise that it seems a priority to begin by understanding the perceptions of the main actors involved. Only in this way is it possible to address the complex problems they face in the socio-educational environment, understood not from a restricted perspective of the classroom or the school building, but in its broader sense of the immediate environment (formal and non-formal education, spaces inside and outside school, participation in extracurricular activities, leisure, etc., all of which are essential aspects in the comprehensive development of the child and adolescent). All of this from the perspective, defended by Unesco,⁵ of considering inclusion as a guarantor of equity and educational quality for all students. Some of the conclusions obtained are as follows: 1) Children and adolescents with RD face a socio-educational reality whose complexity derives above all from the barriers in the immediate environment. These barriers occupy the greatest space in the perceptions and concerns of their families. 2) It is noted that barriers tend to increase over the course of educational life, while facilitators decrease. This data requires further analysis and depth in future work, in order to be reflected upon and validated in a more rigorous way. 3) The biomedical complexity of the syndrome is not always proportional to the degree of perception of barriers and inclusion/exclusion (positivity dimension). However, it is related to the formulation of expectations, short-termism, fear or lack of future projections.

Keywords

Rare diseases, socio-educational research, health, inclusive education, inter-institutional coordination, social studies

REFERENCIAS

1. Booth, T. & Ainscow, M. Guía para la evaluación y mejora de la educación inclusiva. Madrid: Consorcio Universitario para la Educación Inclusiva, 2002.
2. Orphanet. Portal europeo de enfermedades raras. <https://www.orpha.net/es>
3. Paramá Díaz, A.; Gómez-Redondo, S. y Coca, J. R. Las enfermedades raras en su contexto. Guía socio-educativa. ALER, 2022
4. Gómez-Redondo, S.; Coca, J. R.; Ahedo, Y.; Cabrejas, M. y Santamaría A.M. Entorno y barreras socioeducativas del alumnado con enfermedades raras: una aproximación a la visión de las familias, en De la Fuente Ballesteros, R y Jiménez García, E. (comp.): Visiones de la enfermedad. Estudios interdisciplinarios. Peter Lang, 2023.
5. Unesco (2015). Educación 2030. Declaración de Incheon y Marco de Acción. Hacia una educación inclusiva y equitativa de calidad y un aprendizaje a lo largo de la vida para todos. https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000245656_spa.locale=es

Ponencias

Displasia Congénita de Cadera: Un análisis multivariado para determinar factores de riesgo asociados a su presentación en recién nacidos.

Developmental Dysplasia of the Hip: A multivariate analysis to determine associated risk factors on its presentation in newborns.

Esteban Portilla-Rojas^{1,a}, Pablo Pineda-Sanabria^{1,a}, Camilo Andrés Moreno-Gutiérrez^{1,a}, Luciana Vásquez-Carvajalino^{1,a}, Miguel Felipe Sánchez-Mondragón^{1,a}, Karen Solanyi Sarmiento-Acuña^{2,a}, Ignacio Manuel Zarante-Montoya^{3,a}

1. Estudiante de Medicina.
2. Médica, Magister en Toxicología, Especialista en Gerencia en Seguridad y Salud en el Trabajo, Profesora Departamento de Ciencias Fisiológicas.
3. Médico Genetista, Magister en Biología, Doctor en Ciencias Biológicas, Director Instituto de Genética Humana.

a. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Esteban Portilla Rojas
Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).
E-mail: eportilla6240@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.
ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

La displasia congénita de cadera (DCC) es un espectro de defectos congénitos de la cadera caracterizados por un desarrollo anormal de la cabeza femoral y el acetábulo, lo que resulta en inestabilidad articular que puede progresar a subluxaciones o luxaciones de la cabeza femoral. La prevalencia de la displasia congénita de cadera en los EE. UU. se estima en 76,1 por 1.000 nacimientos; sin embargo, no se han descrito informes específicos de esta enfermedad en Colombia. Además, la DCC se ha asociado con varios factores de riesgo, incluida la posición de podálica del feto, defectos congénitos del pie, swaddling y el sexo femenino del feto. De no tratarse, la DCC puede traer distintas consecuencias, que van desde anomalías de la marcha hasta necrosis avascular de la cabeza femoral o reemplazo de cadera. El objetivo de esta investigación fue realizar una caracterización epidemiológica de la displasia congénita de cadera respecto de sus factores de riesgo asociados en Bogotá, Colombia, entre 1982 y 2022. Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles utilizando los datos de recién nacidos con defectos congénitos del Programa de Prevención y Vigilancia de Defectos Congénitos y Enfermedades

Raras (PREVERDEC). Los casos se definieron como nacidos vivos con displasia congénita de cadera con un peso al nacer ≥ 500 g, mientras que los controles eran bebés sin ninguna anomalía. Los casos se clasificaron según la inestabilidad articular (subluxación o luxación), con respecto a la anomalía congénita asociada se utilizó la siguiente clasificación: caso aislado si solo se registraba una sola anomalía, complejo aislado si se evidenciaba otra malformación mayor del sistema musculoesquelético, polimalformado si se encontraba una malformación mayor de otro sistema además de la displasia de cadera y caso sindrómico si se estableció un patrón fenotípicamente identificable, como el síndrome de Down. Para el análisis de los factores de riesgo se obtuvieron odds ratios ajustados mediante un modelo de regresión logística. Todo el análisis estadístico se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics para Mac. Se registraron un total de 257 casos de displasia de cadera. Considerando la clasificación de los casos, 216 (84%) presentaron subluxación de cadera, mientras que 34 (13,2%) presentaron luxación de cadera. Además, 204 casos (79,4%) se clasificaron como casos aislados, 37 polimalformados, 14 complejos aislados y 2 sindrómicos. El pie equinovaro fue la malformación asociada

Portilla-Rojas E, Pineda-Sanabria P, Moreno-Gutiérrez CA, Vásquez-Carvajalino L, Sánchez-Mondragón MF, Sarmiento-Acuña KS, Zarante-Montoya IM. Developmental Dysplasia of the Hip: A multivariate analysis to determine associated risk factors on its presentation in newborns. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Suppl 2):27-29.



La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

más prevalente con 9 casos, seguido de hipospadias con 5 casos. Los factores de riesgo identificados para la presentación de displasia de cadera incluyeron sexo femenino del recién nacido (ORa: 3,05; IC 95% 2,12 - 4,39), presentación podálica (ORa: 11,76; IC 95% 6,35 - 21,75), madre primípara (ORa: 1,55; IC 95% 1,10 - 2,20) y desempleo materno (aOR: 1,59; IC 95% 1,09 - 2,30). La displasia congénita de cadera ha sido reportada en numerosas instancias junto con otras anomalías congénitas importantes, predominantemente musculoesqueléticas, como se observó en nuestro estudio. Nuestra investigación identificó el sexo femenino del recién nacido como un factor de riesgo de la displasia de cadera, atribuible al aumento de la laxitud de los ligamentos resultante de la elevación de la relaxina circulante, los receptores de relaxina y los estrógenos en los fetos femeninos. Además, la presentación podálica surgió como un factor de riesgo sustancial para la enfermedad coronaria, ya que puede provocar restricción mecánica de la cadera, mala posición y movimiento limitado de los miembros inferiores en el útero. Además, las madres primíparas embarazadas fueron identificadas como un factor de riesgo importante, ya que el primer recién nacido está expuesto a fuerzas mecánicas restrictivas debido a la falta de elasticidad del tejido uterino. Dadas las limitaciones de recursos de los países de ingresos medianos-bajos, investigar los factores de riesgo de las anomalías congénitas incluida la displasia del desarrollo de la cadera, es crucial para prevenir y reducir la morbilidad al abordar iniciativas de salud pública que brinden diagnóstico y prevención oportunos en poblaciones en riesgo.

Palabras clave

Displasia de cadera congénita, anomalía congénita, factor de riesgo, vigilancia, epidemiología, musculoesquelético.

ABSTRACT

Congenital Hip Dysplasia (CHD) refers to

a spectrum of congenital hip defects characterized by abnormal development of the femoral head and acetabulum, resulting in articular instability that may progress to subluxations or luxations of the femoral head. The prevalence of CHD in the US is estimated to be 76.1 per 1,000 births, no specific reports have been described in Colombia. Additionally, CHD has been associated with various risk factors, including fetal breech position, congenital foot defects, swaddling, and female sex. If left untreated, CHD can lead to diverse outcomes, ranging from gait abnormalities to avascular necrosis of the femoral head or hip replacement. Our objective was to perform an epidemiological characterization of CHD regarding its associated risk factors in Bogotá, Colombia, between 1982 and 2022. A retrospective case-control study was performed using the data of newborns with birth defects (BD) from the Program for The Prevention and Surveillance of Birth Defects and Rare Diseases (PREVERDEC). Cases were defined as LB with CHD with a birth weight ≥ 500 g, while controls were infants without any BD. Cases were classified based on articular instability (subluxation or luxation), associated BD: isolated case if just CHD was registered, complex isolated if another major BD of the musculoskeletal system was evident, polymalformed if major BDt from another system was found, and syndromic case if a genetic pattern was established, such as Down syndrome. For risk factor analysis we obtained adjusted odd ratios through a logistic regression model. All statistical analysis was performed using IBM SPSS statistics for Mac. A total of 257 cases of CHD were registered. Considering cases classification, 216 (84%) presented hip subluxation, whilst 34 (13.2%) had hip luxation. Furthermore, 204 cases (79.4%) were classified as isolated cases, 37 polymalformed, 14 complex isolated and 2 syndromic cases. Clubfoot was the most relevant associated malformation in 9 cases, followed by 5 cases with hypospadias. Risk factors for CHD included female newborn sex (aOR: 3.05; 95% CI 2.12 - 4.39),

podalic presentation (aOR: 11.76; 95% CI 6.35 - 21.75), primiparous mother (aOR: 1.55; 95% CI 1.10 - 2.20) and maternal unemployment (aOR: 1.59; 95% CI 1.09 - 2.30). CHD has been reported alongside other major BD, predominantly musculoskeletal as observed in our study. Our investigation identified female newborn sex as a risk factor of CHD, attributable to increased ligamentous laxity resulting from elevated circulating relaxin, relaxin receptors, and estrogens in female fetuses. Additionally, podalic presentation emerged as a substantial risk factor for CHD, as it can lead to mechanical constraint to the hip, malpositioning and limited movement of the lower limb in utero. Furthermore, primiparous pregnant mothers were identified as a significant risk factor, as the first newborn is exposed to restrictive mechanical forces due to a lack of elasticity in the uterine tissue. Given the resource constraints of low-middle-income countries, investigating risk factors for BD, including CHD, is crucial for preventing and reducing morbidity by addressing public health initiatives that provide timely diagnosis and prevention in at-risk populations.

Keywords

Congenital hip dysplasia, congenital abnormality, risk factor, surveillance, epidemiology musculoskeletal.

REFERENCIAS

1. Sioutis S, Kolovos S, Papakonstantinou ME, Reppas L, Bekos A, Koulalis D, et al. Developmental dysplasia of the hip: a review. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. 2022; 32(3).
2. Xiao H, Tang Y, Su Y. Risk factors of developmental dysplasia of the hip in a single clinical center. *Scientific Reports [Internet]*. 2022; 12(1).
3. Konijnendijk A, Vrugteveen E, Voorthuis B, Boere-Boonekamp M. Association between timing and duration of breech presentation during pregnancy and developmental dysplasia of the hip: A

- case-control study. *Journal of Child Health Care*. 2021; 27(1):136749352110421.
4. Ahn L. Developmental Dysplasia of the Hip (DDH) - Pediatrics - Orthobullets [Internet]. *Orthobullets.com*. 2020. Available from: <https://www.orthobullets.com/pediatrics/4118/developmental-dysplasia-of-the-hip-ddh>
 5. Ayanoğlu S, Çabuk H, Kuşku Çabuk F, Beng K, Yildirim T, Uyar Bozkurt S. Greater presence of receptors for relaxin in the ligamentum teres of female infants who undergo open reduction for developmental dysplasia of the hip. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2021; 16(1).

Ponencias

Características perinatales y factores asociados a la presentación de ventrículo único en Bogotá y Cali, Colombia.

Perinatal Characteristics and Factors Associated to the Presentation of Single Ventricle in Bogotá and Cali, Colombia.

Catalina Arbelaez^{1,a}, Pablo Pineda-Sanabria^{1,a}, Ana Lucia Madrid^{1,a}, Paula Bueno^{1,a}, María José Polanco^{1,a}, María José Polania-Medina^{1,a}, Valentina Botía^{1,b}, Karen Solanyi Sarmiento-Acuña^{2,a}, Ignacio Manuel Zarante-Montoya^{3,a}

1. Estudiante de Medicina.
2. Médica, Magíster en Toxicología, Especialista en Gerencia en Seguridad y Salud en el Trabajo, Profesora Departamento de Ciencias Fisiológicas.
3. Médico Genetista, Magíster en Biología, Doctor en Ciencias Biológicas, Director Instituto de Genética Humana.

- a. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).
b. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Catalina Arbeláez
Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).
E-mail: Arbelaez_catalina@javeriana.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.
ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

El ventrículo único (VU) es una cardiopatía congénita (CC) que comprende múltiples malformaciones anatómicas, algunas de las cuales son la atresia tricúspide (AT), la anomalía de Ebstein (AE), el ventrículo derecho de doble salida (VDDS), doble salida del ventrículo izquierdo (DSI) y el defecto del canal atrioventricular completo (CAVC). A nivel mundial, se observa VU en aproximadamente el 8% de todos los pacientes nacidos con CC.¹ En Colombia, la tasa de prevalencia de VU es de 0.5 por cada 10,000 nacidos vivos, significativamente menor que la incidencia global;² sin embargo, esto puede explicarse por la falta de notificación sistemática. Existen algunos factores ambientales y genéticos asociados con VU, algunos de los cuales son el aumento de la edad parental, el bajo estatus socioeconómico, el uso de ciertos medicamentos y la presencia de algunas enfermedades.³ Este estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia y los factores de riesgo de los casos de VU en Bogotá y Cali, Colombia, entre 2002 y 2023, utilizando los registros del enfoque del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC).

Se realizó un estudio retrospectivo de

casos y controles, analizando datos de informes de defectos congénitos proporcionados por el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Los casos incluyeron nacidos vivos o mortinatos con VU con un peso superior a 500 g, mientras que los controles consistieron en infantes sin defectos congénitos, emparejados en términos de fecha de nacimiento y hospital. Se utilizó una relación de caso a control de 1:4. La prevalencia se calculó como una tasa por cada 10,000 nacidos vivos, considerando un intervalo de confianza del 95% utilizando la distribución de Poisson, y los factores de riesgo se evaluaron a través de razones de probabilidades obtenidas mediante un modelo de regresión logística utilizando IBM SPSS Statistics ©. Los pesos al nacer se clasificaron según los datos de Intergrowth en bajo, adecuado y alto peso para la edad gestacional. El estudio recibió una exención de aprobación ética del Comité de Ética local de la Pontificia Universidad Javeriana (FM-CIE-8324-14). Se identificaron un total de 108 casos entre 2002 y 2023, de los cuales 105 fueron nacidos vivos y 3 mortinatos. Con 476,600 nacimientos, se estimó una tasa de prevalencia de 2.1 casos (IC del 95% 1.8-2.67) por cada 10,000 nacidos vivos. Entre los casos, el 52.78% eran

Arbeláez C, Pineda-Sanabria P, Madrid AL, Bueno P, Polanco MJ, Polania-Medina MJ, Botía V, Sarmiento K, Zarante I. Características perinatales y factores asociados a la presentación de ventrículo único en Bogotá y Cali, Colombia. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Supl 2):30-32.



La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

recién nacidos masculinos. Al categorizar según la edad gestacional, el 16.2% tenía bajo peso al nacer, el 78.38% tenía un peso al nacer esperado, y el 5.41% tenía un peso alto al nacer. En cuanto a la atención prenatal, los casos tuvieron una media de 6.37 (DE 3.14) visitas prenatales, con una media de 3.83 (DE 2.37) ecografías obstétricas. Respecto al diagnóstico y evaluación postnatal, el 78.64% fueron diagnosticados prenatalmente, el 19.42% fueron diagnosticados en el momento del nacimiento, y el 1.94% fueron diagnosticados dentro de la primera semana de vida. El análisis de las razones de probabilidades demostró una correlación estadísticamente significativa entre SV y peso al nacer inferior a 2,500 gramos (OR: 1.92, IC: 1.174-3.152), y nacimiento prematuro (OR: 2.01, IC: 1.133-3.57).

Se encontró que un bajo nivel educativo materno era un factor protector (OR 0.098 IC: 0.06-0.16). La tasa de prevalencia de VU en este estudio (2.1 por cada 10,000 nacidos vivos) fue significativamente superior a una tasa estimada previamente en Bogotá de 2001-2014 (0.5 por cada 10,000 nacidos vivos). En otros aspectos, el diagnóstico de VU se centra en la ecografía y la caracterización genética, con una tasa de detección del 30% o 60% en países desarrollados, mientras que en este estudio se observó una tasa más alta de diagnóstico prenatal. Sin embargo, esto puede explicarse por el número promedio de visitas prenatales y ecografías obstétricas, destacando la importancia del control prenatal rutinario para evitar diagnósticos tardíos en la medida de lo posible. En conclusión, se observó una mayor tasa de prevalencia en este estudio, y se observaron algunos factores asociados como bajo peso al nacer y nacimiento prematuro. Además, se observó una alta tasa de diagnóstico prenatal.

Palabras clave:

Epidemiología, Ventrículo Único, Cardiólogo, Cardiopatía Congénita, Salud Pública

ABSTRACT

Single ventricle (SV) is a congenital heart defect (CHD) that comprehends multiple anatomical malformations, some of these are tricuspid atresia (TA), Ebstein anomaly (EA), double outlet right ventricle (DORV), double outlet left ventricle (DOLV) and atrioventricular canal defect (AVCD). Worldwide, SV is seen in about 8% of all patients born with CHD.¹ In Colombia, the prevalence rate of SV is 0.5 per 10,000 live births,² significantly less than the global incidence, however this can be explained by the lack of systematic notification.³ There are some environmental and genetic factors associated with SV, some of which are increasing parental age, low socioeconomic status, use of certain medications and the presence of some diseases. This study aims to determine the prevalence and risk factors of SV cases in Bogotá and Cali, Colombia between 2002 and 2023, using the registries from The Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations approach (ECLAMC). A retrospective case-control study design was performed, analyzing data from birth defect reports provided by the Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). Cases included live births or stillbirths with SV weighing more than 500g, while controls consisted of infants without birth defects, matched in terms of birth date and hospital. A case-to-control ratio of 1:4 was utilized. Prevalence was calculated as a rate per 10,000 live births, considering a 95% confidence interval using Poisson distribution, and risk factors were assessed through odds ratios obtained by a logistic regression model using IBM SPSS Statistics ©. Birth weights were classified according to Intergrowth data into low, adequate and high birth weight for gestational age. The study received a waiver for ethical approval from the local Ethics Committee of Pontificia Universidad Javeriana (FM-CIE-8324-14). A total of 108 cases were identified between 2002 and 2023, amongst which 105 were live births and 3 were stillbirths. With 476,600 births, a prevalence rate of 2.1 cases (95% CI 1.8-2.67) per 10,000 live births was

estimated. Among the cases, 52.78% were male newborns. When categorized based on gestational age, 16.2% had a low birth weight, 78.38% an expected birth weight, and 5.41% a high birth weight. Regarding prenatal care, cases had a mean of 6.37 (SD 3.14) prenatal visits, with a mean of 3.83 (SD 2.37) obstetric ultrasounds. Regarding diagnosis and postnatal evaluation, 78.64% were diagnosed prenatally, 19.42% were diagnosed at the time of birth, and 1.94% were diagnosed within the first week of life. Odds ratios analysis demonstrated a statistically significant correlation between SV and birth weight below 2,500 grams (OR: 1.92, CI: 1.174-3.152), and preterm birth (OR: 2.01, CI: 1.133-3.57). Low maternal educational level was found to be a protective factor (OR 0.098 CI: 0.06-0.16). The prevalence rate of SV in this study (2.1 of 10,000 LB) was significantly superior to a previous estimated rate in Bogota from 2001-2014 (0.5 of 10,000 LB). In other matters, SV diagnosis is focused on US and genetic characterization, with a rate of detection of 30% or 60% in developed countries, while in this study a higher rate of prenatal diagnosis was observed. However, this can be explained by the mean number of prenatal visits and obstetric ultrasounds, underscoring the importance of routine prenatal control avoiding late diagnosis as much as possible. In conclusion, a higher prevalence rate was observed in this study, and some associated factors such as low birth weight and preterm birth were observed. Moreover, a high rate of prenatal diagnosis was observed.

Keywords:

Epidemiology, univentricular heart, cardiology, congenital heart defects, public health

REFERENCIAS

1. Wong, Daniel J, et al. "Long-Term Outcomes after Atrioventricular Valve Operations in Patients Undergoing Single-Ventricle Palliation." *The Annals*

- of Thoracic Surgery. 2012; 94(2):606-613.
2. Choueiter, Nadine F, and Mark B Lewin. The Single Ventricle. Springer EBooks. 2012, pp. 2347-2353.
 3. Tassinari, Stefano, et al. "Contribución de Los Autores." Bogotá COMUNICACIÓN BREVE Biomédica. 2018; 38:141-149.

Ponencias

Micronúcleos como biomarcador de riesgo para anomalías congénitas en mujeres embarazadas.

Micronuclei as a biomarker of risk for congenital anomalies in pregnant women.

Jaime Alberto Herrera-Barragán^{1,a}, Elizabeth Londoño-Velasco^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.

2. Bióloga, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctora (c) en Educación, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Jaime Alberto Herrera Barragán

Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

E-mail: jaimeherrerab@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.

ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

Los micronúcleos (MN) son estructuras similares al núcleo, compuestas por envoltura nuclear y contienen cromosomas completos o fragmentados, que persisten en interfase al no reincorporarse en la mitosis o meiosis.^{1,2} Existen diferentes mecanismos moleculares por los que se pueden aumentar la tasa de MN siendo estos errores en la reparación o replicación del ADN, donde se vinculó que errores en la reparación de entrecruzamiento de cadenas rotas llevarán a formar cromosomas acéntricos y se vinculan con alteraciones en la ribonucleasa ARNseH2, que juega un papel importante en la reparación del ADN.^{3,4} Otro mecanismo molecular es la segregación anómala de cromosomas por alteraciones estructurales en el cinetocoro, huso mitótico o microtúbulos.³ Se ha encontrado asociación en células somáticas humanas y de ratones que la alteración de la proteína KIF18A la cual funciona como un motor kinésico a nivel de los microtúbulos conlleva a un aumento en la tasa de MN.⁵ También está la formación de "double minutes" haciendo referencia a pequeños cuerpos extra cromosómicos sin centrómero y telómeros, compuestos de ADN circular, que presentan múltiples genes amplificados, los cuales se pueden

desprender y agregarse favoreciendo la formación de MN.⁶ Los MN pueden ser extraídos de linfocitos periféricos de manera invasiva o de manera no invasiva cuando provienen de células exfoliadas del epitelio respiratorio, siendo el método no invasivo una posibilidad para llevar a cabo estudios de biomonitorización.⁷ Existen diferentes factores de riesgo que se vinculan con la tasa de MN como la polución de aire asociada al dióxido de nitrógeno (NO₂) se ha asociado con la coartación de la aorta, mientras que los tóxicos químicos como los solventes, metales pesados y pesticidas se relacionan con el desarrollo de anomalías congénitas, pero el dióxido de azufre (SO₂), monóxido de carbono (CO), ozono (O₃) y el material particulado (MP) 2,5 y 10 µm, no se asocia con malformaciones congénitas.⁸⁻¹⁰ Además existen otros factores de riesgo como lo son padres fumadores asociándose fuertemente con anomalías congénitas del tracto gastrointestinal, además infecciones maternas como la influenza, rubeola y la fiebre en el primer trimestre también vinculadas con el desarrollo de anomalías congénitas,¹¹ la no suplementación con ácido fólico se asocia con el desarrollo de anomalías congénitas como cardíacas, defectos del tubo neural, urogenitales y musculoesqueléticas,¹² Por el contrario, el uso de fluoxetina como

Herrera JA, Londoño-Velasco E. Micronúcleos como biomarcador de riesgo para anomalías congénitas en mujeres embarazadas. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Supl 2):33-35.



La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

drogas maternas, no presenta asociación con anomalías cardíacas congénitas, pero sí con las relacionadas con las otras asociadas al no consumo de ácido fólico.¹³ El aumento en la tasa de MN se ha visto ya ampliamente en células de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ya sea en diferentes regiones anatómicas como la región oral, laringe y faringe, también se ha encontrado elevación en otros tipos de cánceres como de mama, vejiga y otras enfermedades degenerativas.¹¹ Además, la formación de micronúcleos también se ha visto aumentada en tejidos de proliferación rápida como lo son la línea germinal masculina, la placenta, el embrión y diversos órganos del feto durante la gestación, al verse aumentados en estas líneas celulares pueden generar una capacidad proliferativa reducida y una expresión génica aberrante, por lo que juegan un rol importante en la fertilidad y en los posibles resultados del embarazo, viéndose que hay un riesgo aumentado para condiciones como pérdida del embarazo, restricción del crecimiento intrauterino, desarrollo fetal anormal y preeclampsia cuando hay un aumento en la frecuencia de MN en linfocitos.¹² También se ha encontrado una relación significativa entre la frecuencia de MN parentales con la frecuencia de micronúcleo neonatal, lo que ha demostrado que hay cierto grado de heredabilidad con este biomarcador citogenético.¹³ Actualmente se encuentra poca información respecto al desarrollo de anomalías congénitas y su vinculación con la tasa de MN. Abriendo una puerta para que la comunidad científica replique estudios donde se ha entrado relación parental con la frecuencia de MN respecto a su descendencia, para aumentar la confiabilidad respecto a los resultados hallados previamente y así considerar la posibilidad de utilizar la técnica de micronúcleos como una estrategia de biomonitorización de riesgo en pacientes embarazadas para el desarrollo de anomalías congénitas.

Palabras clave:

Micronúcleos, anomalías congénitas, Em-

barazo, herencia, tasa de micronúcleos y genotoxicidad.

ABSTRACT

Micronuclei (MN) are nucleus-like structures composed of a nuclear envelope and contain either whole or fragmented chromosomes, which persist in the interphase due to not being reincorporated during mitosis or meiosis.^{1,2} There are different molecular mechanisms that can increase the rate of MN formation, such as errors in DNA repair or replication. It has been shown that errors in the repair of double-strand breaks can lead to the formation of acentric chromosomes, which are associated with alterations in the ribonuclease RNaseH2, an enzyme that plays an important role in DNA repair.^{3,4}

Another molecular mechanism is the abnormal segregation of chromosomes due to structural alterations in the kinetochore, mitotic spindle, or microtubules.³ An association has been found in human and mouse somatic cells where the alteration of the KIF18A protein, which functions as a kinesin motor at the microtubule level, leads to an increase in the MN rate.⁵ There is also the formation of double minutes referring to small extrachromosomal bodies without centromeres and telomeres, composed of circular DNA that contains multiple amplified genes. These bodies can detach and aggregate, promoting the formation of MN.⁶ MN can be extracted from peripheral lymphocytes either invasively or non-invasively when obtained from exfoliated cells of the respiratory epithelium, with the non-invasive method being a viable option for biomonitoring studies.⁷ Various risk factors are associated with MN rates, such as air pollution linked to nitrogen dioxide (NO₂), which has been associated with aortic coarctation. Chemical toxins like solvents, heavy metals, and pesticides are related to the development of congenital anomalies, while sulfur dioxide (SO₂), carbon monoxide (CO), ozone (O₃), and particulate matter (PM) 2.5 and 10 µm are not associated with congenital

malformations.⁸⁻¹⁰ Additionally, other risk factors include smoking parents, which are strongly associated with congenital anomalies of the gastrointestinal tract, and maternal infections such as influenza, rubella, and fever in the first trimester, which are also linked to the development of congenital anomalies.¹¹ Lack of folic acid supplementation is associated with the development of congenital anomalies such as cardiac defects, neural tube defects, urogenital, and musculoskeletal anomalies.¹² Conversely, the use of fluoxetine as maternal medication is not associated with congenital cardiac anomalies but is related to other anomalies associated with the lack of folic acid consumption.¹³ An increase in the MN rate has been widely observed in cells from patients with head and neck cancer, in various anatomical regions such as the oral region, larynx, and pharynx. Elevated MN levels have also been found in other types of cancers, such as breast and bladder cancer, and other degenerative diseases.¹⁴ Furthermore, increased micronucleus formation has been observed in rapidly proliferating tissues, such as the male germline, placenta, embryo, and various fetal organs during gestation. An increase in MN in these cell lines can lead to reduced proliferative capacity and aberrant gene expression, playing an important role in fertility and potential pregnancy outcomes. There is an increased risk for conditions such as miscarriage, intrauterine growth restriction, abnormal fetal development, and preeclampsia when there is an elevated frequency of MN in lymphocytes.¹⁵ A significant relationship has also been found between the parental MN frequency and the neonatal micronucleus frequency, indicating a certain degree of heritability with this cytogenetic biomarker.¹⁶ Currently, there is limited information regarding the development of congenital anomalies and their association with the MN rate. This opens a door for the scientific community to replicate studies where a parental relationship with MN frequency has been linked to their offspring, to increase the reliability of previously found results. This would allow for the

consideration of using the micronucleus technique as a biomonitoring strategy for risk assessment in pregnant patients for the development of congenital anomalies.

Keywords

Micronuclei, congenital abnormalities, pregnancy, heredity, micronuclei rate” y genotoxicity.

REFERENCIAS

1. Kwon M, Leibowitz ML, Lee JH. Small but mighty: the causes and consequences of micronucleus rupture. Vol. 52, Experimental and Molecular Medicine. Springer Nature; 2020. p. 1777-86.
2. Londoño-Velasco E, Asencio-Santofimio H, Ortega-Avila JG, Rosero-Caldón AB, Aristizabal-Grisales JC, Rey-Henao L, *et al.* ASSESSMENT OF BUCCAL MUCOSA GENOTOXICITY IN INSECTICIDE-EXPOSED URBAN FUMIGATORS IN CALI, COLOMBIA. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 2024; 37(1):128-37.
3. Krupina K, Goginashvili A, Cleveland DW. Causes and consequences of micronuclei. Vol. 70, Current Opinion in Cell Biology. Elsevier Ltd; 2021. p. 91-9.
4. Bartsch K, Knittler K, Borowski C, Rudnik S, Damme M, Aden K, *et al.* Absence of RNase H2 triggers generation of immunogenic micronuclei removed by autophagy. 2017.
5. Fonseca CL, Malaby HLH, Sepaniac LA, Martin W, Byers C, Czechanski A, *et al.* Mitotic chromosome alignment ensures mitotic fidelity by promoting interchromosomal compaction during anaphase. Journal of Cell Biology. 2019; 218(4):1148-63.
6. Sommer S, Buraczewska I, Kruszewski M. Micronucleus assay: The state of art, and future directions. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020.
7. Ladeira C, Smajdova L. The use of genotoxicity biomarkers in molecular epidemiology: applications in environmental, occupational and dietary studies. AIMS Genetics. 2017; 04(03):166-91.
8. Hall KC, Robinson JC. Association between maternal exposure to pollutant particulate matter 2.5 and congenital heart defects: A systematic review. Vol. 17, JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 1695-716.
9. Chen EKC, Zmirou-Navier D, Padilla C, Deguen S. Effects of air pollution on the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. Vol. 11, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI; 2014. p. 7642-68.
10. Spinder N, Prins JR, Bergman JEH, Smidt N, Kromhout H, Boezen HM, *et al.* Congenital anomalies in the offspring of occupationally exposed mothers: a systematic review and meta-analysis of studies using expert assessment for occupational exposures. Human Reproduction. 2019; 34(5):903-9
11. Lee KS, Choi YJ, Cho J, Lee H, Lee H, Park SJ, *et al.* Environmental and Genetic Risk Factors of Congenital Anomalies: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. J Korean Med Sci. 2021; 36(28):1-24.
12. Bolognesi C, Bonassi S, Knasmueller S, Fenech M, Bruzzone M, Lando C, *et al.* Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and metanalysis. Vol. 766, Mutation Research - Reviews in Mutation Research. Elsevier B.V.; 2015. p. 20-31.
13. Gao SY, Wu QJ, Zhang TN, Shen ZQ, Liu CX, Xu X, *et al.* Fluoxetine and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Vol. 83, British Journal of Clinical Pharmacology. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 2134-47.
14. Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. Risks of Congenital Malformations in Offspring Exposed to Valproic Acid in Utero: A Systematic Review and Cumulative Meta-analysis. Clin Pharmacol Ther. 2015 Oct 1; 98(4):417-41.
15. Fenech M. Micronuclei and their association with sperm abnormalities, infertility, pregnancy loss, pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in humans. Vol. 26, Mutagenesis. 2011. p. 63-7.
16. Lope Carvajal V, Pollán M, Fernández M, De León A, González MJ, Sanz JC, *et al.* Cytogenetic status in newborns and their parents in Madrid: The BioMadrid study. Environmental and Molecular Mutagenesis. 2010; 51(4):267-77.

Ponencias

Variantes patogénicas de línea germinal en genes de la reparación del ADN relacionados con el síndrome de mama y ovario hereditario identificadas en una población caleña.

Germline pathogenic variants in DNA repair genes related to hereditary breast and ovary syndrome identified in the population of Cali.

Laura Sofía Acosta-Rodas^{1,a}, Elizabeth Londoño-Velasco^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
2. Bióloga, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctora (c) en Educación, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Laura Sofía Acosta Rodas
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: lauraacosta@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.
ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

El síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC), es un trastorno genético que está caracterizado por aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de mama y/u ovario antes de los 50 años edad. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante y es responsable del 5 al 10% de los cánceres de mama, siendo esta última una de las primeras causas de mortalidad a nivel mundial; el 90 a 95% restante de casos diagnosticados le son atribuidos a cánceres de origen esporádico o familiar.^{1,2} Por ende, debido a su importancia epidemiológica y la utilidad que supone ampliar el conocimiento del HBOC en el asesoramiento genético para alcanzar un diagnóstico temprano, el objetivo de esta revisión consiste en caracterizar las variantes patogénicas en genes de susceptibilidad al HBOC identificadas mediante secuenciación masiva en paralelo de muestras de pacientes en Cali, Valle del Cauca. En cuanto a la metodología, se seleccionó una muestra de 20 pacientes que cumplieran con los criterios del NCCN para el HBOC de las cuales 17 presentaban un diagnóstico de cáncer de mama y/u ovario y 3 un diagnóstico familiar. Se aplicó una encuesta para conocer aspectos demográficos, del historial clínico, entre otros.

Firmado el consentimiento informado se procedió a la toma de muestras de sangre periférica, extracción de ADN empleando el kit QIAamp DNA Blood Mini QIAcube Kit (Qiagen) y secuenciación masiva de última generación para determinar mutaciones germinales en la región codificante completa y los sitios de corte y empalme (splicing) de 143 genes de susceptibilidad a HBOC. Con respecto a los resultados, se identificaron variantes patogénicas en los genes BRCA1, BRCA2 y NBN, y sus productos génicos se involucran en la reparación por recombinación homóloga. Asimismo, las variantes consistieron en mutaciones tipo frameshift (en el caso de BRCA1 y BRCA2) y tipo nonsense (para el caso de NBN), conllevando a la formación de un codón sin sentido prematuro, que conduce a la pérdida de función de los productos génicos involucrados en la vía de HR.³ Estas variantes encontradas en la población analizada ya han sido reportadas en otros estudios. Aspectos a resaltar es la identificación de un caso familiar positivo para la variante patogénica de BRCA1 con edad menor a 40 años.⁴ De igual forma, se registra que la variante patogénica para BRCA2 se ha reportado principalmente en población afrodescendiente, característica de la población caleña,⁵⁻⁷ sirviendo como indicador de factor contribuyente a la

Acosta-Rodas LS, Londoño-Velasco E. Variantes patogénicas de línea germinal en genes de la reparación del ADN relacionados con el síndrome de mama y ovario hereditario identificadas en una población caleña. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Suppl 2):36-38.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

causalidad del síndrome en otras pacientes con esta etnia. La proteína codificada por el gen NBN participa en el proceso de HR a través de la formación del complejo MRN (MRE11, RAD50 y NBS1), el cual permite la activación de proteínas como ATM que permiten mediar la respuesta al daño del material genético de la célula. Por otra parte, el producto génico de BRCA1 presenta múltiples que, en la vía de recombinación homóloga, consiste en la formación de un complejo con las proteínas PALB2 y BARD1 que permite reclutar BRCA2 al sitio de daño en el ADN. Por su parte, BRCA2 es una proteína que al asociarse con el complejo PALB2-BRCA1-BARD1 permite el reclutamiento de la proteína RAD51, particularmente se da el desplazamiento de las RPA en el sitio de daño con RAD51, paso fundamental para continuar con la HR ya que como pasos subsiguientes se permite la invasión de la cadena y la formación de D-loop, así como la elongación de la cadena invadida por parte de la ADN polimerasa δ empleando la cadena homóloga como plantilla.⁷ En conclusión, es importante conocer acerca de las variantes patogénicas en los genes expuestos debido al impacto que tienen en el entendimiento de la fisiopatología del HBOC, así como su contribución en los procesos de asesoramiento genético en pacientes con diagnóstico de la enfermedad o que tienen un riesgo elevado de padecerla.

Palabras clave:

Patogénico, variante, Cali, HBOC, secuenciación

ABSTRACT

Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC) is a genetic disorder characterized by an increased risk of developing breast and/or ovarian cancer before the age of 50 years. It has an autosomal dominant inheritance pattern and is responsible for 5 to 10% of breast cancers, the latter being one of the leading causes of mortality worldwide; the remaining 90 to 95% of diagnosed cases are attributed

to cancers of sporadic or familial origin.^{1,2} Therefore, due to its epidemiological importance and the usefulness of expanding knowledge of HBOC in genetic counseling to achieve an early diagnosis, the objective of this review is to characterize the pathogenic variants in HBOC susceptibility genes identified by massive parallel sequencing of patient samples in Cali, Valle del Cauca. Regarding the methodology, a sample of 20 patients who met the NCCN criteria for HBOC was selected, of which 17 had a diagnosis of breast and/or ovarian cancer and 3 had a family diagnosis. A survey was applied to learn about demographic aspects, clinical history, among others. Once the informed consent was signed, peripheral blood samples were taken, DNA was extracted using the QIAamp DNA Blood Mini QIAcube Kit (Qiagen) and massive next-generation sequencing was performed to determine germline mutations in the complete coding region and the splicing sites of 143 HBOC susceptibility genes. Regarding the results, pathogenic variants were identified in the BRCA1, BRCA2 and NBN genes, and their gene products are involved in homologous recombination repair. Likewise, the variants consisted of frameshift mutations (in the case of BRCA1 and BRCA2) and nonsense mutations (in the case of NBN), leading to the formation of a premature nonsense codon, which leads to the loss of function of the gene products involved in the HR pathway.³ These variants found in the analyzed population have already been reported in other studies. Aspects to highlight is the identification of a positive family case for the BRCA1 pathogenic variant with an age under 40 years.⁴ Likewise, it is recorded that the pathogenic variant for BRCA2 has been reported mainly in the Afro-descendant population, characteristic of the Cali population.⁵⁻⁶ serving as an indicator of a contributing factor to the causality of the syndrome in other patients with this ethnicity. The protein encoded by the NBN gene participates in the HR process through the formation of the MRN complex (MRE11, RAD50 and NBS1), which enables the activation of

proteins such as ATM that mediate the response to damage to the cell's genetic material. On the other hand, the BRCA1 gene product presents multiple genes that, in the homologous recombination pathway, consist of the formation of a complex with the PALB2 and BARD1 proteins that allows BRCA2 to be recruited to the site of DNA damage. For its part, BRCA2 is a protein that, when associated with the PALB2-BRCA1-BARD1 complex, allows the recruitment of the RAD51 protein, particularly the displacement of the RPA at the site of damage with RAD51, a fundamental step to continue with the HR since, as subsequent steps, the invasion of the chain and the formation of D-loop are allowed, as well as the elongation of the invaded chain by DNA polymerase δ using the homologous chain as a template.⁷ In conclusion, it is important to know about the pathogenic variants in the exposed genes due to the impact they have on the understanding of the pathophysiology of HBOC as well as their contribution to the genetic counseling processes in patients diagnosed with the disease or who have a high risk of suffering from it.

Keywords:

Pathogenic, variant, Cali, HBOC, sequencing

REFERENCIAS

1. Cáncer de mama hereditario: definición y procedimientos [Internet]. Xemio. 2022. Disponible en: <https://www.xemio.org/es/con-solti-blog/280-cancer-de-mama-hereditario-definicion-y-procedimientos>
2. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2021; 28(6):1167-80.
3. Franklin. Genoox.com. Disponible en: <https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>
4. Wang C, Zhang J, Wang Y, Ouyang T, Li J, Wang T, *et al*. Prevalence of BRCA1 mutations and responses

- to neoadjuvant chemotherapy among BRCA1 carriers and non-carriers with triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2015; 26(3):523-8.
5. Cock-Rada AM, Ossa CA, Garcia HI, Gomez LR. A multi-gene panel study in hereditary breast and ovarian cancer in Colombia. *Fam Cancer*. 2018; 17(1):23-30.
 6. Vargas, E. *et al*. Low Prevalence of the Four Common Colombian Founder Mutations in BRCA1 and BRCA2 in Early-Onset and Familial Afro-Colombian Patients with Breast Cancer. *The oncologist*. 2018. Disponible en: <https://academic.oup.com/oncolo/article/24/7/e475/6439306>
 7. Bishop MR, Omeler-Fenaud SM, Huskey ALW, Merner ND. Gene panel screening for insight towards breast cancer susceptibility in different ethnicities. *PLoS One*. 2020; 15(8):e0238295.
 8. Yoshimura A, Imoto I, Iwata H. Functions of breast cancer predisposition genes: Implications for clinical management. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(13):7481.

Ponencias

Descripción epidemiológica y factores de riesgo de las anomalías congénitas del tracto genitourinario en Colombia (1982-2022), un estudio de casos y controles del ECLAMC.

Epidemiological description and risk factors of congenital genitourinary tract anomalies in Colombia (1982-2022), an ECLAMC case-control study.

Karen Sarmiento^{1,a}, Manuela Rojas-Rivillas^{2,a}, Nicolas Felipe-Niederbacher^{3,a}, María Camila León-Sanabria^{4,a}, Ignacio Zarante^{5,a}

1. Médica Cirujana, Zootecnista, Magíster en Toxicología, Especialista en Gerencia en Seguridad y Salud en el Trabajo, Profesora Departamento de Ciencias Fisiológicas.
2. Estudiante de Medicina.
3. Médico, Magíster (e) en Epidemiología Clínica, Instituto de Genética Humana.
4. Médica, Instituto de Genética Humana.
5. Médico Genetista, Magíster en Biología, Doctor en Ciencias Biológicas, Director Instituto De Genética Humana.

a. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Manuela Rojas-Rivillas
Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).
E-mail: rojas_manuela@javeriana.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.
ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

Las anomalías congénitas urogenitales (ACU) resultan de defectos en la morfogénesis del riñón, el tracto urinario y/o los genitales.¹ Se presentan de forma aislada, junto a otros defectos congénitos (DC) o dentro de síndromes.² Según 'European surveillance of congenital anomalies' (EUROCAT), en 2022 la prevalencia de defectos congénitos de riñón/vías urinarias y defectos genitales fue de 36,95 y 19,03 por 10.000 nacimientos, respectivamente.³ En Colombia, la prevalencia de ACU se ha estimado en 10,37 por 10.000 nacidos vivos (NV).⁴ Los factores de riesgo incluyen el uso de antibióticos, antecedentes familiares de ACU y falta de ingesta prenatal de vitaminas.⁵ Este estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia de ACU y factores de riesgo asociados en Colombia desde 1982 hasta 2022. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles utilizando una proporción de 9:1. Se utilizaron datos del Estudio Colaborativo Latino de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) de 1982 a 2022 en Colombia. Los casos se definieron como todos los nacidos vivos y los mortinatos (MT) con un peso al nacer superior a 500 g a quienes se les diagnosticó una anomalía congénita urogenital postnatal o prenatal.

Los casos se clasificaron en: aislados (si solo estaba presente un ACU), polimalformados (si se encontraban defectos congénitos adicionales de otro sistema) y sindrómicos. Los controles se definieron como el nacido vivo posterior sin defecto congénito nacido en el mismo hospital. Las variables sociodemográficas fueron sometidas a análisis descriptivo, mientras que para las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes. La asociación de factores de riesgo se evaluó mediante modelos de regresión logística, arrojando odds ratios (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando Microsoft Excel. Desde febrero de 1982 hasta diciembre de 2022 se registraron 18.504 nacimientos, de los cuales 8.927 fueron controles y 912 casos de anomalías congénitas urogenitales. De estos, 884 fueron nacidos vivos, 27 mortinatos y 1 caso no especificado, resultando en una prevalencia de 8,41 por 10.000 nacidos vivos. La anomalía más frecuente fue la criptorquidia. Respecto al momento del diagnóstico, sólo 309 casos (33,8%) fueron diagnosticados prenatalmente, en 35 casos no se especificó el momento del diagnóstico (3,8%), mientras que 568 casos (62,2%) fueron diagnosticados postnatalmente. De los casos 711 (77,9%) fueron

Sarmiento K, Rojas-Rivillas M, Niederbacher NF, León-Sanabria MC, Zarante I. Descripción epidemiológica y factores de riesgo de las anomalías congénitas del tracto genitourinario en Colombia (1982-2022), un estudio de casos y controles del ECLAMC. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Suppl 2):39-41.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

del sexo masculino, 148 (16,2%) del sexo femenino y 49 (5,3%) indeterminados al nacer. 603 (66,1%) casos fueron aislados, 207 (22,7%) casos polimalformados y 102 (11,1%) sindrómicos. Los factores de riesgo incluyeron el sexo masculino (OR 3,75; 95% IC 3,12 - 4,5), bajo peso al nacer (OR 2,15; IC 95% 1,85 - 2,51), parto prematuro (OR 1,87; IC 95% 1,52 - 2,32). Además, exposiciones de los padres como: uso de medicamentos maternos (OR 1,26; IC 95% 1,85 - 2,51). IC 95% 1,05 - 1,52) y la edad materna y paterna mayor de 35 años (OR 1,14; IC 95% 0,91 - 1,42 y OR 1,22; IC 95% 1,04 - 1,43 respectivamente) fueron identificados como factores de riesgo. La prevalencia de anomalías congénitas urogenitales en nuestro estudio fue inferior a las estadísticas nacionales y mundiales. Informes anteriores indicaron que hipospadias fue el diagnóstico más frecuente, lo que contrasta con nuestros hallazgos. Los casos de ACU mostraron menor peso y edad gestacional que los controles, de acuerdo con la literatura. En un estudio realizado en nuestra población entre 2001 y 2004, la consanguinidad y el consumo de alcohol durante el embarazo se identificaron como factores de riesgo de ACU (6). Se deben investigar más a fondo otros factores, como las enfermedades crónicas de la madre. Las anomalías congénitas urogenitales son comunes en la ecografía prenatal. Sin embargo, nuestro estudio tuvo un diagnóstico prenatal bajo, posiblemente debido a la baja sensibilidad de la ecografía prenatal en Colombia y a hallazgos incidentales durante los controles. Fortalecer el diagnóstico prenatal es crucial para mejorar la atención del embarazo y del recién nacido, lo que repercute en el pronóstico y el tratamiento.

Palabras clave

Anomalías congénitas, anomalías urogenitales, factores de riesgo, nacido vivo, prevalencia, diagnóstico

ABSTRACT

Congenital genitourinary tract anomalies

(GUTAs) result from anomalies in the morphogenesis of the kidney, urinary tract, or genitalia. They present isolated, alongside other birth defects (BD) or within syndromes. According to EUROCAT, in 2022 the prevalence of kidney/urinary tract BD and genital defects was 36.95 and 19.03 per 10,000 births respectively. In Colombia, GUTAs prevalence has been estimated at 10.37 per 10,000 livebirths (LB). These BD are the most common causes of chronic kidney disease in children, predisposing them to hypertension, cardiovascular disease, sexual and fertility complications. Risk factors encompass antibiotic usage, family history of GUTAs and lack of prenatal vitamin intake. This study aims to determine the prevalence of GUTAs and associated risk factors in Colombia from 1982 to 2022. A retrospective case-control study was carried out, utilizing a 9:1 ratio. Data from the Latin Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC) from 1982 to 2022 in Colombia was used. Cases were defined as all LB and stillbirths (SB) with a birth weight over 500g who had a GUTA diagnosed postnatal or prenatal. Cases were classified as: isolated (if only one GUTA was present), polymalformed (if additional BD from another system was found) and syndromic. Controls were defined as the subsequent LB without BDs born in the same hospital. Sociodemographic variables underwent descriptive analysis, while frequencies and percentages characterized categorical variables. The association of risk factors was assessed through logistic regression models, yielding odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). All statistical analyses were conducted using Microsoft Excel. From February 1982 to December 2022, 18,504 births were recorded, of which 8,927 were controls and 912 GUTAs cases. Of these, 884 were LB, 27 SB and 1 case not specified, resulting in a prevalence of 8.41 per 10,000 LB. The most prevalent GUTA was cryptorchidism. Regarding time of diagnosis, only 309 cases (33.8% were diagnosed prenatally, in 35 cases was not specified time of diagnosis (3.8%), while

568 cases (62.2%) were diagnosed postnatally. Among cases 711 (77.9%) were males, 148 (16.2%) females and 49 (5.3%) indetermined at birth. 603 (66.1%) cases were isolated, 207 (22.7%) cases polymalformed and 102 (11.1%) syndromic. Risk factors included male sex (OR 3.75; 95% CI 3.12 - 4.5), low birth weight (OR 2.15; 95% CI 1.85 - 2.51), preterm delivery (OR 1.87; 95% CI 1.52 - 2.32). Additionally, parental exposures such as: maternal medication use (OR 1.26; 95% CI 1.05 - 1.52) and maternal and paternal age over 35 years (OR 1.14; 95% CI 0.91 - 1.42 and OR 1.22; 95% CI 1.04 - 1.43 respectively) were identified as risk factors.

The prevalence of GUTA in our study was lower than global and national statistics. Previous reports indicated that hypospadias was the most frequent diagnosis, contrasting with our findings. GUTA cases showed lower weight and gestational age than the controls, consistent with literature. In a study conducted in our population from 2001 to 2004, consanguinity and alcohol consumption during pregnancy were identified as risk factors of GUTA. Other factors such as chronic diseases in the mother should be further investigated. GUTAs are common in prenatal ultrasound, with a prevalence of 3 per 1,000 births according to Scott JE in 1993. However, our study had low prenatal diagnosis, possibly due to the low sensitivity of prenatal US in Colombia and incidental findings during check-ups. Strengthening prenatal diagnosis is crucial for improving pregnancy and newborn care, impacting prognosis and treatment.

Keywords

Congenital abnormalities, urogenital abnormalities, risk factors, live birth, prevalence, diagnosis

REFERENCIAS

1. Vivante A, Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hildebrandt F. Single-gene causes of congenital anomalies of

- the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. In: *Pediatric Nephrology*. 2014. p. 695-704.
2. J Barakat A. Association of congenital anomalies of the kidney and urinary tract with those of other organ systems: Clinical implications. *Nephrology and Renal Diseases*. 2020; 5(2).
 3. Prevalence charts and tables, Congenital anomalies of kidney and urinary tract | EU RD Platform [Internet]. [cited 2024 Apr 28]. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
 4. Puerto A, Fernández N, Hurtado P, Zarante I, Gracia G. Epidemiología de las malformaciones congénitas urinarias: revisión de los nacimientos registrados en los programas de vigilancia de Bogotá y Cali durante 15 años. *Revista de Investigaciones en Seguridad Social y Salud*. 2019; 21(1):4-9.
 5. Calderón JS, Zarante I. Anomalías congénitas urológicas: descripción epidemiológica y factores de riesgo asociados en Colombia 2001-2004. *Urología General*. 2006; 59:7-14.

Ponencias

Criterios para colocación de ICD en cardiolaminopatía.

Criteria for ICD placement in cardiolaminopathy.

Santiago Ramírez-Londoño^{1,a}, Juliana Lores-Espinosa^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
2. Médica, Especialista en Genética, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Santiago Ramírez Londoño
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: sramirez22@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.
ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

El gen LMNA codifica para las láminas nucleares tipo A (Láminas A/C), ubicadas junto con las láminas tipo B en la lámina nuclear interna. Contribuyen a la estructura y soporte de la membrana nuclear celular. Este gen está conformado por 12 exones (locus 1q22) y sus productos proteicos, además de determinar el tamaño y la forma del núcleo, contribuyen al sostén de la cromatina, por lo que están relacionadas tanto directa como indirectamente con la replicación, transcripción y reparación del ADN.¹ Las variantes en el gen LMNA dan como resultado a las laminopatias, las cuales son un grupo de enfermedades raras con gran variedad de expresión clínica, incluyendo afectación de múltiples tejidos y sistemas tales como musculo esquelético y cardiaco, tejido adiposo, nervios periféricos, e incluso síndromes de envejecimiento prematuro. El fenotipo cardiaco, también llamado cardiolaminopatía, se caracteriza por presentarse generalmente con una combinación de cardiomiopatía dilatada, precedido de trastornos de conducción cardiaca y/o arritmias. Estos pacientes pueden debutar como muerte cardiaca súbita, fibrilación auricular, taquicardias ventriculares potencialmente mortales, bloqueos atrio-

ventriculares o incluso insuficiencia cardiaca.² Esta progresión del compromiso cardiaco demuestra la importancia de una sospecha temprana de etiología genética, que permita llevar a un diagnóstico temprano y consecuentemente un esquema de tratamiento y prevención adecuados. Inicialmente, se establecieron 4 factores de riesgo en pacientes con cardiolaminopatias para presentar taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales, los cuales son: sexo masculino, variantes non-missense (inserciones, deleciones, truncantes y que afecten el splicing), taquicardia ventricular no sostenida y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <45% en el primer contacto clínico.³ Por ende, pacientes con variantes en el gen LMNA y 2 o mas de estos factores de riesgo eran candidatos para la colocación de un ICD.^{4,5} Sin embargo, un estudio posterior buscó establecer un riesgo absoluto para tratar de evitar implantaciones de ICD innecesarios por medio de una calculadora de riesgo de taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales a 5 años (<https://lmna-risk-vta.fr/>) que incluye los 4 factores de riesgo ya mencionados y adicionalmente, la presencia o ausencia de un bloqueo atrio-ventricular de primer grado o superior, el cual recomendó que un riesgo mayor o igual al 7% dado por la

Ramírez-Londoño S, Lores-Espinosa J. Criterios para colocación de ICD en cardiolaminopatía. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Suppl 2):42-44.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

calculadora permitía elegir a los pacientes que necesitaran un ICD como prevención primaria.⁶ La Guía Europea de Cardiología del 2022 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la muerte cardíaca súbita,⁷ y las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento de los miocardiopatías de 2023⁸ incluyen la calculadora de riesgo en sus recomendaciones, pero indicando un riesgo del 10% o más dado por la calculadora y una cardiopatía manifiesta (TV no sostenida, FEVI <50% o retraso en la conducción AV) como criterios para indicación de ICD en pacientes con cardiolaminopatía,⁷ además de recomendar que la toma de decisión para la colocación de ICD sea una decisión compartida junto con el paciente, teniendo en cuenta las creencias, preferencias y circunstancias, explicando las brechas actuales en la evidencia, los riesgos que presenta la enfermedad y las complicaciones que se puedan presentar en el procedimiento de la colocación del ICD.⁸

En conclusión, las cardiolaminopatías hacen parte de las laminopatías, las cuales son condiciones de un amplio espectro clínico dadas por variantes en el gen LMNA. Los fenotipos cardíacos relacionados con este gen representan un riesgo elevado para el paciente de sufrir muerte cardíaca súbita, taquicardias ventriculares potencialmente mortales y miocardiopatía dilatada, por lo que la estratificación de riesgo de 10% o más con la calculadora de riesgo de taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales a 5 años, una cardiopatía manifiesta (TV no sostenida, FEVI <50% o retraso en la conducción AV), además de tener una decisión compartida con el paciente es importante para una prevención primaria.

Palabras clave:

Laminopatías, cardiolaminopatía, cardio-desfibrilador implantable (ICD), calculadora de riesgo, muerte cardíaca súbita, taquicardia ventricular

ABSTRACT

The LMNA gene encodes for the A-type nuclear lamins (A/C lamins), located together with the B-type lamins in the inner nuclear lamina. They contribute to the structure and support of the cell nuclear membrane. This gene is made up of 12 exons (locus 1q22) and its protein products, besides determining the size and shape of the nucleus, it also contributes to chromatin support, therefore, it is related both directly and indirectly to DNA replication, transcription and repair.¹ Variants in the LMNA gene result in laminopathies, which are a group of rare diseases with a wide variety of clinical expression, including involvement of multiple tissues and systems such as skeletal and cardiac muscle, adipose tissue, peripheral nerves, and even premature aging syndromes. The cardiac phenotype, also called cardiolaminopathy, is characterized by generally presenting with a combination of dilated cardiomyopathy, preceded by cardiac conduction disturbances and/or arrhythmias. These patients may present with sudden cardiac death, atrial fibrillation, life-threatening ventricular tachycardias, atrio-ventricular block or even heart failure.² This progression of cardiac involvement demonstrates the importance of an early suspicion of genetic etiology, leading to an early diagnosis and consequently an adequate treatment and prevention scheme. Initially, 4 risk factors were established in patients with cardiolaminopathies for potentially fatal ventricular tachyarrhythmias, which are: male sex, non-missense variants (insertions, deletions, truncations, and those affecting splicing), nonsustained ventricular tachycardia, and left ventricular ejection fraction (LVEF) <45% at first clinical contact.³ Thus, patients with variants in the LMNA gene and 2 or more of these risk factors were candidates for ICD placement.^{4,5} However, a subsequent study sought to establish an absolute risk to try to avoid unnecessary ICD implantations by means of a 5-year life-threatening ventricular tachyarrhythmia risk calculator (<https://lmna-risk-vta.fr/>) that includes the 4 risk factors already mentioned and additionally, the presence or absence of atrio-

ventricular block of first degree or higher, which recommended that a risk greater than or equal to 7% given by the calculator allowed patients requiring an ICD to be selected as primary prevention.⁶ The 2022 European Cardiology Guidelines on the treatment of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death,⁷ and the 2023 European Society of Cardiology guidelines for the treatment of cardiomyopathies⁸ include the risk calculator in their recommendations, but indicating a risk of 10% or more given by the calculator and overt cardiopathy (nonsustained VT, LVEF <50% or AV conduction delay) as criteria for ICD indication in patients with cardiomyopathy,⁷ in addition it suggest that the decision making for ICD placement should be a shared decision together with the patient, taking into consideration beliefs, preferences and circumstances, explaining the current gaps in evidence, the risks presented by the disease and the complications that may arise in the ICD placement procedure.⁸ In conclusion, cardiolaminopathies are part of the laminopathies, which are conditions of a broad clinical spectrum caused by variants in the LMNA gene. The cardiac phenotypes related to this gene represent an elevated risk for the patient of sudden cardiac death, life-threatening ventricular tachycardias and dilated cardiomyopathy, so that risk stratification of 10% or more with the 5-year life-threatening ventricular tachyarrhythmias risk calculator, an overt heart disease (nonsustained VT, LVEF <50% or AV conduction delay), in addition to having a shared decision with the patient is important for primary prevention.

Keywords

Laminopathies, cardiolaminopathy, implantable cardioverter-defibrillator (ICD), risk calculator, sudden cardiac death, ventricular tachycardia

REFERENCIAS

1. Dubik N, Mai S. Lamin A/C: Function in normal and tumor cells. *Cancers* (Basel).

- 2020; 12(12):3688
2. Kumar S. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of Lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(21):2299-2307
 3. van Rijsingen *et al*. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in Lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(5):493-500.
 4. Priori S *et al*. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015; 36(41):2793-2867.
 5. Al-Khatib SM *et al*. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2018; 15(10):e190-e252.
 6. Wahbi K. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation*. 2019; 140(4).
 7. Zeppenfeld K *et al*. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022; 43(40):3997-4126
 8. Arbelo E *et al*. ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023; 44(37):3503-3626.

Ponencias

mTORopatía neonatal asociada a variante en el gen RRAGC: Un caso de cardiomiopatía dilatada sindrómica.

Neonatal mTORopathy associated with a variant in the RRAGC gene: A case of syndromic dilated cardiomyopathy.

Valentina Botia-Arciniegas^{1,a}, Milena Prada-Casilimas^{2,a,b}, Diana Ramírez-Montaño^{3,b,c,d,e}, Harry Pachajoa^{4,f,g},
Juliana Lores-Espinosa^{2,a,b}

1. Estudiante de Medicina.
2. Médica, Profesora Departamento Materno Infantil, Programa de Insuficiencia Cardíaca Avanzada Pediátrica y Trasplante Cardíaco.
3. Médica, Unidad de Medicina Genómica y Genética, Departamentode Análisis Clínicos, Profesora Departamento de Morfología.
4. Médico, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas, DEpartamento de Genética, Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras

- a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
- b. Clínica Imbanaco (Colombia).
- c. Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” ESE (Colombia).
- d. Biotecgen SAS (Colombia).
- e. Facultad de Salud de la Universidad del Valle (Colombia).
- f. Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad ICESI (Colombia).
- g. Fundación Valle del Lili (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Juliana Lores Espinosa
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: juliana.lores@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.
ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

Las cardiomiopatías en pacientes pediátricos abarcan diversas anomalías del músculo cardíaco. Y aunque si bien, su incidencia es baja, tienen un impacto considerable e incluso devastador en la morbilidad de los pacientes pediátricos afectados. La etiología puede ser clasificada en primaria (genética, adquirida o mixta), secundaria o idiopática. Estas condiciones se caracterizan por presentar una fisiopatología dilatada, hipertrófica, restrictiva, arritmogénica o no clasificada, las cuales pueden resultar en una significativa disfunción cardíaca progresiva y en algunos casos, el fallecimiento de los pacientes.¹ El caso se refiere a una paciente femenina neonatal, primera hija de padres sanos no consanguíneos, sin historia familiar ni personal relevante hasta el primer mes de vida, donde debutó con un cuadro de shock cardiogénico sin cianosis. Es ingresada a un centro de salud en su ciudad de origen, donde una radiografía de tórax reveló una silueta cardíaca aumentada de tamaño sugestiva de cardiomegalia y gases arteriales con acidosis metabólica. Con base en estos hallazgos, la paciente es remitida a un centro de mayor complejidad en la ciudad de Cali, donde es ingresada a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Durante este primer ingreso, al examen físico se halló catarata congénita bilateral, ruidos cardíacos levemente disminuidos y hepatomegalia a la palpación. Los paraclínicos del ingreso evidenciaron acidosis metabólica, hiperlactatemia y biomarcadores cardíacos aumentados. Durante el primer día de estadía, la paciente padeció un paro cardiorrespiratorio posterior al cual, se realizó un ecocardiograma que reveló una cardiomiopatía dilatada (DCM) con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 32% y una insuficiencia mitral leve, así como también signos de hipertensión pulmonar sin trombos. Tres días después, la paciente presentó alteraciones en su estado de conciencia que llevaron a la realización de múltiples pruebas: una punción lumbar y análisis de líquido cefalorraquídeo en normalidad, electroencefalograma con signos de encefalopatía leve, una telemetría que mostró epilepsia frontal izquierda y una resonancia magnética cerebral con leucomalacia periventricular y pequeños restos de hemosiderina hacia la corona radiada. Por consiguiente, se hace sospecha de etiología genética de su condición, por lo que se realizó una secuenciación de exoma completo único que identificó una variante heterocigota missense en el gen RRAGC (NM_022157.3: c.343T>C, p.Trp115Arg).

Botia-Arciniegas V, Prada-Casilimas M, Ramírez-Montaño D, Pachajoa H, Lores-Espinosa J. mTORopatía neonatal asociada a variante en el gen RRAGC: Un caso de cardiomiopatía dilatada sindrómica. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Suppl 2):45-47.



La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

Posteriormente, la paciente logra ser estabilizada y se le da egreso con manejo ambulatorio para su falla cardíaca y epilepsia frontal. La menor reingresa a UCIN a los 3 meses de vida debido a una exacerbación de falla cardíaca, llegando a presentar persistencia de su estado de hiperlactatemia y dos nuevos paros cardiorrespiratorios con un ecocardiograma con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 22%. Posterior a este ingreso, se decide dar seguimiento ambulatorio con medidas de manejo ajustadas a pobre pronóstico. A los 11 meses de vida, la paciente fallece por complicaciones de falla cardíaca avanzada. El gen RRAGC codifica una proteína homónima perteneciente a la familia RAG, unas proteínas de unión al nucleótido de guanina que forman heterodímeros entre RRAGC/RRAGD con RRAGA/RRAGB. Este heterodímero es dependiente a condiciones intracelulares abundantes en aminoácidos, en donde estas GTPasas RAG censan dichos nutrientes, llevando a la activación del heterodímero y posterior reclutamiento de mTORC1 a la superficie lisosomal, donde es activado, desencadenando múltiples funciones fisiológicas como regulación del ciclo epitelial, apoptosis, síntesis proteica, entre otras.² Variantes en el gen RRAGC parecen causar su sobreexpresión, generando una hiperactivación de mTORC1 y causando un fenotipo recientemente denominado como mTORopatía. Mediante una revisión de la literatura se halló que tan solo cuatro casos con una variante del gen RRAGC han sido reportados en la literatura, uno de ellos con la misma variante del caso aquí presentado. Todos los casos presentan clínica consistente en DCM, hiperlactatemia y catarata congénita (u otras alteraciones visuales como microesferofaquia). Los otros casos, a diferencia de este, no presentan epilepsia, aunque si identifican alteraciones estructurales cerebrales como cavum septum pellucidum y paquigiria. Finalmente, todos los infantes fallecieron bajo deterioro cardíaco crónico que se dio antes del año de vida, exceptuando un caso que falleció a los 22 meses.^{3,4} Este fenotipo, al relacionarse con la hiperacti-

vación de mTORC1, permite sugerir que la inhibición de este pudiera ser un blanco terapéutico potencial, dado la disponibilidad de fármacos con este mecanismo de acción. Sin embargo, en un estudio reciente realizado en peces cebra, la inhibición de mTORC1 no resultó en una mejora clínica, mientras la expresión exógena de TEFB, factor de transcripción que regula negativamente a mTORC1, mostró mejoría en la DCM en estos peces, por lo que se requerirán estudios posteriores para establecer este mecanismo como posible opción terapéutica.⁵ Considerando lo discutido, se concluye que el diagnóstico e identificación temprana de la etiología en pacientes pediátricos con cardiomiopatía son cruciales para evaluar las opciones terapéuticas disponibles. Además, en el caso de neonatos que presenten DCM, catarata congénita bilateral, hiperlactatemia y disfunción hepática, es pertinente considerar una variante en el gen RRAGC como una posible etiología genética. Es imperativo continuar investigando las mTORopatías, para mejorar la comprensión de sus bases fisiopatológicas y proponer posibles blancos terapéuticos que puedan mejorar la calidad y la expectativa de vida de los pacientes.

Palabras clave

Cardiomiopatía dilatada, RRAGC, mTORopatía, enfermedad rara, Colombia.

ABSTRACT

Cardiomyopathies in pediatric patients encompass various anomalies of the cardiac muscle. Although their incidence is low, they have a considerable and even devastating impact on the morbidity and mortality of affected pediatric patients. Etiology can be classified as primary (genetic, acquired, or mixed), secondary, or idiopathic. These conditions are characterized by presenting dilated, hypertrophic, restrictive, arrhythmogenic, or unclassified pathophysiologies, that can result in significant progressive cardiac dysfunction and, in some cases, patient death.¹ The case invol-

ves a neonatal female patient, first child of healthy non-consanguineous parents, with no relevant family or personal history until the first month of life, when she presented with cardiogenic shock without cyanosis. She was admitted to a local health center in her hometown, where a chest X-ray revealed an enlarged cardiac silhouette suggestive of cardiomegaly and arterial blood gases showed metabolic acidosis. Based on these findings, the patient was referred to a higher complexity center in the city of Cali, where she was admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). During this initial admission, physical examination revealed bilateral congenital cataracts, slightly diminished heart sounds, and hepatomegaly upon palpation. Initial tests during admission showed metabolic acidosis, hyperlactatemia, and elevated cardiac biomarkers. On the first day of hospitalization, the patient suffered a cardiopulmonary arrest, after which an echocardiogram revealed dilated cardiomyopathy (DCM) with a left ventricular ejection fraction of 32% and mild mitral insufficiency, as well as signs of pulmonary hypertension without thrombi. Three days later, the patient experienced alterations in consciousness prompting multiple investigations: a lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis were normal, an electroencephalogram showed signs of mild encephalopathy, telemetry indicated left frontal epilepsy, and a brain MRI revealed periventricular leukomalacia and small deposits of hemosiderin towards the corona radiata. Consequently, a genetic etiology was suspected, leading to comprehensive whole exome sequencing that identified a heterozygous missense variant in the RRAGC gene (NM_022157.3: c.343T>C, p.Trp115Arg). Subsequently, the patient stabilized and was discharged with outpatient management for heart failure and frontal lobe epilepsy. The patient was readmitted to the NICU at three months of age due to exacerbation of heart failure, with persistent hyperlactatemia and two new cardiopulmonary arrests, with an echocardiogram showing a left ventricular ejection

fraction of 22%. Following this admission, outpatient follow-up was decided with management measures adjusted for a poor prognosis. At eleven months of age, the patient passed away due to complications of advanced heart failure. The RRAGC gene encodes a homonymous protein belonging to the RAG family, guanine nucleotide-binding proteins that form heterodimers between RRAGC/RRAGD and RRAGA/RRAGB. These RAG GTPases are dependent on conditions rich in intracellular amino acids, where they sense these nutrients, leading to heterodimer activation and subsequent recruitment of mTORC1 to the lysosomal surface where it is activated, triggering multiple physiological functions such as cell cycle regulation, apoptosis, protein synthesis, among others.² Variants in the RRAGC gene appear to cause its overexpression, resulting in mTORC1 hyperactivation and contributing to a phenotype recently termed mTORopathy. A literature review found only four cases with a variant of the RRAGC gene have been reported in the literature, one of them with the same variant as the case presented here. All cases presented clinical features consistent with DCM, hyperlactatemia, and congenital cataracts (or other visual alterations such as microspherophakia). Unlike this case, the others did not present epilepsy, although structural brain abnormalities such as cavum septum pellucidum and pachygyria were identified. Ultimately, all infants succumbed to chronic cardiac deterioration before their first year of life, except for one case who passed away at 22 months.^{3,4} This phenotype, associated with mTORC1 hyperactivation, suggests that inhibition of this pathway could be a potential therapeutic target, given the availability of drugs with this mechanism of action. However, a recent study in zebrafish showed that mTORC1 inhibition did not result in clinical improvement, whereas exogenous expression of TEFB, a transcription factor that negatively regulates mTORC1, improved DCM in these fish, suggesting further studies are needed to establish this mechanism as a potential therapeutic

option.⁵ Upon consideration of the facts discussed, it is concluded that the early diagnosis and identification of etiology in pediatric patients with cardiomyopathy are crucial for assessing available therapeutic options. Additionally, in the case of neonates presenting with DCM, bilateral congenital cataracts, hyperlactatemia, and hepatic dysfunction, considering a variant in the RRAGC gene as a possible genetic etiology is imperative. Continued research into mTORopathies is essential to improve understanding of their pathophysiological basis and propose potential therapeutic targets that may enhance patients' quality of life and life expectancy.

Keywords

Dilated cardiomyopathy, RRAGC, mTORopathy, rare disease, Colombia.

REFERENCIAS

1. Yuan SM. Cardiomyopathy in the pediatric patients. *Pediatr Neonatol.* 2018; 59(2):120-8.
2. Gollwitzer P, Grützmacher N, Wilhelm S, Kümmel D, Demetriades C. A Rag GTPase dimer code defines the regulation of mTORC1 by amino acids. *Nat Cell Biol.* 2022; 24(9):1394-406.
3. Long PA, Zimmermann MT, Kim M, Evans JM, Xu X, Olson TM. De novo RRAGC mutation activates mTORC1 signaling in syndromic fetal dilated cardiomyopathy. *Hum Genet.* 2016; 135(8):909-17.
5. Reijnders MRF, Seibt A, Brugger M, Lamers IJC, Ott T, Klaas O, *et al.* De novo missense variants in RRAGC lead to a fatal mTORopathy of early childhood. *Genet Med.* 2023; 25(7):100838.

Ponencias

Desarrollo de centros de terapia genética: implementación de los ensayos clínicos a la práctica médica.

Development of Gene Therapy Centers: Implementation of Clinical Trials in Medical Practice

Carlos Prada^{1,a}

1. Médico, Profeso en Northwestern University
Division Chief, Genetics.
2.

a. Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of
Chicago (Estados Unidos).

CORRESPONDENCIA

Carlos Prada
Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of
Chicago (Estados Unidos).
E-mail: cprada@luriechildrens.org

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe,
de manera directa o indirecta, ningún tipo de
conflicto de intereses que pueda poner en peligro
la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de agosto de 2024.
ACEPTADO: 20 de septiembre 2024.

RESUMEN

Las terapias génicas y celulares han emergido como una estrategia innovadora para el tratamiento de enfermedades monogénicas, oncológicas y otras patologías de alta complejidad. Con un estimado de más de 300 millones de personas afectadas por enfermedades raras en todo el mundo, la necesidad de desarrollar infraestructuras que permitan la implementación eficiente de estos tratamientos es cada vez más evidente.¹ A pesar de los avances científicos, la traducción de los ensayos clínicos a la práctica médica enfrenta múltiples desafíos, incluidos los costos elevados, la escasez de especialistas en genética y la falta de modelos de cobertura sostenibles.² En los últimos años, se ha observado un crecimiento significativo en la aprobación de terapias génicas y celulares por parte de la FDA, con aplicaciones en hematología, oncología, neurología e inmunología, entre otras áreas.³ Sin embargo, la capacidad instalada para el manejo de estas terapias sigue siendo limitada, tanto en países desarrollados como en economías emergentes. En Estados Unidos, la proporción de genetistas clínicos y consejeros genéticos sigue siendo insuficiente para la creciente demanda, una situación aún más crítica en países como Colombia,

donde hay aproximadamente un genetista clínico por cada 625,000 personas. Los Centros de Terapia Genética han surgido como una estrategia para abordar estos desafíos, proporcionando una estructura multidisciplinaria para la administración segura y eficiente de estos tratamientos. Su función es optimizar el acceso, reducir riesgos operacionales y promover la equidad en la distribución de terapias avanzadas. Además, estos centros facilitan la interacción entre pacientes, industria farmacéutica y aseguradoras, garantizando la viabilidad económica y la sostenibilidad del sistema de salud.⁴ En conclusión, la implementación de ensayos clínicos en la práctica médica requiere no solo avances científicos, sino también la consolidación de infraestructuras especializadas y modelos de cobertura accesibles. La creación de Centros de Terapia Genética representa un paso fundamental en esta dirección, asegurando que los beneficios de la terapia génica lleguen de manera equitativa a los pacientes que más lo necesitan.⁵

Palabras clave:

Terapia génica, terapia celular, enfermedades raras, modelos de cobertura, acceso a la salud.

Prada C. Desarrollo de centros de terapia genética: implementación de los ensayos clínicos a la práctica médica. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(Suppl 2):48-49.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

ABSTRACT

Gene and cell therapies have emerged as an innovative strategy for the treatment of monogenic, oncological, and other highly complex diseases. With an estimated 300 million people affected by rare diseases worldwide, the need to develop infrastructure that enables the efficient implementation of these treatments is increasingly evident.¹ Despite scientific advances, the translation of clinical trials into medical practice faces multiple challenges, including high costs, a shortage of genetic specialists, and a lack of sustainable coverage models.² In recent years, there has been significant growth in the FDA approval of gene and cell therapies, with applications in hematology, oncology, neurology, and immunology, among other areas.³ However, the installed capacity for managing these therapies remains limited, both in developed countries and emerging economies. In the United States, the proportion of clinical geneticists and genetic counselors remains insufficient to meet the growing demand, a situation that is even more critical in countries like Colombia, where there is approximately one clinical geneticist for every 625,000 people. Gene Therapy Centers have emerged as a strategy to address these challenges, providing a multidisciplinary structure for the safe and efficient administration of these treatments. Their function is to optimize access, reduce operational risks, and promote equity in the distribution of advanced therapies. Furthermore, these centers facilitate interaction between patients, the pharmaceutical industry, and insurers, ensuring the economic viability and sustainability of the healthcare system.⁴ In conclusion, the implementation of clinical trials in medical practice requires not only scientific advances but also the consolidation of specialized infrastructures and accessible coverage models. The creation of Gene Therapy Centers represents a fundamental step in this direction, ensuring that the benefits of gene therapy reach the patients who need them most equitably.⁵

Keywords:

Gene therapy, cell therapy, rare diseases, healthcare coverage, healthcare access

REFERENCIAS

1. Baynam G, Hartman AL, Letinturier MCV, et al. Global health for rare diseases through primary care. *Lancet Glob Health*. 2024; 12(7):e1192-e1199.
2. Mohan SV, Freedman J. A Review of the Evolving Landscape of Inclusive Research and Improved Clinical Trial Access. *Clin Pharmacol Ther*. 2023; 113(3):518-527.
3. Alexander MS, Robin NH. Riding the gene therapy wave: challenges and opportunities for rare disease patients and clinicians. *Curr Opin Pediatr*. 2024; 36(6):619-623.
4. Bhatia S, Le Cam Y, Carrion J, et al. Strengthening health systems for access to gene therapy in rare genetic disorders. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2024; 32(2):101220.
5. Cornetta K, Bonamino M, Mahlangu J, Mingozzi F, Rangarajan S, Rao J. Gene therapy access: Global challenges, opportunities, and views from Brazil, South Africa, and India. *Mol Ther*. 2022; 30(6):2122-2129.

Normas para los autores

Presentación:

a) El manuscrito debe ser elaborado en el procesador de texto Microsoft Office Word® 2013 para Windows® o Microsoft Office Word® 2011 para Mac®. El archivo debe tener por nombre el título corto del manuscrito. El texto debe ser digitalizado en papel de fondo blanco tamaño ISO A4 (210x297 milímetros-21x29,7 centímetros) con márgenes de 30 milímetros-3,0 centímetros por los cuatro lados. La orientación de la página debe ser vertical.

b) El texto debe ser digitalizado en letra Times New Roman tamaño 12 y estructurado a una sola columna, justificado a izquierda y derecha, con espaciado anterior y posterior cero (0) y con interlineado 1,5 líneas.

c) El interlineado 1,5 líneas debe ser usado en todo el manuscrito, incluidas las páginas del título, resumen, texto, agradecimientos, referencias, tablas y leyendas pie de fotos.

d) Las páginas se deben numerar consecutivamente comenzando por la del título. El número de página se debe ubicar en el ángulo superior derecho de cada página.

e) Cada uno de los componentes o secciones del manuscrito deben empezar en una página aparte.

f) Los títulos de las secciones deben digitarse en letra Times New Roman tamaño 12, en mayúscula sostenida y en negrilla. Para comenzar a escribir el primer párrafo de cada sección se debe dejar un espacio.

g) Cuando se coloque una palabra en inglés o en otro idioma se debe emplear letra Times New Roman tamaño 12 en cursiva. Esta norma aplica para las expresiones en latín *per se*, *et al*, etc.

h) El estilo narrativo o “estilo científico” del manuscrito debe ser en todo caso impersonal y en tiempo pasado.

i) En la redacción del cuerpo del manuscrito, se debe emplear un lenguaje sencillo, estructurado y coherente, libre de ambigüedades que den a interpretaciones erróneas, en donde prime una prosa narrativa científica informativa, persuasiva, racional, objetiva, directa, breve, impersonal y desinteresada. Asimismo se debe emplear un lenguaje libre de jerga lugareña, tecnicismos innecesarios y frases rimbombantes.

j) Las tablas, figuras y anexos citados en el cuerpo del manuscrito deben ser ordenadas al final del manuscrito después de las referencias, cada una en una página diferente.

k) La extensión total del archivo –incluida la página de inicio, el cuerpo del manuscrito, las tablas, las figuras y los anexos– no deberá exceder las 20 páginas.

• Estructura página de autores:

Autores: El nombre de cada uno de los autores (si se tienen dos nombres emplear solo el primero, al igual que los apellidos. En caso de emplear ambos nombres o ambos apellidos separarlos entre ellos con guiones, por ejemplo: José-Fernando Gómez, ó José Gómez-Urrego. Es requisito fundamental de esta revista que por lo menos el autor principal a quien se le dirige la correspondencia cuente con el número de identificación ORCID, el cual consiste en un identificador digital que distingue a un investigador de otros investigadores que quizás cuenten con nombres y apellidos homónimos. Consultar ORCID: <http://orcid.org/>

Debajo del nombre se deben indicar todos los grados académicos que condujeron a título del más bajo al más alto (pregrado, especialización, sub-especialización, maestría, doctorado, postdoctorado). En caso de estudiantes de pregrado se debe colocar el nombre del programa académico. Debajo de los grados académicos se debe indicar la filiación institucional desde la más particular a la más general (departamento, facultad y universidad). Es a esta institución a la que se le atribuye el trabajo. Entre paréntesis al final del nombre de la universidad se debe colocar la ciudad y el país en donde ésta se encuentra. El orden de los autores dependerá de la decisión que de forma conjunta adopten ellos mismos. Todas las personas que figuren como autores deben haber participado en grado suficiente para asumir la responsabilidad pública del contenido del manuscrito. Para concederle a alguien el crédito de autor su contribución en el manuscrito debe ser esencial respecto a la concepción y el diseño del estudio (recogida de los datos, o el análisis y la interpretación de los mismos); a la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte sustancial de su contenido intelectual; y a la aprobación final de la versión que será publicada después de la revisión por pares revisores y/o evaluadores. La participación exclusivamente en la obtención de fondos o en la recogida de datos o la supervisión general del grupo de investigación no justifica la autoría. La revista solicita a los autores que describan la participación de cada uno de ellos en la carta de

envío. El resto de personas que contribuyan con el manuscrito y que no tengan suficientes responsabilidades que justifiquen ir como autores, podrán citarse en la sección de agradecimientos.

Correspondencia: Corresponde a los datos ubicación del autor principal a quien se le dirige la correspondencia y con quien se establece todo el proceso de publicación. Incluye el nombre completo del autor tal cual figura en el apartado de autores, el correo electrónico institucional, y la filiación institucional tal cual figura en el apartado de autores.

Estructura manuscrito:

Para ordenar las diferentes secciones del manuscrito, la revista propone elaborar una página de título, el cuerpo del manuscrito, las referencias, las tablas, las figuras y los anexos.

• Página de título:

La primera página de la página de título contendrá:

El título del artículo (en español y en inglés): Corresponde a la etiqueta que nombre, identifica y determina un artículo. Debe ser atractivo (es lo primero que se lee y tal vez lo último que se lea de un artículo); debe ser exacto (su extensión deberá ser entre 1 y 20 palabras); debe ser preciso (incluir el descriptor en salud –palabra clave– más importante); y debe ser específico (relacionarse directamente con la pregunta de investigación y con el objetivo general del estudio).

Título abreviado o titulillo (en español): De no más de 40 caracteres (incluidos letras y espacios) se emplea como cabezal de las páginas para identificación rápida del artículo. Se recomienda emplear el descriptor en salud –palabra clave– más importante.

• La segunda página de la página de título contendrá:

Resumen: Podrá ser descriptivo de 150 palabras para el caso de los reportes de casos, revisiones de tema y notas de clase, y estructurados de 250 palabras para el caso de los artículos originales de investigación y de las revisiones sistemáticas de la literatura. En ambos tipos de resumen se indicarán los objetivos del estudio, los procedimientos básicos (la selección de la muestra, el diseño metodológico, los métodos de observación, el análisis estadístico), los resultados más destacados (mediante la presentación de datos de forma concreta con su significación estadística –en caso de haberla–), y las principales conclusiones, haciendo énfasis en aquellos aspectos del estudio o de las observaciones que resulten más novedosos o de mayor importancia. En caso del resumen descriptivo, estos aspectos se narran de forma impersonal y en tiempo pasado de forma continua. En caso del resumen estructurado se deben identificar las secciones objetivo, materiales y métodos, re-

sultados y conclusiones, y mantener el estilo gramatical en tercera persona y en tiempo pasado. En ninguno de los dos tipos de resúmenes se harán citaciones a referencias. Un buen resumen señala el objetivo de la investigación, describe la metodología utilizada, sintetiza los resultados y enuncia las conclusiones principales del artículo. En ningún caso un resumen puede contener información o conclusiones que no figuren en el artículo. Después del título, los lectores pasan al resumen, por lo que debe estar escrito de forma clara y sencilla para predisponer favorablemente al lector hacia la lectura completa del manuscrito. Del mismo modo, el resumen debe proveer la información necesaria para que el lector determine si lee o no el artículo de forma completa de acuerdo a sus intereses particulares. Por tanto, se recomienda escribir el resumen una vez finalizada la elaboración del artículo.

Palabras clave: Podrán emplearse de seis a diez palabras clave o descriptores en salud, de las cuales máximo cuatro serán propuestas por el(los) autor(es) de acuerdo a la temática del manuscrito y el resto obtenidas de los encabezados de temas médicos (en inglés Medical Subject Headings –MeSH–). Los términos jerárquicos MeSH son desarrollados por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (en inglés National Library of Medicine –NLM–) y se pueden obtener en inglés y en español. También se pueden consultar los Descriptores en Ciencias de la Salud –DeCS– desarrollados por la Biblioteca Virtual en Salud Bireme en español, inglés y portugués. Consultar MeSH <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>; consultar DeCS: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

• La tercera página de la página de título contendrá:

Abstract: Traducción coherente del resumen en inglés.

Key words: Traducción de los descriptores en salud de acuerdo al MeSH o al DeCS.

• Cuerpo del manuscrito:

Inicia en la cuarta página del manuscrito:

Para estructurar el cuerpo del manuscrito se va a emplear el formato IMRYD (acrónimo de introducción, materiales y métodos, resultados y discusión) características de los artículos originales de investigación biomédica. Adaptaciones de esta estructura se sugieren para los reportes de casos, revisiones sistemáticas de la literatura y revisiones de tema. El formato IMRYD ha sido adoptado por un número cada vez mayor de revistas académicas desde la primera mitad del siglo XX y es considerado como uno de los requisitos uniformes para trabajos presentados a revistas biomédicas del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas. Los cuatro componentes del formato IMRYD que estructuran un manuscrito deben responder las siguientes preguntas

que se plantean respectivamente. Cada sección del cuerpo del manuscrito inicia en una página aparte.

Introducción: ¿Por qué se llevó a cabo el estudio? ¿Cuál fue la pregunta de investigación, la hipótesis puesta a prueba o el propósito de la investigación?

Normalmente se puede estructurar en cinco párrafos en donde el primero introduce al lector al tema tratado, el segundo y el tercero plantean un estado del arte muy conciso, el cuarto la justificación del estudio y el quinto y último el propósito del manuscrito. No obstante el(los) autor(es) podrán elaborar y justificar una introducción más extensa que inclusive cuente con sub-secciones. En esta sección se da inicio a la citación de las referencias bibliográficas estrictamente necesarias. La citación se hará a través de números arábigos consecutivos (1, 2, 3, 4...) de acuerdo al orden de aparición –citación– colocados después de todo signo de puntuación al final de cada oración o párrafo sin ningún tipo de paréntesis, llave o corchete y en supra-índice (.1). Si en un mismo párrafo se citan varias referencias se pondrán de forma consecutiva para el caso de dos (.1,2), para el caso de más de dos se emplea el intervalo (.1-4) y para el caso de varias consecutivas y no consecutivas (.1,2-5,6-10,13). Las referencias pueden ser citadas en la introducción, en los resultados, en la discusión, en las tablas y en las figuras.

Materiales y métodos: ¿Cuándo, dónde y cómo se hizo el estudio? ¿Qué materiales se utilizaron o que se incluyó en los grupos de estudio (los pacientes, etc.)?

Se sugiere que el(los) autor(es) desarrolle(n) la sección de materiales y métodos con sub-secciones para describir el tipo de estudio (diseño metodológico), la muestra (tipo de muestra, criterios de inclusión y exclusión, naturaleza de la selección de la muestra, procedimiento como fueron distribuidos los grupos intervención y control de la muestra), para el caso de humanos datos socio-demográficos como edad, sexo y grupo étnico, para el caso de biomodelos animales datos como edad, talla, peso, sexo y condiciones generales del bioterio (cantidad y tipo de alimento, temperatura, humedad, cantidad de luz), trabajo de campo (protocolos de recolección y registro de la información), observación (protocolos de observación y análisis), análisis estadístico (pruebas estadísticas, nombre y versión del software, justifique el uso de valores p). En esta sección se pueden elaborar y citar tablas y figuras como apoyo para representar materiales y métodos empleados en el estudio: lo que no se debe es citar las tablas y figuras con resultados. Una sub-sección fundamental son las consideraciones éticas, las cuales deberán estar explícitas en la sección de materiales y métodos. Si la muestra fue constituida por seres humanos se hará referencia al riesgo de participación de acuerdo la Resolución 008430 de 4 de Octubre de 1993, a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres huma-

nos de acuerdo a la Declaración de Helsinki y se hará referencia al comité de ética institucional en humanos que avaló el estudio. Copia del aval del comité de ética podrá ser solicitada por el editor para el caso de los artículos originales derivados de investigación; así como copia del consentimiento informado para el caso de los reportes de casos. Si la muestra fue constituida por animales se hará referencia a lo estipulado por la Resolución 008430 de 4 de Octubre de 1993, la Ley 84 de 1989 y a la normatividad particular de cada bioterio. Copia del aval del comité de ética institucional en animales y del bioterio podrá ser solicitada por el editor para el caso de los artículos originales derivados de investigación que experimente con biomodelos animales.

Resultados: ¿Qué respuesta se encontró respecto al problema de investigación? ¿Qué se encontró en el estudio? ¿Era cierta la hipótesis de la prueba?

Los resultados corresponden a lo exclusivamente encontrado en el estudio. Estos resultados se pueden presentar a manera de texto, tablas y figuras. El(los) autor(es) determinarán la mejor forma de presentar los resultados siguiendo una secuencia lógica, en la que no se repitan los resultados descritos a manera de texto con los resultados presentados en las tablas y figuras. En esta sección no se explican, contrastan o justifican los resultados, simplemente se presentan.

Discusión: ¿Qué podría implicar la respuesta y por qué es importante? ¿Cómo encaja con lo que otros investigadores han encontrado? ¿Cuáles son las perspectivas para futuras investigaciones?

En esta sección se contrastan los resultados del estudio con el conocimiento pre-existente reportado en la literatura. Se recomienda exponer los resultados en la misma secuencia lógica de la sección anterior y contrastarlos inmediatamente, para lo cual es completamente deseable desarrollar la discusión por medio de sub-secciones. El(los) autor(es) debe(n) tener cuidado con repetir información dispuesta en las secciones introducción y/o resultados; fundamentalmente se debe explicar en que consisten los resultados a partir de las observaciones realizadas en contraste con otros estudios pertinentes, para determinar el significado de dichos resultados de acuerdo al análisis estadístico, así como sus beneficios y limitaciones para tener en cuenta en estudios futuros, para finalmente llegar a las conclusiones. Si bien IMRYD incluye las conclusiones al final de la discusión, la tendencia de la revistas biomédicas es separarlas en una sección independiente, lo cual se aplica en esta revista.

Conclusiones: Las conclusiones se deben relacionar directamente con los objetivos del estudio, de tal forma que respondan la pregunta de investigación de forma general y específica. Es muy común que el(los) autor(es) sobredimensione(n) las conclusiones, dando como resultado afirmaciones poco fundamentadas y/o

conclusiones insuficientemente avaladas por los resultados. Es totalmente deseable que se propongan nuevas hipótesis (principalmente para el caso de los estudios de tipo descriptivo) y si resulta oportuno, hacer recomendaciones. Algunas revistas desarrollan una sección con el nombre de recomendaciones; en el caso particular de ésta revista, si se van a hacer recomendaciones, deben colocarse al final de la sección de conclusiones.

Agradecimientos: En esta sección se deben incluir todas aquellas personas que han colaborado con el estudio o con la elaboración del manuscrito, pero que no cumplen los criterios de autoría, tales como, ayuda técnica recibida, ayuda en la escritura del manuscrito fundamental en la corrección de estilo, o apoyo general prestado por jefes de departamento, coordinadores de laboratorios y/o directores de grupos de investigación. En todo caso se debe colocar el nombre del colaborador y la descripción de la colaboración específica. También es deseable incluir en los agradecimientos las entidades que financiaron el estudio. Para todo caso, el agradecimiento a colaboradores y/o instituciones, puede ser confirmado por el editor, quien podrá solicitar al(los) autor(es) la información de contacto para corroborar la información y la autorización; esto porque de una u otra forma se puede deducir que las personas citadas en los agradecimientos de alguna manera avalan los datos y las conclusiones del estudio.

Financiamiento: En caso que el estudio del que deriva el manuscrito haya sido financiado por alguna institución, se deberá colocar el nombre de la institución, la naturaleza de la institución (privada o pública), la forma en que fueron adjudicados dichos recursos, bien sea por convocatoria interna, convocatoria externa (nacional o internacional) y/o becas-pasantías, el nombre del programa de la adjudicación de recursos, y el código numérico de identificación de la adjudicación (lo que se reconoce como GRANT). Se debe tener en cuenta que la financiación de un estudio puede generar de una u otra forma conflicto de intereses, lo cual debe ser declarado tal como se ha expuesto con anterioridad.

Referencias: 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 cuerpo del manuscrito, a la vez que constituye una importante fuente de información para el lector. El estilo de citación y el formato de las referencias bibliográficas que emplea esta revista es el denominado Estilo Vancouver, sugerido para las revistas biomédicas por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE). El(los) autor(es) debe(n) enumerar las referencias consecutivamente según el orden en que se mencionen por primera vez en el cuerpo del manuscrito (introducción, materiales y métodos, resultados y discusión) y en las tablas y figuras. Las referencias deben numerarse mediante números arábigos consecutivamente, según el orden en que se mencionen por primera vez en el texto, colocados después de todo

signo de puntuación al final de cada oración o párrafo sin ningún tipo de paréntesis, llave o corchete y en supra-índice. Cuando hay más de una cita, éstas deben separarse mediante comas, pero si fueran correlativas, se menciona la primera y la última separadas por un guion. Cuando en el texto se menciona un autor, el número de la referencia se pone tras el nombre del autor. Si se trata de un trabajo realizado por dos autores se colocan los nombres de ambos autores y el número de referencia. Si hay más de dos autores, se cita el primero de ellos seguido de la abreviatura “*et al*” y el número de referencia. Se incluirán sólo aquellas referencias consultadas personalmente por los autores. Citar trabajos a través de opiniones de terceros, puede suponer que se le atribuyan opiniones inexistentes. También es frecuente que el trabajo esté mal citado y que contribuyamos a perpetuar errores de citación. El editor podrá determinar cuando una referencia citada a partir de terceros puede ser empleada. Los documentos que se citen deben ser actuales. Para esta revista la discusión se debe centrar en trabajos de máximo 10 años de publicación. El editor podrá determinar excepciones de acuerdo a consideraciones especiales sustentadas y justificadas por el(los) autor(es) y ratificadas por los pares revisores y/o evaluadores. Respecto al número de citas que se deben incluir en cada trabajo, se recomienda que los artículos originales derivados de investigación y los reportes de casos incluyan hasta 25 referencias; mientras que las revisiones sistemáticas de la literatura y las revisiones de tema incluyan mínimo 50 referencias. El editor podrá determinar excepciones de acuerdo a consideraciones especiales sustentadas y justificadas por el(los) autor(es). Para evitar errores en la construcción de una referencia bibliográfica en el Estilo Vancouver, se recomienda verificar las referencias con los documentos originales o en PubMed. Una vez finalizada la sección de referencias, el(los) autor(es) debe(n) asegurarse de la correspondencia de las citas en el texto y el número asignado en las referencias. Se recomienda al(los) autor(es) evite citar resúmenes, la citación de una referencia bibliográfica implica la lectura de la totalidad de la misma. Del mismo modo que se debe evitar la citación de referencias bibliográficas en proceso de publicación, para lo cual se debe manifestar entre paréntesis “en prensa” o “en proceso de publicación”, lo cual podrá ser corroborado por el editor y decidir si acepta o no la referencia. Esta revista no aceptará la referencia de comunicaciones personales, salvo que el(los) autor(es) envíen copia del documento adjunto a la carta de envío y justifiquen su citación. El orden de la ficha bibliográfica (referencia) será el recomendado por las Normas Vancouver, para lo cual El(los) autor(es) podrá(n) basarse en los ejemplos que ofrece el Index Médus de la NLM. Allí mismo se pueden consultar las abreviaturas de los títulos de las revistas en el listado de revistas indizadas (List of Journals Indexed in Index Medicus) y el Index Medicus Latino-Americano (IMLA) de Latindex. De igual forma la abreviatura de determinado nombre de revista puede ser consultada en el sitio web de la misma. Consultar Index Medicus: <http://www.nlm.nih.gov/archive/20130415/tsd/serials/lji.html>

El estilo de los Requisitos Uniformes denominado Estilo Vancouver, en gran parte se basa en el estilo normalizado del Instituto Nacional Estadounidense de Estándares (del inglés American National Standards Institute –ANSI–) adoptado por la NLM pasa sus bases de datos. Los Requisitos de Uniformidad Estilo Vancouver contienen 41 ejemplos de diferentes documentos que pueden utilizarse como referencias bibliográficas y la manera como deben ir en la sección referencias. Consultar NIH (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References): http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Tablas: El(los) autor(es) debe(n) adjuntar las tablas al final del manuscrito después de las referencias en una página aparte. Cada tabla se organiza en una página aparte. Las tablas pueden ser citadas en el cuerpo del manuscrito (introducción, materiales y métodos, resultados y/o discusión), sin embargo solo las que presenten resultados deberán ser citadas por primera vez en la sección de resultados. Las tablas se deben numerar con números arábigos consecutivos 1, 2, 3... de acuerdo al número de tablas y al orden de citación, y se les debe asignar un título a cada una de ellas. Las tablas se citan de la siguiente forma (Tabla 1) antes del punto final o punto aparte del párrafo más apropiado para citarlas. En caso de citar varias tablas en una misma cita se hará de la siguiente forma (Tablas 1 y 2) ó (Tablas 1-3). El(los) autor(es) debe(n) asegurarse de que cada tabla se halle citada en el texto. Las tablas deben ser diseñadas directamente en el mismo procesador de texto en el que se ha desarrollado todo el manuscrito (Microsoft Office Word® 2013 para Windows® o Microsoft Office Word® 2011 para Mac®). No se aceptan tablas exportadas en formatos de imagen desde los diferentes programas estadísticos. Se deben insertar las filas y las columnas necesarias. En la primera fila agrupando todas las celdas de las columnas se debe colocar el número de la tabla (Tabla 1) y su título respectivo. En la segunda fila se deben colocar los encabezamientos de las columnas. De la tercera fila en adelante –las que sean necesarias– se colocaran los datos. En la última fila –en caso de ser necesario– se pueden colocar explicaciones adicionales o abreviaturas no usuales empleadas en cada tabla, a manera de llamadas para notas al pie, utilizando asteriscos (*, ** y ***). En caso de más de tres notas al pie se pueden utilizar números arábigos consecutivos (1, 2, 3, 4...). Para el diseño de la tabla se debe emplear el formato tabla con cuadrícula. No se deben hacer rellenos a las celdas. No se debe cambiar el tipo y el tamaño de la letra. El interlineado se debe mantener en 1,5 líneas. Si en la tabla se incluyen datos de otras publicaciones se debe colocar la referencia Estilo Vancouver de acuerdo al número consecutivo que va hasta el momento de citar la tabla en caso que la referencia se cite por primera vez, de allí la numeración continuará después de la tabla. Si la referencia se ha citado con anterioridad se coloca el mismo número de citación. Si la tabla es muy extensa e implica una dificultad en el diseño de la

revista, el editor podrá sugerir al(los) autor(es) que la citen como anexo para colocarla al final del manuscrito. El número máximo de tablas y de figuras será de seis. Será El(los) autor(es) el(los) que defina(n) cómo distribuir el número de tablas y de figuras.

Figuras: El(los) autor(es) debe(n) adjuntar las figuras al final del manuscrito después de las tablas en una página aparte. Cada figura se organiza en una página aparte. Las figuras pueden ser citadas en el cuerpo del manuscrito (introducción, materiales y métodos, resultados y/o discusión), sin embargo solo las que presenten resultados deberán ser citadas por primera vez en la sección de resultados. Las figuras se deben numerar con números arábigos consecutivos 1, 2, 3... de acuerdo al número de tablas y al orden de citación, y se les debe asignar un título a cada una de ellas. Las figuras se citan de la siguiente forma (Figura 1) antes del punto final o punto aparte del párrafo más apropiado para citarlas. En caso de citar varias tablas en una misma cita se hará de la siguiente forma (Figuras 1 y 2) ó (Figuras 1-3). El(los) autor(es) debe(n) asegurarse de que cada figura se halle citada en el texto. Debajo de cada figura debe ir un pie de foto en el que se ponga el número de la figura (Figura 1) y una breve explicación de lo que se muestra en la figura. No se debe cambiar el tipo y el tamaño de la letra. El interlineado se debe mantener en 1,5 líneas. Si las figuras corresponden a fotografías, estas deben ser de una resolución mayor a 300 DPI, en formatos de imagen PNG o TIF (nunca JPG) y no deben ser modificadas o recortadas, es decir, a la revista deben enviarse las figuras originales insertadas directamente en el documento del manuscrito. En caso que el editor estime conveniente, solicitará las fotografías originales al(los) autor(es). En caso de emplearse figuras correspondientes a fotografías de seres humanos, éstas no deben ser identificables y su uso debe estar autorizado por el consentimiento informado. Del mismo modo, en caso de utilizar una figura modificada a partir de la figura de otro autor se deberá citar la referencia bibliográfica en el pie de foto. Si se va a utilizar la misma figura sin ningún tipo de modificación, el editor solicitará el permiso del correspondiente autor para reproducir la figura. La única excepción se da en las imágenes de dominio público. Si las figuras corresponden a gráficos estadísticos elaborados con herramientas tipo Microsoft Office Power Point® 2013 para Windows® o Microsoft Office Power Point® 2011 para Mac®, o tipo Microsoft Office Excel® 2013 para Windows® o Microsoft Office Excel® 2011 para Mac®, deberán importarse directamente en el documento del manuscrito. Solo se aceptarán gráficos de otro software estadístico cuando estos no puedan elaborarse en los procesadores mencionados y deberán ser insertados como una fotografía, al mismo tiempo que deben cumplir con los mismos requisitos.

• Otras consideraciones a tener en cuenta:

Unidades de medida: Las medidas de longitud, talla, peso y volumen se deben expresar en unidades métricas (metro, kilogramo,

litro) o sus múltiples decimales. Las temperaturas se deben expresar en grados Celsius (centígrados) y las presiones arteriales en milímetros de mercurio. Todos los valores de parámetros hematológicos y bioquímicos se presentarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI). No obstante, el editor podrán solicitar que, antes de publicar el manuscrito y en determinado caso, el(los) autor(es) añada(n) unidades alternativas o distintas de las del SI. Para el caso de las nomenclaturas de genes, nombres de especies biológicas y notaciones específicas se utilizarán las universalmente aceptada por las diferentes organizaciones internacionales.

Abreviaturas y símbolos: Se deben utilizar únicamente abreviaturas normalizadas. Se deben evitar las abreviaturas en el título, en el resumen y en las palabras clave. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta debe ir precedida del término completo –por ejemplo: PCR (polymerase chain reaction) –, salvo si se trata de una unidad de medida común. De allí en adelante se podrá utilizar la abreviatura. Si las abreviaturas son en inglés, deberá colocarse el término completo en inglés. Lo propio si la abreviatura es en español.

Correcciones, retracciones o notas explicativas sobre los resultados de la investigación: En principio, el editor asume que los trabajos que envían los autores se basan en estudios honestos basados desde todo punto de vista en buenas prácticas de investigación. Sin embargo, el mismo editor o los pares revisores y/o evaluadores pueden detectar dos tipos de conflictos muy comunes: los errores involuntarios producto, por ejemplo, de una búsqueda insuficiente de fuentes de información primaria por limitaciones en el acceso a bases de datos que pueden ser fácilmente corregibles por los autores; y el fraude científico ante la detección plagio, auto-plagio y/ conflictos de interés comerciales asociado

a malas prácticas de investigación, lo cual ocasiona al rechazo absoluto del manuscrito.

Confidencialidad: La revista manifiesta que todo el proceso de recepción, revisión y/o evaluación, edición y publicación se lleva a cabo con el debido respeto a la confidencialidad de los autores. Al ser una revista con sistema de revisión por pares expertos (peer-review), se garantiza que los revisores no van a conocer la identidad de los autores así como los autores no van a conocer la identidad de los revisores, con el propósito de evitar conflictos de intereses. Por tanto el editor y el comité editorial no divulgarán ninguna información acerca de la recepción, contenido, situación del proceso de evaluación, críticas de los revisores, o decisión final sobre el manuscrito a ninguna persona, excepto a los mismos autores y revisores del mismo. Del mismo modo, los manuscritos recibidos para revisión y/o evaluación por pares, serán manejados conforme los derechos de los autores y las buenas prácticas editoriales de las revistas biomédicas, de tal forma que en todo momento se velará por la confidencialidad de la información salvaguardando la divulgación y la revelación de la misma contenida en los manuscritos hasta el momento de su publicación oficial en el OJS. El editor, el comité editorial y los pares revisores y/o evaluadores dejan claro que los manuscritos sometidos a revisión y/o evaluación son documentos privados y propiedad de los autores. Por tanto, El editor, el comité editorial y los pares revisores y/o evaluadores respetarán los derechos de los autores no discutiendo en público el trabajo de los autores o utilizando las ideas contenidas en el manuscrito, antes de que el mismo haya sido publicado. El revisor y/o evaluador no debe realizar copias del manuscrito para su archivo propio y no ha de intercambiarlo con otras personas, excepto con la autorización del editor.



Salutem Scientia Spiritus

**Revista de divulgación científica de la Facultad
de Ciencias de la Salud de la Pontificia
Universidad Javeriana Cali**

ISSN: 463-1426 (En Línea)