

# 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:

### VII Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos

Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia), Febrero del 2017

### VIII Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos

Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia), Febrero del 2018

### IX Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos

Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia), Febrero del 2019

#### EDITORIAL

- 11 Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos  
Paula Hurtado-Villa, Editora invitada

#### PONENCIAS VII Simposio

- 12 Módulo defectos congénitos  
20 Módulo enfermedades raras  
26 Módulo genética del cáncer

#### PONENCIAS VIII Simposio

- 39 Módulo enfermedades perinatales y defectos congénitos  
45 Módulo presente y futuro del laboratorio en genética  
47 Módulo de retos en oncogenética

#### PONENCIAS IX Simposio

- 51 Módulo de rutas de atención de pacientes con enfermedades raras y defectos congénitos  
57 Módulo de cardiopatías congénitas  
63 Módulo de enfoque de los errores innatos del metabolismo en enfermedades pediátricas  
71 Módulo de la nutrición a los genes

#### ANEXOS

- 73 Normas para los autores.

**DIRECTIVAS DE LA  
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA CALI**

LUIS FELIPE GÓMEZ S.J.  
Rector de la Universidad

INGRID SCHULER GARCÍA  
Vicerrectora Académico

CARLOS RODRIGO MONTEHERMOSO  
Vicerrector Administrativo

LIBARDO VALDERRAMA S.J.  
Vicerrector del Medio Universitario

PEDRO JOSÉ VILLAMIZAR BELTRÁN  
Decano Facultad de Ciencias de la Salud

DIANA PATRICIA HENAO  
Directora Carrera de Medicina

MARÍA PATRICIA LÓPEZ  
Directora Carrera de Nutrición y Dietética

VICKY ESTRADA  
Directora Maestría en Salud Pública

PILAR ECHEVERRY  
Directora Especialización en Oftalmología

CARLOS VARGAS  
Director Especialización en Medicina de Urgencias

STELLA URDINOLA  
Director Especialización en Medicina Familiar

ANA INÉS RICAURTE  
Directora Especialización en Medicina Forense

HELBERG ASECIO  
Director Departamento de Ciencias Básicas de la Salud

MARCELA ARRIVILLAGA  
Directora Departamento de Salud Pública

LAURA JARAMILLO  
Directora Departamento de Clínicas Médicas

JUAN CARLOS ARIAS  
Director Departamento Materno infantil

OSCAR DARÍO CAÑAS  
Director Departamento de Clínicas Quirúrgicas

MARÍA DEL PILAR ZEA  
Departamento de Alimentación y Nutrición

**CONSEJO EDITORIAL**

PEDRO JOSÉ VILLAMIZAR BELTRÁN  
Director

FREDDY MORENO  
Editor

**COMITÉ EDITORIAL**

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

**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](mailto:salutemscientiaspiritus@javerianacali.edu.co)

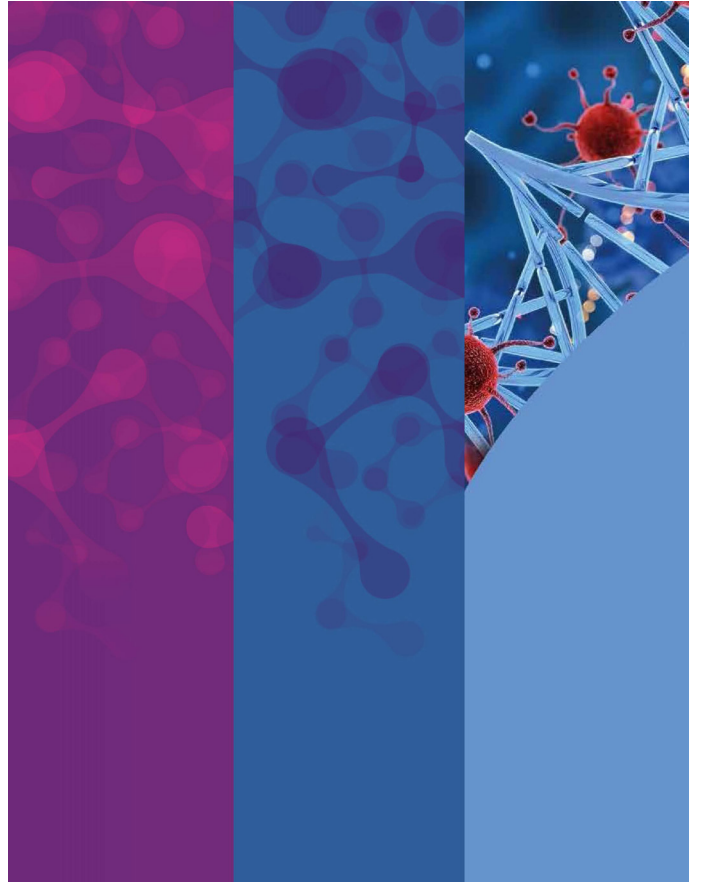
La Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS con ISSN: 2463-1426 (En Línea), es la tribuna oficial de divulgación del conocimiento originado al interior de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana 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**  
salutemscientiaespiritus@javerianacali.edu.co

Freddy Moreno, Editor  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Pontificia Universidad Javeriana (Cali, Colombia)



#### **NUESTRA PORTADA:**

Segmentos de los afiches promocionales, de izquierda a derecha, del VII Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos celebrado en febrero de 2017 en la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia); del VIII Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos realizado en febrero del 2018 en la Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia); y del IX Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos llevado a cabo en febrero de 2019 en la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

Laboratorio Audiovisual Unoraya. <http://unoraya.com/>

# **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 05 | Suplemento 01 | Enero-Junio 2019

## **CONTENIDO**

### **EDITORIAL**

- 10 Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos**  
*Symposium Diseases Associated with Genetic Processes*  
Paula Hurtado-Villa, Editora invitada

### **PONENCIAS VII Simposio**

- 12 Módulo defectos congénitos**  
*Congenital defects module*
- 20 Módulo enfermedades raras**  
*Rare diseases module*
- 26 Módulo genética del cáncer**  
*Cancer genetic module*

### **PONENCIAS VIII Simposio**

- 39 Módulo enfermedades perinatales y defectos congénitos**  
*Perinatal diseases and congenital defects module*
- 45 Módulo presente y futuro del laboratorio en genética**  
*Present and future module of the laboratory in genetics*
- 47 Módulo retos en oncogenética**  
*Challenges in oncogenetics*

### **PONENCIAS IX Simposio**

- 51 Módulo de rutas de atención de pacientes con enfermedades raras y defectos congénitos**  
*Care routes for patients with rare diseases and congenital defects module*
- 57 Módulo de cardiopatías congénitas**  
*Congenital heart disease module*
- 63 Módulo de enfoque de los errores innatos del metabolismo en enfermedades pediátricas**  
*EIM approach in pediatric diseases module*
- 71 Módulo de la nutrición a los genes**  
*From nutrition to genes module*

### **ANEXOS**

- 73 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 limitaran 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

# Simposio Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos

## Symposium Diseases Associated with Genetic Processes

El Simposio de Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos, es un evento académico que se realiza gracias al esfuerzo de un grupo de Profesores de la Pontificia Universidad Javeriana Colombia (Dpto. de Ciencias básicas de la Salud de Javeriana Cali e Instituto de Genética Humana de Javeriana Bogotá), para favorecer la divulgación y actualización de información de carácter científico en el medio académico, clínico y social. Durante estas tres versiones del mismo, hemos podido intercambiar y aprender sobre diversos tópicos relacionados con los Defectos Congénitos y las Enfermedades Raras, en los diferentes Cursos Pre- Simposio y módulos que se han llevado a cabo.

Año tras año, el evento reúne expertos, pacientes, familias y estudiantes, en torno a temas de actualidad relacionados con el diagnóstico y manejo de los defectos congénitos y las enfermedades raras y su relación con nuestro sistema de salud.

Es de resaltar que, en el Simposio del 2017, contamos adicionalmente, con tres módulos interactivos sobre genética básica y el funcionamiento del DNA, simulación de síntomas de Autismo, entendiendo la discapacidad y prevención de defectos de tubo neural y ácido fólico; donde invitados de colegios, asistentes al evento y la comunidad javeriana tuvo la oportunidad de conocer procesos genéticos y experimentar lo que pueden sentir personas en situación de discapacidad.

Para el evento siempre ha sido muy importante reflejar en su programa académico, la integración de los conocimientos de las ciencias básicas y clínicas, contar con la presencia de Conferencistas y Asistentes con diferente formación y de diferentes lugares de la región y el país, e involucrar a la comunidad en general. Hemos contado con autoridades como la Dra. Martha Ospina, directora del Instituto Nacional de Salud y la Dra. Salimah Walani, directora de los programas de Salud Global de la Fundación March of Dimes, entre otros. El Centro Médico Imbanaco ha sido un gran aliado en este evento académico. Queremos agradecer a todas las personas que lo han hecho posible, así como a los asistentes que año a año nos impulsan a continuar trabajando en pro de los Pacientes y Familias con Defectos Congénitos y Enfermedades Raras, para brindarles un mejor diagnóstico, pronóstico y calidad de vida, trabajando articuladamente desde la Academia, la Clínica, el Sector público y privado.

Con mucha satisfacción me permito presentar este suplemento de la Revista *Salutem Scientia Spiritus* de la Pontificia Universidad Javeriana Cali que reúne las memorias de los tres últimos eventos: VII, VIII y IX Simposio de Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos.

**Paula Hurtado-Villa**  
Directora del evento  
Editora invitada  
Santiago de Cali, Junio 2019

# Palabras de clausura del VIII simposio de enfermedades asociadas a procesos genéticos - febrero 2018

## Closing remarks of the VIII symposium on diseases associated with genetic processes - February 2018

En el preámbulo del día internacional de las enfermedades raras y del día mundial de los defectos congénitos, a conmemorarse el 28 de febrero y 3 marzo, respectivamente, hoy 17 de febrero culminamos el VIII Simposio de Enfermedades Asociadas a Procesos Genéticos. Evento que contó con la presencia de diferentes conferencistas y ponentes nacionales e internacionales, que desde su campo de experticia nos han permitido dilucidar el estado actual del conocimiento respecto a las infecciones perinatales por zika y citomegalovirus, y su asociación con el desarrollo de defectos congénitos; nos permitieron reconocer el presente y futuro del laboratorio de genética y los grandes retos que tenemos respecto a la integración de las ciencias básicas y clínicas, para el eficaz y efectivo diagnóstico, pronóstico y tratamiento de enfermedades asociadas a procesos genéticos.

El simposio también nos permitió conocer una exploración diferente de la enfermedad, desde lo artístico y lo gráfico en la búsqueda de sensibilización frente a diferentes situaciones patológicas. Resaltando aquí la importancia de este tipo de eventos donde además de mostrar modelos patogénicos, también permite brindar una mirada más holística del proceso de enfermedad, con atención central no solo en el paciente sino también en su familia, para la construcción de valores de actitud que nos permitan ver más allá de la enfermedad y empezar a reevaluar a la persona como tal. También nos permitió identificar los diferentes retos que existen desde la oncogenética para el diagnóstico de pacientes con diferentes tipos de cáncer hereditarios o esporádicos, así como la identificación de biomarcadores tempranos de cáncer en poblaciones con mayor riesgo como estrategia de prevención de cáncer ocupacional.

Claramente se cumplieron los objetivos propuestos, así como las metas que nos fijamos cuando iniciamos el simposio hace unos años atrás en Javeriana Cali, al ser este evento una extensión de las actividades formativas planteadas en la asignatura “La Célula”, en la cual los estudiantes de primer semestre de medicina tenían la oportunidad de enfrentarse tímidamente a diferentes procesos de enfermedad desde las ciencias básicas a nivel molecular, celular y genético. Y hoy me llena de orgullo ver como nuestros estudiantes crecieron y, con empoderamiento, fueron capaces de presentar con gran entusiasmo sus temáticas de interés y dar sus “pinitos” en el campo de la investigación básico-clínica desde los semilleros en investigación.

Finalmente, agradezco al doctor Ignacio Zarante, a la doctora Paula Margarita Hurtado y a su grupo de trabajo, por todos sus esfuerzos para llevar a cabo este simposio, este año aquí en Bogotá. Y aprovecho para invitarlos al noveno simposio que se llevará a cabo el próximo año en la Javeriana Cali.

**Elizabeth Londoño-Velasco**

Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
Santiago de Cali, Junio 2019

# Revisión narrativa de la literatura sobre la mortalidad asociada a corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas a nivel americano y colombiano

## Mortality associated with congenital heart disease surgical correction

Nicole Erazo<sup>1,a</sup>, Samuel Martínez<sup>1,a</sup>, Stefano Tassinari<sup>1,a</sup>, Camila Pinzón<sup>1,a</sup>, Ignacio Zarante<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de Medicina.  
2. Médico, Especialista en Genética, Magíster en Ciencias Biológicas, Doctor en Ciencias Biológicas, Profesor Departamento de Ciencias Fisiológicas.

a. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Nicole Erazo  
Pontificia Universidad Javeriana Bogotá  
E-mail: [nicoleerazo94@gmail.com](mailto:nicoleerazo94@gmail.com)

### 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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

Las cardiopatías congénitas (CC) corresponden a 2/3 de las anomalías congénitas siendo las más prevalentes dentro de este grupo, de 130 millones de nacimientos anuales a nivel mundial, 4 millones de muertes son debidos a dicha condición. En Colombia corresponden al segundo lugar de las causas de muertes pediátricas en menores de un año y el tercero en menores de cinco años. De los individuos con alguna cardiopatía congénita 2/3 requieren intervención quirúrgica, sin embargo en nuestro país de los 150, sólo 52 por 1,000,000 de habitantes son sometidos a ella. En cuanto a la prevalencia de CC a nivel mundial es de 9 por 1.000 nacidos vivos, a nivel latinoamericano de 3,53 teniendo una amplia heterogeneidad en los diferentes países, y a nivel colombiano es de 1.51 por 1.000 nacimientos.

En cuanto a la corrección quirúrgica de CC, existen tres escalas validadas de estratificación de riesgo en corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas; la escala de RACHS creada en el 2002, Aristóteles en el 2004 y STAT del 2010. La primera es una escala de riesgo que evalúa el riesgo relacionado con el tipo de intervención, mientras que las últimas dos

tienen en cuenta factores individuales del paciente que afectan su pronóstico pre y post quirúrgico, haciéndolas más exactas. En cuanto a la mortalidad específica en diferentes países, se ha encontrado que la escala de medición preferida en los estudios es la de RACHS en donde se agrupan las cirugías en una escala de I-VI de menor a mayor complejidad. La mortalidad en Estados Unidos va de 0.4% en el grupo I a 19.4% en el grupo IV, mientras que en Colombia es de 0.66% (I) a 33.86% (IV); de igual manera al comparar la mortalidad a nivel latinoamericano (Brasil y Uruguay) se encuentra que en tres de los cuatro grupos evaluados Colombia tiene la mayor tasa de mortalidad.

De igual manera en diferentes estudios se han encontrado factores asociados a mayor mortalidad como desenlace quirúrgico, entre ellos una edad de operación menor a 30 días, la presencia de una anomalía estructural mayor adicional a la cardiopatía, bajo peso al nacer, desnutrición, el diagnóstico de una cardiopatía compleja de manera tardía y prematuridad. Teniendo en cuenta el impacto que las CC tienen a nivel nacional en cuanto a pronóstico, calidad de vida y mortalidad, es esencial un diagnóstico temprano y oportuno para poder proporcionar un tratamiento adecuado.

Erazo N, Martínez S, Tassinari S, Pinzón C, Zarante I. Revisión narrativa de la literatura sobre la mortalidad asociada a corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas a nivel americano y colombiano. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):12-3.



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.

do en estos pacientes; teniendo en cuenta que en nuestro país hay múltiples barreras para acceder a un tratamiento quirúrgico en estos pacientes, desde las de acceso a atención en salud hasta la falta de autorización de los procedimientos por parte de las entidades prestadoras de salud.

**Palabras clave:**

Cardiopatía congénita, cirugía cardiovascular, cirugía pediátrica, mortalidad, riesgo ajustado.

**ABSTRACT**

Congenital heart defects (CHD) correspond to 2/3 of the congenital anomalies, being the most prevalent within this group; of 130 million annual births worldwide, 4 million deaths are due to this condition. In Colombia, they account for the second largest cause of pediatric deaths in children under one year of age, and the third cause in children under five years of age. Of the individuals with congenital heart disease 2/3 require surgical intervention, however in our country of the 150 who require it, only 52 per 1,000,000 inhabitants are subjected to them. Regarding the prevalence of CHDs, it affects 9 per 1,000 live births worldwide, 3.53 in Latin America and 1.51 per 1,000 births in Colombia.

Respecting the surgical correction of CHDs, there are three validated risk stratification scales for surgical correction of congenital heart defects: the RACHS scale created in 2002, Aristotle in 2004 and STAT in 2010. The first is a risk scale that evaluates mortality associated with the type of intervention, while the latter two considers individual patient factors that affect its pre and post-surgical prognosis, making them more individualized and accurate. Regarding the specific mortality in different countries, it has been found that the preferred scale in studies is that of RACHS where the surgeries are grouped on an I-VI scale ranging from lesser to greater complexity. Mortality in the United States ranges from 0.4% in group I to 19.4% in group IV, while in Colombia it is

0.66% (I) to 33.86% (IV); likewise, when comparing mortality at the Latin American level (Brazil and Uruguay), it is found that in three of the four groups evaluated Colombia has the highest mortality rate.

Several studies have evidenced that certain factors associate with greater mortality as surgical outcome in these groups of patients, including an age of intervention of less than 30 days, the presence of a major structural anomaly other than the CHD, low birth weight, malnutrition, late diagnosis of severe CHD and prematurity. Considering the impact that CHD have at national level in terms of prognosis, quality of life and mortality, an early diagnosis is essential to be able to provide adequate treatment in these patients. Nonetheless, there are specific considerations to be taken into account, mainly the multiple barriers which impede access to surgical treatment, ranging from access to basic health care to the lack of authorization of procedures by healthcare providers.

**Keywords:**

Congenital heart disease, cardiac surgical procedure, mortality, pediatric surgery, risk adjustment.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Calderón J, Ramírez S, Cervantes J. Métodos de estratificación de riesgo en la cirugía de cardiopatías congénitas. Archivos de Cardiología de Mexico. 2018; 78(1):60-67.
2. Van der Linde D, Konings EEM, Slager M, Witsenburg M, Helbing W, Takkenberg JJM, Roos JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2011; 58(21):2241-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
3. Kogon B, Oster M. Assessing surgical risk for adults with congenital heart disease: Are pediatric scoring systems appropriate? The Journal of Thoracic and Car-

diovascular Surgery. 2014; 147(2):666-671. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.053

4. Vélez JF, Sandoval N, Cadavid E, Zapata J. Estudio cooperativo de la mortalidad operatoria en la corrección de cardiopatías congénitas en Colombia. Revista Colombiana de Cardiología. 2015; 11(8).

5. Lombide I, Aguirrezábal X, Silva M. Mortalidad quirúrgica de la corrección de cardiopatías congénitas. Fondo Nacional de Recursos; 2008.

## Módulo defectos congénitos

# Genética involucrada en la enfermedad inflamatoria intestinal. Genes obtenidos a partir de GWAS realizados en diferentes países

## Genetics involved in inflammatory bowel disease. Genes obtained from GWAS made in different countries.

Sergio-Andrés Aldana-Mancera<sup>1,a</sup>, Ignacio Zarante<sup>2,a</sup>, Albis-Cecilia Hani-Amador<sup>1,b</sup>

1. Estudiante de Medicina.
2. Médico, Especialista en Genética, Magíster en Ciencias Biológicas, Doctor en Ciencias Biológicas, Profesor Departamento de Ciencias Fisiológicas.
3. Médica, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva.

- a. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).
- b. Hospital Universitario San Ignacio

### CORRESPONDENCIA

Sergio-Andrés Aldana-Mancera  
Pontificia Universidad Javeriana Bogotá  
E-mail: [aldana-s@javeriana.edu.co](mailto:aldana-s@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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad multifactorial cada vez más común tanto en países desarrollados como en países en vía de desarrollo como Colombia. Consta básicamente de tres subtipos que son: Enfermedad de Crohn (EC), Colitis Ulcerativa (CU) y Colitis indeterminada, esta última cuando no se puede diferenciar la enfermedad entre los subtipos anteriores.

La EII consta de varios componentes para su establecimiento, parte de una predisposición genética la cual requiere de un desencadenante ambiental para que se presente la enfermedad, siendo la principal característica que explica su fisiopatología la respuesta inflamatoria desmedida contra algún patógeno intestinal. Con el paso del tiempo la literatura ha aumentado el número de reportes y el número de loci asociados con la enfermedad, así como su caracterización específica y detallada dentro de la fisiopatología y su asociación con desenlaces de la enfermedad. La enfermedad es de carácter hereditario, se sabe que un 15% de personas que la padecen tiene un familiar de primer grado con la enfermedad y resalta presencia en un 85% de personas sin antecedente familiar que

la padecen, esto tiene que ver con la gran cantidad de genes descritos como involucrados en algún componente específico de la fisiopatología. También es importante resaltar la concordancia que se encuentra en gemelos monocigotos principalmente para presentar enfermedad de Crohn. Ampliando lo dicho sobre los loci obtenidos a partir de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés), se han podido clasificar: asociados a microbiota intestinal, a respuesta inmune desregulada o a epitelio intestinal como tal.

De los genes ya descritos sobresale principalmente el gen NOD2/CARD15, gen asociado con reconocimiento de patógenos y reclutamiento de caspasas el cual se expresa en células de Paneth, células involucradas con respuesta antimicrobiana. De este gen se ha podido decir que se encuentra estrechamente correlacionado con la EC, pudiéndose determinar que por ejemplo la mutación homocigota del mismo nos aumenta en un 20 a 40% las posibilidades de presentar esta enfermedad y adicionalmente el comportamiento que esta tendrá, es decir, el aumento de la probabilidad de presentar complicaciones como estenosis y muy posiblemente, mayor necesidad de tratamiento quirúrgico.

Aldana-Mancera SA, Zarante I, Hani-Amador AC. Genética involucrada en la enfermedad inflamatoria intestinal. Genes obtenidos a partir de GWAS realizados en diferentes países. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):14-5.



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.

Otros genes descritos son por ejemplo el ATG16L, gen asociado con la autofagia, proceso vital para la homeostasia celular y la destrucción de patógenos intracelulares; el gen de la IL23, asociado con la estimulación de Linfocitos T Helper 16 los cuales secretan IL22, interleucina cuyos niveles se han podido asociar con la intensidad de la enfermedad.

**Palabras clave:**

Loci, Chron, Colitis, HLA, NOD2.

**ABSTRACT**

The Inflammatory bowel disease (IBD) is a multifactorial disease that is increasingly common not only in developed but also in developing countries like Colombia. It basically consists in three subtypes that are: Crohn's disease (EC), Ulcerative Colitis (CU) and undetermined colitis, that is when the disease cannot be differentiated between the previous subtypes.

IBD consists of several components for its establishment, it starts from a genetic predisposition that requires an environmental trigger to present the disease, and the main feature that explains its pathophysiology is the excessive inflammatory response against any intestinal pathogen. Over the time, more and more literature has been reported, not only about the number of loci associated with the disease but also its specific and detailed characterization related to the pathophysiology and its association with the disease's outcomes. It is an hereditary disease, where it is known that 15% of people who have it have a first degree relative with the disease and that another 85% of people without a family history can suffer it because of the large number of genes described as involved in an specific component of their pathophysiology. The other fact we already know is the concordance found in monozygotic twins mainly for presenting Crohn's disease. Extending what has been said about the loci obtained from the studies of complete genome association (GWAS), they have been subdivided in whether they

are associated to intestinal microbiota, to the deregulated immune response or to intestinal epithelium.

From the already described genes, the NOD2 / CARD15 gene, which is associated with pathogen recognition and caspase recruitment, is mainly expressed in different kind of cells as Paneth cells which are involved in the antimicrobial response. About this gene it has been possible to say that it is closely correlated with the EC, being able to determine that, for example an homozygous mutation increases in 20 to 40% the possibilities of presenting this disease and additionally, the behavior that this will have, and it's the increased likelihood of presenting complications such as stenosis and correlated with that, the greater need for surgery as treatment.

Other genes described are, for example, ATG16L, a gene associated with autophagy, a physiologic process for cell hemostasis and destruction of intracellular pathogens, the IL23 gene, associated with stimulation of helper T lymphocytes 16 which secrete IL22, whose levels have been associated with the intensity of the disease.

**Keywords:**

Loci, Chron, Colitis, HLA, NOD2.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Cho J, Brant S. Recent Insights Into the Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2011; 140(6):1704-12. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.046
2. Liu J, Van-Sommeren S, Huang H, Ng S, Alberts R, Takahashi A, *et al*. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015; 47(9):979-986. DOI: 10.1038/ng.3359
3. Fielding JF. The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn's disease patients. *J Clin*

*Gastroenterol*. 1986 Dec;8(6):655-7.

4. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein C, Brant S, *et al*. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19 Suppl A:5A-36A. DOI: 10.1155/2005/269076

5. Orholm M. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991; 324(2):84-8. DOI: 10.1056/NEJM199101103240203

## Módulo defectos congénitos

# Descripción clínica y epidemiológica de las hendiduras orofaciales en Bogotá y Cali, Colombia, 2001-2015, estudio de casos y controles.

## Clinical and epidemiological description of orofacial clefts in Bogotá and Cali, Colombia, 2001-2015, case-control study.

Karen Sarmiento<sup>1,a</sup>, V. García<sup>2,a</sup>, S. Páez<sup>2,a</sup>, S. Valencia<sup>3,b</sup>, G. Gracia<sup>3,b</sup>, Paula Hurtado-Villa<sup>4,c</sup>, Ignacio Zarante<sup>5,a</sup>

1. Médica, Zootecnista, Magíster en Toxicología, Profesora Departamento de Ciencias Fisiológicas.
2. Estudiante de Medicina.
3. Médica.
4. Médica, Especialista en Genética Médica, Especialista en Bioética, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
5. Médico, Especialista en Genética, Magíster en Ciencias Biológicas, Doctor en Ciencias Biológicas, Profesor Departamento de Ciencias Fisiológicas.

- a. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).
- b. Secretaría de Salud de Bogotá (Colombia).
- c. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Karen Sarmiento  
Pontificia Universidad Javeriana Bogotá  
E-mail: [ksarmiento@javeriana.edu.co](mailto:ksarmiento@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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

La Hendidura Orofacial (HOF) es la anomalía craneofacial congénita más común, a nivel mundial la prevalencia es 2/1000, en Colombia es 1/700. Nuestro objetivo fue describir la presentación clínica de los casos de paladar hendido y labio fisurado, durante 2001-2015 en Bogotá y Cali, Colombia. La información se obtuvo del Programa de Vigilancia y Seguimiento de Anomalías Congénitas de Bogotá y Cali, utilizando el diseño de casos y controles del ECLAMC, se describió la prevalencia según el grupo en aislado, polimalformado y sindrómico y se analizó la edad materna, gravidez, sexo, peso, talla y edad gestacional al nacimiento. La proporción de casos y controles fue de 1:4 respectivamente. Los datos se analizaron en Microsoft Excel® 2010 para distribución de frecuencias y prueba t de Student para comparar las medias, IC 95%. Se encontraron 529 casos de HOF de 448.930 nacimientos, alcanzando una tasa de 11,8/10000 (IC: 10.80-12.83) con 2116 controles. El 73% de los casos fueron labio fisurado, comparado con el 27% de paladar hendido. Los casos aislados fueron más frecuentes para ambos diagnósticos. El sexo masculino tuvo mayor prevalencia de labio fisurado y la mayor mortalidad se observó en casos

de polimalformados. La anomalía más común fue el labio leporino sin paladar hendido aislado. Al comparar los casos y controles se encontró menor peso, talla y edad gestacional en los pacientes con HOF y mayor paridad, con una diferencia estadísticamente significativa en las 4 variables con respecto a los controles. Se encontró mayor prevalencia de síndromes en los casos de labio fisurado comparado con paladar hendido. En conclusión, las HOF son anomalías con alta prevalencia en Colombia, presentan mayor vulnerabilidad al nacimiento y requieren mejor atención médica, tanto para su diagnóstico como tratamiento oportuno. Se requiere de mayor intervención en prevención primaria y terciaria con el fin de disminuir discapacidad.

### Palabras clave:

ECLAMC, paladar hendido, labio fisurado, malformaciones craneofaciales, prevalencia, epidemiología.

### ABSTRACT

Orofacial cleft (OFC) is the most common congenital craniofacial anomaly. Globally, its prevalence is 2/1000, in Colombia it is 1/700. Our goal was to describe the prevalence and clinical presentation of

Sarmiento K, García V, Páez S, Valencia S, Gracia G, Hurtado-Villa P, *et al.* Descripción clínica y epidemiológica de las hendiduras orofaciales en Bogotá y Cali, Colombia, 2001-2015, estudio de casos y controles. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):16-7.



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.



cleft palate (CP) cases and cleft lip with or without cleft palate (CL/CP), from 2001 to 2015 in Bogota and Cali, Colombia. The information was obtained from Congenital Anomalies Monitoring and Surveillance Programmes in Bogota and Cali, using the design of ECLAMC cases and control, we described the prevalence according to isolated, polymalformed, and syndromic groups and we assessed maternal age, pregnancy, sex, weight, height, and gestational age at birth. The proportion of cases and controls was 1:4 respectively. The data was analyzed using frequency distribution and Student's t-test to compare the means (95% CI). We found 529 cases of OFC in 448,930 births, reaching a rate of 11.8/10,000 (CI = 10.80-12.83), with 2,116 controls. Of the cases, 73% were CL/CP, compared with 27% of CP. Isolated cases were more common for the two diagnoses, males had higher prevalence of CL/CP (59%), and the highest neonatal mortality was observed in polymalformed cases (7%) and the most common anomaly was cleft lip without isolated cleft palate (58%). When cases and controls were compared, we found lower weight, height, and gestational age in patients with OFC, and greater parity, with a statistically significant difference in four variables with respect to the controls. There was higher prevalence of syndromes in cases of CL/CP compared with CP. In conclusion, OFC is an anomaly with high prevalence in Colombia exhibiting greater vulnerability at birth. These anomalies require better medical care, both for diagnosis and timely treatment and greater involvement in primary and tertiary prevention is required in order to reduce disability.

**Keywords:**

ECLAMC, cleft palate, cleft lip, craniofacial malformations, prevalence, epidemiology.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Zarante I, López MA, Caro A, García JC, Ospina JC. Impact and risk factors of craniofacial malformations in a Colombian population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009; 73(10):1434-7. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.07.012
2. Mossey P, Little J, Munger RG, Dixon MG, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009; 374(9703):1773-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60695-4
3. Zarante I, Sarmiento K, Mallarino C, Gracia G. Description of Bogota Birth Defects Surveillance and Follow-up Program. *J Registry Manag.* 2016 Fall; 41(3):116-121.
4. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet.* 2004; 7(2-3):76-94. DOI:10.1159/000080776.
5. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research; 2017. Disponible en <http://www.icbdsr.org/index.php>.
6. Mossey PA, Modell B. Epidemiology of oral clefts 2012: An international perspective. *Front Oral Biol.* 2012;16:1-18. DOI: 10.1159/000337464
1. Zarante I, López MA, Caro A, García JC, Ospina JC. Impact and risk factors of cra-

# Prevención antes del embarazo: Enfoque en el estilo de vida, infecciones y nutrición

## Prevention before pregnancy: Focus on lifestyle, infections and nutrition

Salimah Walani<sup>1,a</sup>

1. Enfermera, Magíster en Salud Pública, magíster en Ciencias de la Enfermería, Doctora en Filosofía, Directora Global Health Programs.

a. March of Dimes Foundation (Estados Unidos)

### CORRESPONDENCIA

Salimah Walani  
March of Dimes Foundation  
E-mail: [swalani@marchofdimes.org](mailto:swalani@marchofdimes.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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

En todo el mundo, cerca del 6% de los bebés nacen con un defecto de nacimiento grave y el 11% de todos los nacidos vivos son prematuros. En conjunto, estas dos condiciones pueden ser responsables de casi el 30% de las muertes de menores de cinco años. La evidencia muestra que mejorar la salud de la mujer antes del embarazo reduce el riesgo de resultados adversos al nacer. Es fundamental ofrecer a las mujeres intervenciones y educación previas al embarazo o previas a la concepción que les permitan mejorar sus conductas de salud y su práctica nutricional mientras buscan inmunizaciones y tratamientos para las infecciones.

Esta presentación cubrirá el concepto de salud preconcepcional para prevenir los resultados adversos en el parto y compartirá evidencia para apoyar la atención previa al embarazo para mejorar el estilo de vida, la nutrición y las infecciones. Se incluirán ejemplos de programas de salud previos al embarazo.

### Palabras clave:

Salud antes de la concepción, embarazo previo, defectos de nacimiento, resultados del parto.

### ABSTRACT

Worldwide, close to 6% of babies are born with a severe birth defect and 11% of all live births are preterm birth. Together these two conditions may be responsible for almost 30% of under-five deaths. Evidence shows that improving a woman's health before pregnancy reduces her risk of adverse birth outcomes. It is critical to offer women pre-pregnancy or preconception interventions and education to enable them to improve their health behaviors and nutritional practice while seeking immunizations and treatment for infections.

This presentation will cover the concept of preconception health for preventing adverse birth outcomes and will share evidence to support pre-pregnancy care for lifestyle, nutrition and infection. Examples of pre-pregnancy health programs will be included.

### Keywords:

Preconception health, pre-pregnancy, birth defects, birth outcomes.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta

Walani S. Prevención antes del embarazo: Enfoque en el estilo de vida, infecciones y nutrición. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):18-9.



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.

ZA. Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reprod Health*. 2014; 11 Suppl 3:S3. DOI: 10.1186/1742-4755-11-S3-S3

2. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Preconception Care: preventing and treating infections. *Reprod Health*. 2014; 11 Suppl 3:S4. DOI: 10.1186/1742-4755-11-S3-S4.

3. Mason E, Chandra-Mouli V, Baltag V, Christiansen C, Lassi ZS, Bhutta ZA. Preconception care: advancing from “important to do and can be done” to “is being done and is making a difference”. *Reprod Health*. 2014; 11 Suppl 3:S8. DOI: 10.1186/1742-4755-11-S3-S8

4. Temel S, van Voorst SF, Jack BW, Denктаş S, Steegers EA. Evidence-based preconceptional lifestyle interventions. *Epidemiol Rev*. 2014; 36:19-30. DOI: 10.1093/epirev/mxt003

5. World Health Organisation. Meeting to develop a global consensus on preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity. Geneva: World Health Organization; 2012.

# Síndrome del Frágil X. Patogénesis

## Fragile X syndrome. Pathogenesis

Valeria Valencia<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de medicina. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

### CORRESPONDENCIA

Valeria Valencia

Pontificia Universidad Javeriana Cali

E-mail: [valeriavalenciac@javerianacali.edu.co](mailto:valeriavalenciac@javerianacali.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: 30 de enero de 2019.

ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

El síndrome de Frágil X (SFX) es la causa más común de discapacidad intelectual hereditaria, y además el fenómeno genético con mayor comorbilidad con los trastornos del espectro autista (TEA). En este síndrome lo que ocurre es que hay un silenciamiento transcripcional de gen *fmr1*, que codifica para la proteína del retardo mental Frágil X (FMRP). Aunque se cataloga como una enfermedad rara, el Síndrome de frágil X no deja de tener una prevalencia importante. De hecho, la prevalencia de la literatura actualmente expone una prevalencia de la mutación completa de 1 en 4000 hombres y 1 en 8000 mujeres. En el caso de la pre-mutación, se cuenta con una prevalencia actual de 1 en 850 hombres y 1 en 300 mujeres. Es importante recalcar, que en Colombia hay una importante prevalencia del síndrome de frágil X. En Ricaurte, un corregimiento al norte del Valle del Cauca, se encontró una prevalencia que excede 100 veces lo reportado hasta el momento en la literatura para el síndrome, encontrándose por primera vez una población con tan alta prevalencia. El gen *fmr1* está ubicado en el brazo largo del cromosoma X, en la banda 27, sub-banda 3. Este gen se encarga de la producción de la proteína FMRP, en la

regulación de la plasticidad sináptica para los procesos de aprendizaje y memoria y en el transporte de moléculas de RNA del núcleo hacia áreas de la célula donde se da el ensamblaje de las proteínas. La proteína del Retardo Mental Frágil X (FMRP) se ha relacionado en el remodelamiento de la sinapsis y en la poda axonal dependiente de estimulación sensorial dependiente de actividad eléctrica en etapas posnatales del desarrollo del sistema nervioso (infancia y adolescencia). La literatura ha estipulado que deleciones, mutaciones puntuales y mutaciones missense en el gen *fmr1* pueden causar también SXF, pero su presentación es menos común. En una persona neurotípica, hay un rango de repeticiones normales de CGG en el gen *fmr1*, por lo que hay una conformación estructural laxa de la cromatina. Esto permite la producción normal de la FMRP, proteína que inhibe la traducción de mRNAs neuronales que codifican para proteínas como la neurologina, receptor AMPA, receptor NMDA y receptor mGluR5 entre otras. Por otro lado, lo que sucede en el Síndrome del frágil X es que hay una expansión mayor de 200 repeticiones de CGG lo que es reconocido por la proteína DNMT y posteriormente por MeCP2, la cual atrae a desacetilasas de histonas. Este proceso lleva a una condensación de la

ValenciaV. Síndrome del Frágil X. Patogénesis. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):20-1.



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.

cromatina. Juntos, estos cambios impiden la producción de FMRP, permitiendo la excesiva traducción de mRNAs neuronales lo que causa hiperexcitación neuronal, dismorfogénesis neuronal y las sucesivas manifestaciones neurológicas. Podemos concluir que el proceso de poda sináptica en el síndrome del X frágil esta alterada por la deficiencia de la proteína FMRP. Las alteraciones de la poda sináptica pueden ser un mecanismo fisiopatológico común para diferentes enfermedades como el autismo y el Síndrome de Frágil X.

**Palabras clave:**

Síndrome del X frágil, Autismo, Delección, Expansión, FMRP, Poda Axonal.

**ABSTRACT**

**Background:** Fragile X syndrome (SFX) is the most common cause of hereditary intellectual disability, as well as the genetic phenomenon with the highest comorbidity with autistic spectrum disorders (ASD). In this syndrome, there is a transcriptional silencing of gene *fmr1*, which codify for the Fragile X mental retardation protein (FMRP). Although classified as a rare disease, Fragile X Syndrome does not cease to have an important prevalence. In fact, the prevalence of the literature currently exhibits a prevalence of the complete mutation of 1 in 4000 men and 1 in 8000 women. In the case of pre-mutation, there is a current prevalence of 1 in 850 men and 1 in 300 women. It is important to emphasize that in Colombia there is a significant prevalence of fragile X syndrome. Ricaurte, a region in the north of Valle del Cauca, has a prevalence that exceeds 100 times prevalence reported so far in the literature for the syndrome. For the first time, a population shows such high prevalence. The gene *fmr1* is located in the long arm of the X chromosome, in the band 27, sub band 3. This gene is in charge of the production of the FMRP protein, as well as the regulation of the synaptic plasticity for the learning and memory processes. In addition, it has the function to transport RNA molecules from the nucleus to areas of the cell where

the assembling of proteins occurs. Fragile Mental Retardation X (FMRP) protein has been involved in the re-modeling of synapse and axonal pruning dependent on sensory stimulation. The last one depends on electrical activity in the postnatal stages of the development of the nervous system (childhood and adolescence). The literature has stipulated that deletions, point mutations and missense mutations in the *fmr1* gene may also cause SXF, but are less common in their presentation. In a neurotypical person, there is a range of normal CGG repeats in the *fmr1* gene, so there is a loose structural conformation of the chromatin. This allows the normal production of FMRP, a protein that inhibits the translation of neuronal mRNAs encoding proteins such as neuroligin, AMPA receptor, NMDA receptor and mGluR5 receptor, among others. On the other hand, in the Fragile X Syndrome there is an expansion of more than 200 CGG repeats which is recognized by the protein DNMT and later by MeCP2, which attracts some histone deacetylases. This process leads to condensation of the chromatin. Together, these changes impede the production of FMRP, allowing the excessive translation of neuronal mRNAs which causes neuronal hyperexcitation, neuronal dysmorphogenesis and successive neurological manifestations. We can conclude that the process of synaptic pruning in fragile X syndrome is altered by deficiency of the FMRP protein. Alterations of the synaptic pruning may be a common pathophysiological mechanism for different diseases such as autism and Fragile X Syndrome.

**Keywords:**

Fragile X Syndrome, Autism, Deletion, Expansion, FMRP, Axonal pruning.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Genetics Home Reference. Fragile X syndrome; 2017. Disponible en <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fragile-x-syndrome>
2. Tessier C, Broadie K. Drosophila fragile X mental retardation protein

developmentally regulates activity-dependent axon pruning. *Development*. 2008; 135(8):1547-57. DOI: 10.1242/dev.015867

3. Yuriko L, Saldarriaga W, Tassone F, Forero J, Ayala S, Hagerman R. Síndrome de X Frágil. *Colomb Med (Cali)*. 2014; 45(4):190-8.

4. Bonaccorso C, Spatuzza M, Di Marco B, Barrancoto G, Cupo A, Musumeci S, et al. Fragile X mental retardation protein (FMRP) interacting proteins exhibit different expression patterns during development. *Int J Dev Neurosci*. 2015; 42:15-23. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.02.004

5. Autisme, alles op een plek. Het mechanisme achter autisme - Autisme, alles op een plek; 2017. Disponible en <http://autisme-allesopeenplek.com/het-mechanisme-achter-autisme/>

# Errores innatos del metabolismo como etiología de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en jóvenes

## Inborn errors of metabolism such as ischemic stroke etiology (ACV) in young people

Rafael-Alejandro Núñez-Patiño<sup>1,a</sup>, Mario-Andrés Solorza-Kasperson<sup>1,a</sup>, Paula Hurtado-Villa<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de medicina. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
  2. Médica, Especialista en Genética Médica, Especialista en Bioética, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

### CORRESPONDENCIA

Rafael Alejandro Núñez Patiño  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
E-mail: [ranunez@javerianacali.edu.co](mailto:ranunez@javerianacali.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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos ocurren cuando los vasos sanguíneos cerebrales sufren bloqueos, llevando a injuria neuronal progresiva. Frecuentemente se reconoce como una patología del adulto mayor, causada principalmente por desprendimiento de placa aterosclerótica o embolización cardíaca. No obstante, el ACV también puede producirse en neonatos, lactantes, niños y adultos jóvenes, con etiologías heterogéneas como infecciones, enfermedades inmunoreumatológicas, medicamentos o por enfermedades genéticas, estas últimas incluyendo errores innatos del metabolismo (EIM). 87% de los ACV son isquémicos. 11.3/100.000 jóvenes desarrollan ACV isquémico mundialmente. No se han documentado estudios que reporten una asociación epidemiológica global entre ACV y EIM. Los EIM que tienen dentro de sus manifestaciones clínicas el ACV isquémico son: La enfermedad de Fabry es la segunda enfermedad de depósito lisosomal más prevalente después de la Enfermedad de Gaucher. Es causada por mutaciones en el gen GLA que codifica para la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A, encargada del metabolismo de los glicoesfingolípidos, su deficiencia lleva a acumulación

de globotriaosilceramida en lisosomas de diferentes células. Herencia ligada al X. Se ha documentado que afecta predominantemente la microvasculatura, la remodelación arterial y el engrosamiento de las tunicas íntima y media vasculares llevan a disminución del lumen vascular, produciendo isquemia. La enfermedad de Menkes se produce por mutación del gen ATP7A, que codifica para un transportador de cobre. Su alteración conlleva a acumulación de cobre en los tejidos, es de herencia ligada al X recesivo. Cursa clínicamente con malformaciones vasculares, signo del “cuerno occipital” y cabello rizado prototípico. La homocisteinuria se presenta con aumento de la homocisteína plasmática por deficiencia de la enzima cistatonina-beta sintasa, produciendo daño oxidativo por la naturaleza reactiva de este aminoácido. Se disminuye la síntesis de óxido nítrico e impide la unión de las lipoproteínas de baja densidad a apolipoproteínas, desencadenando aterosclerosis acelerada y mayor susceptibilidad a eventos tromboembólicos a corta edad. Cursa con alteraciones visuales características como la miopía y la ectopia lentis. La deficiencia de adenosin deaminasa 2 (DADA2) consiste en la deficiencia de la enzima que le da el nombre a esta enfermedad impide el metabolismo de las purinas por

Núñez-Patiño RA, Solorza-Kasperson MA, Hurtado-Villa P. Errores innatos del metabolismo como etiología de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en jóvenes. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):22-3.



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.

la mutación del gen CERC1, su herencia es autosómica recesiva. Se presenta clínicamente con inmunodeficiencia humoral, debido a la no diferenciación de linfocitos B. También se produce pobre diferenciación de células inmunes a perfiles anti-inflamatorios, lo que ocasiona fiebre crónica, manifestaciones cutáneas y vasculitis, esta última siendo causa del ACV. La arteriopatía cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, autosómica dominante (CADASIL) es causada por mutaciones en el gen NOTCH3 que codifica un receptor transmembrana de aminoácidos expresado casi exclusivamente en células musculares lisas vasculares cerebrales. Se produce estenosis de las arterias penetrantes de la sustancia blanca subcortical como resultado de acumulación de material granular, ocasionando isquemia. Se estima que el 10% de los pacientes menores de 50 años con ACV más enfermedad de sustancia blanca pueden ser portadores de una mutación patrón CADASIL. En conclusión, los EIM pueden ser causa de ACV en paciente joven, por lo que se deben tener en cuenta como diagnósticos diferenciales, de acuerdo a la clínica que presenta el paciente.

**Palabras clave:**

Errores innatos del metabolismo, accidente cerebrovascular isquémico, jóvenes.

**ABSTRACT**

Ischemic strokes occur when cerebral blood vessels suffer blockages leading to progressive neuronal injury. It is frequently recognized as an adult condition, mainly caused by atherosclerotic plaque detachment or cardiac embolization. However, stroke also occurs in neonates, infants, children and young adults under 45 years old, caused by heterogeneous etiologies such as infections, immunoreumatological diseases, drugs or genetic diseases, these last ones comprising inborn errors of metabolism (IEM). 87% of strokes are ischemic, in young people it is estimated that up to 11.3/100,000 develop ischemic stroke worldwide. No studies have been documented a global

epidemiological association between stroke and IEM. Diseases recognized as emerging etiologies in this scenario are discussed then: Fabry disease is the second most common lysosomal reservoir disease after Gaucher's disease. It is caused by mutations in the GLA gene, coding for  $\alpha$ -galactosidase A, involved in metabolism of glycosphingolipids, its deficiency leads to accumulation of globotriaosylceramide in lysosomes of different cells. It has X-linked inheritance pattern. It has been documented that these changes affect mainly the microvasculature, arterial remodeling and thickening of the intima and medial vascular tunics leads to a decrease in vascular lumen and ischemia. Menkes disease is caused by mutations in the ATP7A gene, coding for a copper channel, leading to accumulation of copper in different tissues. It has X-linked recessive inheritance pattern. Patients have vascular malformations, occipital horn syndrome and kinky hair. Homocystinuria displays with increase of the plasmatic homocysteine by deficiency of the enzyme cystathionine-beta synthase; which causes oxidative damage due to the reactive nature of this aminoacid. Decreases the synthesis of nitric oxide and prevents the binding of low density lipoproteins to apolipoproteins, triggering accelerated atherosclerosis and greater susceptibility to thromboembolic events at a young age. Visual disturbances are characteristic, such as myopia and ectopia lentis. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2) is the deficiency of the enzyme that gives the name to the disease. It is caused by the mutation of the CERC1 gene, with autosomal recessive inheritance pattern. Alters the metabolism of purines, causing immunodeficiency from antibodies as the differentiation of B lymphocytes is not possible. Cells of the immune system cannot differentiate into anti-inflammatory profiles, which cause chronic fever, cutaneous manifestations and vasculitis, the latter being the cause of stroke. Cerebral artery disease with subcortical infarcts and autosomal dominant leucoencefalopathy (CADASIL) is caused by a mutation in the

NOTCH3 gene coding a transmembrane amino acid receptor that is expressed almost exclusively in vascular smooth muscle cells of the brain. Because of the accumulation of granular material in the vascular tunica media, there is stenosis of the penetrating arteries of the subcortical white matter, causing ischemia. It is estimated that 10% of patients younger than 50 years who have stroke and comorbidity with white matter disease may be carriers of a CADASIL pattern mutation. In conclusion, IEM might cause stroke in young patients. So, they should be considered as differential diagnoses, according to the clinical presentation of the patient.

**Keywords:**

Inborn metabolic disorders, young patient, ischemic stroke.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Stojanov D, Aracki-trenkic A, Vojinovic S, Ljubisavljevic S. Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencefalopathy (CADASIL). *Bosn J Basic Med Sci.* 2015; 15(1):1-8. DOI: 10.17305/bjbms.2015.247
2. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zaviyalov A V, Toro C, Zaviyalov A V, *et al.* Early-Onset Stroke and Vasculopathy Associated with Mutations in ADA2. 2014.
3. Uicich R, Scrigni DA V, Nastro M, Ceciliano A, Uicich R. Homocystinuria y accidente cerebrovascular en la infancia. *N Engl J Med* 2014; 370:911-920. DOI: 10.1056/NEJMoa1307361
4. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, *et al.* Current Status of Knowledge. 2015;302-13.
5. Barnerias C, Boddart N, Pascale G, Isabelle D, Hertz L, Dulac O, *et al.* Unusual magnetic resonance imaging features in Menkes disease. *Brain Dev.* 2008;30(7):489-92. DOI: 10.1016/j.braindev.2007.12.014

# Redes sociales como herramienta de concientización sobre enfermedades raras y defectos congénitos

## Social networks as a tool to raise awareness about rare diseases and birth defects

Salimah Walani<sup>1,a</sup>

1. Enfermera, Magíster en Salud Pública, magíster en Ciencias de la Enfermería, Doctora en Filosofía, Directora Global Health Programs.

a. March of Dimes Foundation (Estados Unidos)

### CORRESPONDENCIA

Salimah Walani  
March of Dimes Foundation  
E-mail: [swalani@marchofdimes.org](mailto:swalani@marchofdimes.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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

A nivel mundial, el uso de Internet está aumentando constantemente y muchas personas, en particular los millennials, están buscando información sobre salud a través de los canales de las redes sociales. En Colombia, más del 60% de los usuarios de Internet acceden a sitios de redes sociales como Facebook y Twitter y la mayoría de los usuarios de las redes sociales están en edad reproductiva. Los profesionales de la salud y los defensores interesados en crear conciencia sobre los problemas de salud y mejorar los comportamientos de salud tienen la oportunidad de aprovechar las herramientas de las redes sociales.

El uso de redes sociales para mensajes de salud permite llegar a millones de personas de manera rentable y específica. Esta presentación cubrirá los fundamentos del uso de las redes sociales para crear conciencia sobre los defectos de nacimiento y las enfermedades raras. Se discutirán varios canales de medios sociales disponibles para la defensa y promoción de la salud y se compartirán ejemplos recientes del uso de las redes sociales para este propósito, el enfoque específico estará en los recientes esfuerzos de las redes sociales y en el Día Mundial de los Defectos de Nacimiento.

### Palabras clave:

Redes sociales, defectos de nacimiento, conciencia de la salud, tecnología de la información.

### ABSTRACT

Globally, use of the Internet is rising steadily and many individuals, particularly the millennials are seeking health information through social media channels. In Colombia, over 60% of the Internet users are accessing social networking sites such as Facebook and Twitter and most social media users are of reproductive age. Health professionals and advocates interested in raising awareness about health issues and improving health behaviors have the opportunity to leverage the social media tools.

Use of social media networks for health messaging allows reaching millions of people in a cost effective and targeted manner. This presentation will cover the rationale for using social media for raising awareness about birth defects and rare diseases. Various social media channels available for health advocacy and promotion will be discussed and recent examples of social media use for this purpose will be shared. Specific focus will be on the

Walani S. Redes sociales como herramienta de concientización sobre enfermedades raras y defectos congénitos. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):24-5.



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.



recent social media efforts and for World Birth Defects Day.

**Keywords:**

Social media, birth defects, health awareness, information technology.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Dosemagen S, Aase L. How Social Media Is Shaking Up Public Health and Healthcare: Huffington Post; 2017. Disponible en [http://www.huffingtonpost.com/shannon-dosemagen-/how-social-media-is-shaki\\_b\\_9090102.html](http://www.huffingtonpost.com/shannon-dosemagen-/how-social-media-is-shaki_b_9090102.html)
2. Hamm MP, Shulhan J, Williams G, Milne A, Scott SD, Hartling L. A systematic review of the use and effectiveness of social media in child health. *BMC Pediatr.* 2014;14:138. DOI: 10.1186/1471-2431-14-138
3. International Telecommunications Unit (2016). ICT Facts and Figures; 2016. Disponible en <https://www.itu.int/en/ITU-D/Statistics/Documents/facts/ICTFactsFigures2016.pdf>
4. Scott JT, Maryman J. Using Social Media as a Tool to Complement Advocacy Efforts. *Global Journal of Community Psychology Practice.* 2018; 7(1S):1-22.

# Genómica del cáncer: Convirtiendo datos en conocimiento

## Cancer genomics: Translating data into applied knowledge

Yesid Cuesta-Astroz<sup>1,a</sup>

1. Biólogo, Doctor en Bioinformática.

- a. Universidad de Antioquia (Colombia).
- b. Hospital Virgen de las Nieves (España).

### CORRESPONDENCIA

Yesid Cuesta Astroz  
Universidad de Antioquia  
E-mail: [yesid.cuesta@gmail.com](mailto:yesid.cuesta@gmail.com)

### 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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

La investigación en biología y medicina se está transformando en los últimos años, especialmente por la generación, procesamiento y análisis de un gran conjunto de datos. Parte de esta transformación es el resultado de varios proyectos de secuenciación de ADN tales como el proyecto genoma humano. La bioinformática y las ciencias “ómicas” surgen entonces de la necesidad de interpretar, integrar y darle sentido biológico a la información contenida en moléculas biológicas como el ADN, ARN y proteínas entre otros tipos de datos y biomoléculas. De esta manera, estas disciplinas son relevantes en el área de la salud para la mejor comprensión de la génesis y progresión de las enfermedades entre las cuales se encuentran: cáncer, enfermedades infecciosas, autoinmunes entre otras. Los estudios genómicos en cáncer apuntan hacia el descubrimiento de nuevos biomarcadores potenciales para diagnóstico, mejoría en el tratamiento de pacientes, clasificación molecular, pronóstico y prevención. Este tipo de estudios ofrecen una gran ayuda en las investigaciones en cáncer con el fin de poner a nuestra disposición gran cantidad de datos provenientes de distintas fuentes y sus respectivas bases de datos, siendo tres los

principales proyectos donde se deposita información genómica del cáncer (The Cancer Genome Atlas (TCGA) (<https://cancergenome.nih.gov/>), the Cancer Genome Project (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>), the International Cancer Genome Consortium (ICGC) (<http://icgc.org/>)). Igualmente se cuenta con una amplia diversidad de herramientas bioinformáticas para el análisis de estos datos, con el fin de incrementar la generación de conocimiento para la comprensión y la exitosa intervención en diversos tipos de cáncer. El cáncer es comúnmente definido como una “enfermedad de los genes” además de ser un proceso evolutivo que ocurre entre poblaciones celulares dentro de los microambientes proporcionados por los tejidos. A partir de estas definiciones, podemos resaltar la importancia de catalogar, analizar las mutaciones asociadas a los tumores e identificar asociaciones entre cáncer y variaciones genómicas, llevando además estos datos a una aplicación clínica. De esta manera los estudios genómicos del cáncer contribuyen a la comprensión de la enfermedad y a la toma de decisiones dependiendo de cada tipo de cáncer y de cada paciente. Por último, es importante resaltar que este tipo de estudios sistémicos implican un trabajo multidisciplinario, donde la sinergia y la combinación de

Cuesta-Astroz Y. Genómica del cáncer: Convirtiendo datos en conocimiento. *Saltem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):26-7.



La Revista *Saltem 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.

diferentes disciplinas puede lograr una visión mas allá de las fronteras actuales del conocimiento y generar así soluciones nuevas e innovadoras a problemas biológicos complejos y multifactoriales como el cáncer.

**Palabras clave:**

Cáncer, genómica, biología de sistemas, bioinformática, evolución.

**ABSTRACT**

Research in biology and medicine is being transformed in recent years, especially by the execution, processing and analysis of a large dataset. This transformation is due to several DNA sequencing projects such as the human genome project. Bioinformatics and omics disciplines then arise from the need to interpret, integrate and give biological meaning to the information contained in biological molecules such as DNA, RNA and proteins among other types of data and biomolecules. Therefore, these disciplines are relevant in health sciences in order to improve the understanding of the genesis and progression of diseases such as: cancer, infectious diseases, autoimmune diseases, among others. Genomic studies in cancer point to the discovery of new potential biomarkers for diagnosis, disease treatment, molecular classification, prognosis and prevention.

These studies offer a great help in cancer research in order to make available a large amount of data from different sources and also the databases, three of the main projects where cancer genomic information is stored are: The Cancer Genome Atlas (TCGA) (<https://cancergenome.nih.gov/>), the Cancer Genome Project (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>) and the International Cancer Genome Consortium (ICGC) (<http://icgc.org/>). There is also a wide variety of bioinformatics tools for the analysis of these public data, in order to increase the generation of knowledge for understanding and successful intervention in different cancer types. Cancer is commonly defined as a “disease of the

genes” in addition to be an evolutionary process that occurs among cell populations within the microenvironment provided by tissues. Based on these definitions, we can highlight the importance of classify and analyze tumor mutations and identifying associations between cancer and genomic variations, taking these data to a clinical application. In this way, genomic studies of cancer contribute to the understanding of the disease and to the decision making depending on each type of cancer and each patient. Finally, is important to emphasize that this type of systemic studies involve a multidisciplinary work, where synergy and the combination of different disciplines can achieve a vision beyond the current knowledge frontiers and generate new and innovative solutions to complex and multifactorial biological problems such as cancer.

**Keywords:**

Cancer, genomics, systems biology, bioinformatics, evolution.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Knapp B, Bardenet R, Bernabeu MO, et al. Ten Simple Rules for a Successful Cross-Disciplinary Collaboration. *PLoS Computational Biology*. 2015; 11(4):e1004214. DOI:10.1371/journal.pcbi.1004214
2. Brazas MD, Lewitter F, Schneider MV, van Gelder CWG, Palagi PM. A Quick Guide to Genomics and Bioinformatics Training for Clinical and Public Audiences. Searls DB, ed. *PLoS Computational Biology*. 2014; 10(4):e1003510. DOI:10.1371/journal.pcbi.1003510
3. Wheeler DA, Wang L. From human genome to cancer genome: The first decade. *Genome Research*. 2013; 23(7):1054-1062. DOI:10.1101/gr.157602.113
4. Gagan J, Van Allen EM. Next-generation sequencing to guide cancer therapy. *Genome Medicine*. 2015; 7(1):80. DOI:10.1186/s13073-015-0203-x
5. Barabási A-L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network Medicine: A Network-based Approach to Human Disease. *Nature reviews Genetics*. 2011; 12(1):56-68. DOI:10.1038/nrg2918.

# Los exosomas y las aplicaciones genéticas en el cáncer

## The exosomes and genetic applications in cancer

John-Sebastián Mondragón-García<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de medicina. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

John Sebastián Mondragón García  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
E-mail: *John Sebastián Mondragón García*

### 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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

Los exosomas son vesículas formadas por invaginación de la membrana citoplasmática de la célula que los produce; inicialmente están en el interior del endosoma temprano y posteriormente se forma el cuerpo multivesicular, cuyos exosomas pueden degradarse o ser liberados al medio extracelular por un mecanismo dependiente de calcio que involucra reorganización del citoesqueleto. Los exosomas pueden ser detectados por diferentes metodologías en diferentes fluidos corporales (saliva, sangre, LCR, entre otros) y tienen en común una bicapa lipídica, diámetro entre 30 y 100 nanómetros, moléculas de superficie específicas célula de origen y en su interior tienen moléculas estructurales (actina, tubulina, miosina, etc.) y moléculas de señalización y/o material genético (ADN, ARNm, miARN). Se ha evidenciado que algunas neoplasias malignas secretan mayor cantidad de exosomas que las células no malignas. Los exosomas de células malignas pueden inducir regulación post-transcripcional en otras células y alterar la diferenciación, división o muerte celular, al unirse sus moléculas de superficie a moléculas de la célula blanco y liberando su contenido en esta última (por ejemplo, liberando miARN). Hay reportes de induc-

ción de apoptosis de células T efectoras y células dendríticas mediadas por exosomas con miARN, por una vía mediada por fas L. Los exosomas derivados de las células presentadoras de antígenos de los pacientes con cáncer juegan un papel crítico en la inmunomodulación que puede ser utilizado con fines terapéuticos para estimular la respuesta antitumoral de linfocitos T CD4+ y T CD8+. Los exosomas se perfilan en un futuro cercano como herramientas cotidianas en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del cáncer.

### Palabras clave:

Exosomas, neoplasias malignas, miARN, moléculas de superficie.

### ABSTRACT

Exosomes are vesicles formed by invagination of the cytoplasmic membrane of the cell that produces them; initially they are inside the early endosome and then the multivesicular body is formed, whose exosomes can be degraded or released into the extracellular medium by a calcium-dependent mechanism involving reorganization of the cytoskeleton. Exosomes can be detected by different methodologies in different body fluids (saliva, blood, CSF, among others) and have in common a lipi-

Mondragón-García JS. Los exosomas y las aplicaciones genéticas en el cáncer. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):28-9.



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.

dic bilayer, diameter between 30 and 100 nanometers, specific surface molecules of the cell of origin, structural molecules in de inside (actin, tubulin, myosin, etc.) and signaling molecules and / or genetic material (DNA, mRNA, miRNA). It has been shown that some malignancies secrete more exosomes than non-malignant cells. Malignant cell exosomes may induce post-transcriptional regulation in other cells and alter cell differentiation, division or death, bind to the surface molecules of white cell molecules and release their content in the latter (for example, Releasing miRAR). There are reports of the induction of apoptosis of ectorial T cells and exosome-mediated dendritic cells with miRNA by a fas mediated pathway. Exosomes derived from antigen-presenting cells of cancer patients play a critical role in immunomodulation that can be used for therapeutic purposes to stimulate the anti-tumor response of CD4+ T cells and CD8+ T cells. Exosomas are outlined in the near future as everyday tools in the diagnosis, follow-up and treatment of cancer.

**Keywords:**

Exosomes, malignant neoplasms, miRNA, surface molecules.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Thanh-Huyen T, Mattheolabakis G, Aldawsari H, Amiji M. Exosomes as nano-carriers for immunotherapy of cancer and inflammatory diseases. *Clinical Immunology*. 2015; 160(1):46-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2015.03.021>.
2. Hasan M. Extracellular/Circulating MicroRNAs: Release Mechanisms, Functions and Challenges. *Achievements in the Life Sciences*. 2016; 10(2):175-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.als.2016.11.007>.
3. Marleau AM, Chen CS, Joyce JA, Tullis RH. Exosome removal as a therapeutic adjuvant in cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2012; 10:134. DOI: <http://doi.org/10.1186/1479-5876-10-134>.

4. Quail D, Joyce J. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature Medicine*. 2013; 19(11): 1423-37. DOI: <http://doi.org/10.1038/nm.3394>.

# Angiogénesis y Cáncer: “Cuando mi cuerpo requiere nuevos vasos”

## Angiogenesis and Cancer: “When my body requires new vessels”

Gerardo Valencia-Villa<sup>1,a</sup>

1. Médico, Magíster en Investigación Biomédica,  
Doctor en Histopatología.

a. Universidad del Norte(Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Gerardo Valencia Villa  
Universidad del Norte  
E-mail: [gvalenci@uninorte.edu.co](mailto:gvalenci@uninorte.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.

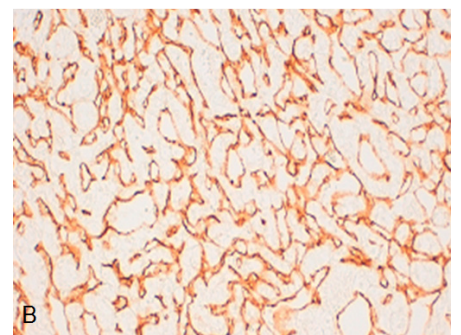
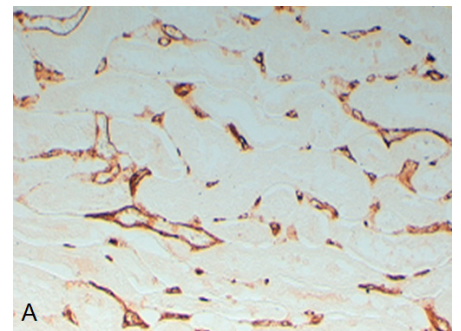
RECIBIDO: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

La angiogénesis consiste en la formación de nuevos vasos capilares a partir de vasos preexistentes, esencial en los procesos de crecimiento y diferenciación en la embriogénesis humana. Sin embargo, en la etapa postnatal la neoformación vascular está limitada a ciertos procesos normales y patológicos. En la vida postnatal se observan solo procesos de remodelación y elongación de redes vasculares, adaptativos a transformaciones sistémicas. El equilibrio entre los factores pro/anti angiogénicos que controla los procesos angiogénicos puede sufrir modificaciones en respuesta a episodios angiogénicos de la reparación tisular, procesos reactivos autoinmunitarios, hemangiomas y la angiogénesis tumoral. La angiogénesis tumoral consiste en la proliferación de una red de vasos que penetra en la masa neoplásica, dicha neovascularización facilita la proliferación acelerada y desmedida de células tumorales. La exposición crónica a bajas dosis de radiación ionizante (CPLDIR), induce inestabilidad genética en las células, produciendo mutaciones responsables del desarrollo del cáncer.

Angiogénesis neoplásica en RCC vs vascularización renal normal: A. Muestra la

trama vascular inmunomarcada con Cd31 en tejido renal normal. B. Muestra la trama vascular abundante y de estructura irregular marcada con Cd31 en tejido renal con ccRCC.



Se estudiaron 124 casos de ccRCC, 50 procedentes de Ucrania zona contaminada expuestos a CPLDIR (20 años post-accidente nuclear en Chernóbil), 25 de Ucrania zona limpia, 25 de España y 24 de Colombia.

Valencia-Villa G. Angiogénesis y Cáncer: “Cuando mi cuerpo requiere nuevos vasos”. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Supl 1):30-1.



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.

Los estudios morfométricos se realizaron por análisis de imagen con dos métodos: la valoración de la densidad microvascular (MVD) por inmunohistoquímica para CD31 con el Image Pro-plus 7.0 y la proliferación por expresión de Ki67 mediante el Densito-Quant del Panoramic Viewer 1.15. La (MVD) en los ccRCC (angiogénesis) y la proliferación tumoral fue mayor en los expuestos a CPLDIR, encontrándose su máxima expresión en la zona contaminada de Ucrania con diferencias estadísticamente significativas. Oficialmente, en Ucrania se considera radiocontaminada una zona de 80 km<sup>2</sup> alrededor de Chernóbil, el resto del país no se considera radiocontaminado. Sin embargo, recientemente el grupo de investigación de Bazika, encontró 1.6 veces más RCC y otros 4 tipos de tumores sólidos, al estudiar la incidencia de cáncer en ciudades ucranianas con riesgos de CPDLIR, por poseer plantas nucleares alejadas y diferentes a Chernóbil. Esto sugiere que en Ucrania no existen zonas limpias. Nuestro estudio destacó dos aspectos: una muy probable radiocontaminación de la zona de Ucrania considerada oficialmente limpia y evidentes diferencias entre los grupos con distinto nivel de CPLDIR.

#### Palabras clave:

Angiogénesis, Cáncer. CPLDIR: Exposición crónica a bajas dosis de radiación ionizante.

#### ABSTRACT

Angiogenesis consists of the formation of new capillary vessels from preexisting vessels, essential in the processes of growth and differentiation in human embryogenesis. However, in the postnatal stage vascular neof ormation is limited to certain normal and pathological processes. In postnatal life only processes of remodeling and elongation of vascular networks are observed, adaptive to systemic transformations. The balance between the pro / antiangiogenic factors that controls the angiogenic processes may undergo modifications in response

to angiogenic episodes of tissue repair, autoimmune reactive processes, hemangiomas and tumor angiogenesis. Tumor angiogenesis consists of the proliferation of a network of vessels that penetrate the neoplastic mass, said neovascularization facilitates the accelerated and unmeasured proliferation of tumor cells. Chronic exposure to low doses of ionizing radiation (CPLDIR) induces genetic instability in cells, producing mutations responsible for the development of cancer. Angiogenesis in RCC vs normal renal vascularization. A- Shows the vascular frame immunolabelled with Cd31 in normal renal tissue. B- Shows the abundant vascular structure and irregular structure marked with Cd31 in renal tissue with ccRCC. We studied 124 cases of ccRCC, 50 from Ukraine contaminated zone exposed to CPLDIR (20 years post-nuclear accident in Chernobyl), 25 from Ukraine clean area, 25 from Spain and 24 from Colombia. The morphometric studies were performed by image analysis using two methods: the evaluation of MVD microvascular density by immunohistochemistry for CD31 with Image Pro-plus 7.0 and the proliferation by expression of Ki67 using the Densito-Quant of Panoramic Viewer 1.15. In the ccRCC (angiogenesis) and tumor proliferation was higher in those exposed to CPLDIR, being its maximum expression in the contaminated area of Ukraine with statistically significant differences. Officially, an area of 80 km<sup>2</sup> around Chernobyl is considered radio-contaminated in Ukraine, the rest of the country is not considered radio-contaminated. However, recently the Bazika research group found 1.6 times more RCC and 4 other types of solid tumors by studying the incidence of cancer in Ukrainian cities with risks of CPDLIR for having separate and different nuclear plants to Chernobyl. He suggested that there are no clean areas in Ukraine. In this regard, our study highlighted two aspects: a highly probable radiocontamination of the area of Ukraine considered officially clean and evident differences between groups with different level of CPLDIR.

#### Keywords:

Angiogenesis, Cancer. CPLDIR: Chronic exposure to low doses of ionizing radiation.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Saurí A, Valencia-Villa G, Romanenko A, Pérez J, García R, García H et al. Influence of Exposure to Chronic Persistent Low-Dose Ionizing Radiation on the Tumor Biology of Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. An Immunohistochemical and Morphometric Study of Angiogenesis and Vascular Related Factors. *Pathol Oncol Res.* 2016; 22(4):807-15. DOI: 10.1007/s12253-016-0072-7

Llombart A, López-Guerrero A, Felipo JA. New trends in cáncer for the 21ST century. *Advances in experimental medicine and biology;* 2002.

Romanenko AM, Ruiz-Saurí A, Morell-Quadreny L, Valencia G, Vozianov AF, Llombart-Bosch A. Microvessel density is high in clear-cell renal cell carcinomas of Ukrainian patients exposed to chronic persistent low-dose ionizing radiation after the Chernobyl accident. *Virchows Arch.* 2012; 460(6):611-9. DOI: 10.1007/s00428-012-1243-x

Barãu A, Ruiz A, Valencia G, Gómez M, Sabater L, Ferrandez A, Llombart A. High microvessel density in pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with high grade. *Virchows Arch.* 2013; 462(5):541-6. DOI: 10.1007/s00428-013-1409-1

Sejnavi J, Ramírez D, Ossa JA, Andrade CA, Gutiérrez AF. Correlación entre tamaño, grado nuclear y supervivencia en el cáncer renal de células claras. *Urología Colombiana.* 2011; 20(1):13-20.

# La biopsia líquida: El estudio genético de neoplasias. Hacia la verdadera medicina de precisión.

## Liquid biopsy: The genetic study of neoplasms. Towards true precision medicine.

Roberto Jaramillo<sup>1,a</sup>, José-María Sayagués<sup>2,b</sup>

1. Médico, Especialista en Anatomía Patológica y Patología Clínica.
2. investigador del Hospital Universitario de Salamanca.

- a. Universidad Libre (Colombia).
- b. Universidad de Salamanca (España).

### CORRESPONDENCIA

Roberto Jaramillo  
Universidad Libre

### 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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

El cáncer o neoplasias malignas afectarán a más de 1,8 millones de personas este año sólo en los Estados Unidos. Sin embargo, el diagnóstico precoz de estas enfermedades es muy complejo, debido a que la mayoría de los análisis clínicos rutinarios no incluyen marcadores tumorales detectables en las pruebas habituales de sangre y orina. Existen algunos biomarcadores circulantes clínicamente probados que se usan para guiar el manejo del paciente, por ejemplo, los marcadores proteínicos detectados en suero, tales como el antígeno 125 del carcinoma (CA-125), el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9), el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno prostático específico (PSA). Sin embargo, estas proteínas también se encuentran en el suero de individuos sanos, aunque generalmente en concentraciones más bajas. Además, estos marcadores sólo son útiles para un número pequeño de pacientes con cáncer y muchas veces, no son específicos de la enfermedad. Por lo tanto, actualmente, en la práctica clínica, la mayoría de las neoplasias carecen de un biomarcador específico detectable en sangre para el diagnóstico, el pronóstico y seguimiento de la enfermedad. En este contexto biomédico, el descubrimiento y

el uso efectivo de nuevos biomarcadores fiables detectables en un simple análisis de sangre para definir con claridad un diagnóstico, personalizar los tratamientos o para evaluar la respuesta a la terapia sigue siendo un desafío clínico crítico no satisfecho. Gracias a los recientes esfuerzos internacionales de investigación llevados a cabo en el Proyecto Genoma del Cáncer (PGC) y el Atlas del Genoma del Cáncer (ATGC), una nueva generación de biomarcadores se ha puesto a disposición con el descubrimiento de las alteraciones genéticas responsables de la iniciación y progresión de la enfermedad. En la actualidad, se sabe que todas las neoplasias portan alteraciones genéticas somáticas fundamentales para desarrollar la enfermedad. Estas alteraciones incluyen sustituciones de una sola base, inserciones, deleciones, translocaciones, alteraciones del número de copias de genes (amplificaciones o deleciones) y pérdida de heterocigosidad (LOH). La sangre periférica (SP) es el fluido biológico más utilizado para el análisis de biomarcadores en la práctica clínica. Entre las ventajas del uso de SP, suero y plasma como fuente de biomarcadores, están que se puede obtener mediante un procedimiento mínimamente invasivo, está abundantemente disponible y algunos constituyentes de la SP reflejan diversos

Jaramillo R, Sayagués JM. La biopsia líquida: El estudio genético de neoplasias. Hacia la verdadera medicina de precisión. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):32-4.



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.



estados patológicos de todo el organismo de cada paciente, considerando que la SP es el destino final de los procesos sucedidos dentro de cada célula. Existen dos fuentes de ADN tumoral que pueden ser evaluadas de forma no invasiva en sangre: ADN tumoral circulante libre de células (ctDNA) y células tumorales circulantes (CTCs). ctDNA se compone de pequeños fragmentos de ácido nucleico que no están asociados con células o fragmentos celulares. Por el contrario, las CTCs representan células intactas, a menudo viables, que pueden ser purificadas de la SP en virtud de características fisicoquímicas o moléculas de la superficie celular, que las diferencias de las células sanguíneas normales. Varios estudios han demostrado que tanto el ctDNA como las CTCs están presentes en la neoplasia avanzada. Sin embargo, la concentración de CTCs en muchos tumores, como el cáncer colorrectal avanzado (CCR, 1-2 CTCs / 7,5 ml SP) es muy baja, por lo que no ha sido posible detectarlas en una alta proporción en pacientes con CCR avanzado. En CCR, Cohen et al. detectaron números muy bajos de CTCs (2 CTC por 7,5 ml de SP) sólo en el 31% de los pacientes que analizaron, a pesar de que restringieron su estudio a pacientes con enfermedad metastásica (1). Por el contrario, Thierry et al. recientemente han desarrollado un nuevo método para el análisis de ctDNA que muestra una precisión del 96% en la detección de oncogenes mutados en el plasma de pacientes, lo que sugiere que los nuevos enfoques basados en ctDNA pueden convertirse en una poderosa alternativa al análisis de las CTCs. En este estudio, el análisis de ctDNA mostró una especificidad y sensibilidad del 100% para la mutación BRAF V600E, con una especificidad y sensibilidad del 98% y 92%, respectivamente para la mutación de KRAS (2). En la misma línea, la evaluación de ctDNA en linfoma difuso de células grandes ha demostrado con frecuencia enfermedad detectable por la detección de secuencias clonales circulantes, con el llamativo hallazgo de que eran significativamente más abundantes en plasma que en leucocitos

de la SP (3). Estos estudios ilustran que la biopsia líquida mediante análisis de ctDNA podría sustituir ventajosamente al análisis de tejido tumoral o la aspiración de médula ósea y traer una nueva era de medicina personalizada para pacientes con neoplasias. Por otra parte, cabe señalar que la detección de CTCs requiere una instrumentación especial para la identificación y clasificación de células, así como de la existencia de marcadores de superficie específicos para las células diana (4). En su lugar, el procedimiento para obtener ctDNA sólo requiere de SP seguido de una extracción de ADN en particular, donde no se necesitan marcadores celulares. Finalmente, vale la pena subrayar que una de las aplicaciones biomédicas más relevantes de la detección de ctDNA será la de llevar a cabo el uso de “biopsia líquida” en el muestreo y detección de enfermedades (4).

En estudios de investigación, así como en la práctica clínica, a menudo es difícil obtener muestras tumorales para análisis genéticos. Algunos tumores sólo son accesibles a través de aspirados con aguja fina con material insuficiente disponible para genotipificación, mientras que en otros casos puede ser difícil o demorado adquirir muestras de diferentes centros médicos. Además, una vez iniciada una terapia dirigida en un paciente con metástasis múltiple, los médicos suelen buscar indicadores de respuesta, así como evidencias tempranas de recurrencia o mecanismos subyacentes a la resistencia, un escenario en el que las biopsias líquidas son particularmente valiosas. Un buen ejemplo es la evaluación y el seguimiento de la terapia de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) con TKIs. En este caso, la evaluación del número de copias BCR/ABL es un método preciso para conocer la respuesta a la terapia, predecir el resultado y adaptar la dosis y el horario del fármaco (5). Aunque se ha demostrado que el enfoque de la biopsia líquida es prometedor, su sensibilidad y especificidad con respecto a las biopsias tumorales convencionales no se han evaluado en tamaños de muestras grandes y clínicamente relevantes.

**Palabras clave:**

Biopsia líquida, marcadores tumorales, biomarcadores, neoplasia.

**ABSTRACT**

Cancer or malignancies will affect more than 1.8 million people this year in the United States alone. However, early diagnosis of these diseases is very complex because most routine clinical tests do not include detectable tumor markers in routine blood tests and urinary tests. There are some clinically proven circulating biomarkers that are used to guide the patient's management. For example, protein markers detected in serum, such as carcinoma antigen 125 (CA-125), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), carcinoembryonic antigen (CEA) and prostate-specific antigen (PSA). However, these proteins are also found in the serum of healthy individuals, although generally at lower concentrations. In addition, these markers are only useful for a small number of patients with cancer and many times are not specific to the disease. Therefore, currently, in clinical practice, most neoplasms lack a specific biomarker detectable in blood for diagnosis, prognosis and monitoring of the disease. In this biomedical context, the discovery and effective use of new reliable biomarkers detectable in a simple blood test to clearly define a diagnosis, personalize treatments or evaluate the response to therapy, remains a critical clinical challenge not met. Thanks to the recent international research efforts carried out in the Cancer Genome Project (PGC) and the Cancer Genome Atlas (ATGC), a new generation of biomarkers has been made available with the discovery of the genetic alterations responsible for the initiation and progression of the disease. At present, it is known that all neoplasms carry fundamental somatic genetic alterations to develop the disease. These alterations include substitutions of a single base insertions, deletions, translocations, alterations in the number of gene copies (amplifications or deletions) and loss of heterozygosity (LOH).

Peripheral blood (SP) is the biological fluid most used for the analysis of biomarkers in clinical practice. Among the advantages of the use of SP, serum and plasma as a source of biomarkers, are that it can be obtained through a minimally invasive procedure, it is abundantly available, and some constituents of the SP reflect diverse pathological states of the entire organism of each patient, considering that the SP is the final destination of the processes that occur within each cell. There are two sources of tumor DNA that can be evaluated non-invasively in blood: cell-free circulating tumor DNA (ctDNA) and circulating tumor cells (CTCs). ctDNA is composed of small fragments of nucleic acid that are not associated with cells or cell fragments. In contrast, CTCs represent intact, often, viable cells that can be purified from SP by virtue of physicochemical characteristics or cell surface molecules that differentiate them from normal blood cells. Several studies have shown that both, ctDNA and CTCs, are present in advanced neoplasia. However, the concentration of CTCs in many tumors, such as advanced colorectal cancer (CRC, 1-2 CTCs / 7.5 ml SP) is very low, so it has not been possible to detect them in a high proportion of patients with advanced CCR. In CCR, Cohen et al. detected very low numbers of CTCs (2 CTC for 7.5 ml of SP) in only 31% of the patients they analyzed, although they restricted their study to patients with metastatic disease (1). On the contrary, Thierry et al. have recently developed a new method for the analysis of ctDNA that shows a precision of 96% in the detection of mutated oncogenes in the plasma of patients, suggesting that new approaches based on ctDNA can become a powerful alternative to the analysis of CTCs. In this study, the analysis of ctDNA showed a specificity and sensitivity of 100% for the BRAF V600E mutation with a specificity and sensitivity of 98% and 92%, respectively for the KRAS mutation (2). In the same vein, the evaluation of ctDNA in diffuse large cell lymphoma has frequently demonstrated disease detectable by the detection of circulating clonal sequences,

with the striking finding that they were significantly more abundant in plasma than in SP leukocytes (3). These studies illustrate that liquid biopsy by ctDNA analysis could advantageously substitute for tumor tissue analysis or bone marrow aspiration and bring a new era of personalized medicine for patients with neoplasms. On the other hand, it should be noted that the detection of CTCs requires a special instrumentation for the identification and classification of cells, as well as the existence of specific surface markers for the target cells (4). Instead, the procedure to obtain ctDNA requires only SP followed by a particular DNA extraction, where no cell markers are needed. Finally, it is worth emphasizing that one of the most relevant biomedical applications of ctDNA detection will be to carry out the use of liquid biopsy in the sampling and detection of diseases (4). In research studies, as well as in clinical practice, it is often difficult to obtain tumor samples for genetic analysis. Some tumors are only accessible through fine needle aspiration with insufficient material available for genotyping, while in other cases it may be difficult or delayed acquiring samples from different medical centers. In addition, once initiated a targeted therapy in a patient with multiple metastases, physicians usually look for response indicators, as well as early evidence of recurrence or mechanisms underlying resistance, a scenario in which liquid biopsies are particularly valuable. A good example is the evaluation and follow-up of the therapy of patients with chronic myeloid leukemia (CML) with TKIs. In this case, the evaluation of the BCR / ABL copy number is an accurate method to know the response to the therapy, to predict the result and to adapt the dose and the time of the drug (5). Although the liquid biopsy approach has been shown to be promising, its sensitivity with respect to conventional tumor biopsies have not been evaluated in large and clinically relevant sample sizes.

### Keywords:

Liquid biopsy, tumor markers, biomarkers, neoplasia.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, Saidman BH, Sabbath KD, Gabrail NY et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(19):3213-21. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.8923.
2. Thierry AR, Mouliere F, El Messaoudi S, Mollevi C, Lopez-Crapez E, Rolet F et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nat Med.* 2014; 20(4):430-5. DOI: 10.1038/nm.3511.
3. McNamara Y, Lam S, Stringer M. American Society of Hematology 55th Annual Meeting and Exposition (December 7-13, 2013 - New Orleans, Louisiana, USA). *Drugs Today (Barc).* 2013; 49(12):823-8. DOI: 10.1358/dot.2013.49.12.2101654.
4. Heitzer E, Auer M, Ulz P, Geigl JB, Speicher MR. Circulating tumor cells and DNA as liquid biopsies. *Genome Med.* 2013; 5(8):73. DOI: 10.1186/gm477
5. Press RD, Kamel-Reid S, Ang D. BCR-ABL1 RT-qPCR for monitoring the molecular response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *J Mol Diagn.* 2013; 15(5):565-76. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.04.007.

## Módulo genética del cáncer

# Transición epitelio mesénquima en cáncer de pulmón: contribución de Nkx2 y Runx2

## Epithelial-mesenchymal Transition in Lung Cancer: Nkx2 y Runx2 Contribution

Luis-Miguel Ramírez<sup>1,a</sup>, Ithzayana Madariaga<sup>1,a</sup>, Sergio-Andres Aldana<sup>1,a</sup>, Daniela Aldana<sup>1,a</sup>, Angélica-María Herreño<sup>2,a</sup>, Viviana-Paola Chaparro<sup>3,a</sup>, Mónica-Lorena Molina<sup>3,a</sup>, Diana Vargas<sup>3,a</sup>, Laura Rey<sup>3,a</sup>, Andrea-Carolina Ramírez<sup>3,a</sup>, Christian-Fernando Montoya<sup>4,a</sup>, Andrea Valderrama<sup>4,a</sup>, Alejandra Cañas<sup>5,a</sup>, Adriana-Patricia Rojas<sup>6,a</sup>

1. Estudiante de Medicina. Semillero de Epigenética y cáncer de pulmón.
2. Estudiante de Maestría en Ciencias Biológicas. Semillero de Epigenética y cáncer de pulmón.
3. Estudiante de Bacteriología. Semillero de Epigenética y cáncer de pulmón.
4. Estudiante de Biología. Semillero de Epigenética y cáncer de pulmón.
5. Médica, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Neumología.
6. Licenciada en Biología y Química,

a. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia)

### CORRESPONDENCIA

Ithzayana Madariaga Perpiñan  
Pontificia Universidad Javeriana Bogotá  
E-mail: [imadariaga@javeriana.edu.co](mailto:imadariaga@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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

En la progresión del cáncer, las células sufren cambios que le permiten adquirir características propias de células tumorales. Dentro de estos cambios se encuentran la pérdida de propiedades de células epiteliales y ganancia de características de células mesenquimales; fenómeno conocido como transición epitelio mesénquima (ETM). La ETM está relacionada con la activación y represión de genes involucrados en el mantenimiento de la estructura epitelial e integridad celular como E-cadherina, N-Cadherina y Vimentina. Adicionalmente, en cáncer de seno y próstata se ha detectado la sobreexpresión de Runx2, regulador maestro de la diferenciación osteoblástica, en células que han iniciado la EMT. El objetivo del presente estudio fue determinar las tasas de migración e invasión de células de adenocarcinoma pulmonar A549, así como la evaluación del perfil de expresión molecular de genes implicados en la transición epitelio-mesénquima después de ser cultivadas con TGF- $\beta$  y medio condicionado. Adicionalmente se evaluó la expresión a nivel de RNAm por RT-PCR de los genes RUNX2 y TTF-1; detectándose aumento en su expresión en células estimuladas. Para las pruebas de migración e invasión celular se emplearon los métodos de la

herida y transwell, detectándose un mayor índice migratorio y de invasión cuando las células fueron tratadas con TGF- $\beta$ . Estos resultados, demuestran que, en la EMT en cáncer pulmonar, Runx2 podría estar involucrado regulando genes blanco como Bcl2, Survivin, P53, entre otros. Sin embargo, se requieren de pruebas adicionales que lo confirmen.

### Palabras clave:

Runx2, TTF-1, transición epitelio mesénquima, mesenquimales.

### ABSTRACT

In the progression of cancer, cells undergo changes that allow them to acquire proper characteristics of tumor cells. These changes include the loss of epithelial properties and acquisition of mesenchymal cells features; phenomenon known as transitional epithelium mesenchyme (ETM). The ETM is related to the activation and repression of genes involved in the maintenance of the epithelial structure and cellular integrity as E-cadherin, N-cadherin and Vimentin. Additionally, in breast and prostate cancer has been detected the overexpression of Runx2, main regulator of osteoblastic differentiation, in cells that have initiated the EMT. The objective of

Madariaga I, Aldana SA, Troncoso D, Herreño-AM, Chaparro VP, Molina ML et al. Transición epitelio mesénquima en cáncer de pulmón: contribución de Nkx2 y Runx2. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):35-6.



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.

this study was to determine the migration and invasion rates of lung adenocarcinoma A549 cells, as well as the evaluation of the molecular expression profile of genes involved in the transition Epithelial-mesenchymal after being cultivated with TGF- $\beta$  and conditioned medium. Additionally, RNA levels expression of the genes Runx2 and TTF-1 was evaluated by RT-PCR; detecting increase in its expression in stimulated cells. Wound and transwell methods detected a higher rate of migration and invasion when the cells were treated with TGF- $\beta$ . These results show that in the EMT in lung cancer, Runx2 could be regulating target genes like Bcl2, Survivin, P53, among others. Nevertheless, they need additional tests to confirm it and still in progress.

**Keywords:**

Runx2, TTF-1, Epithelial–mesenchymal Transition, mesenchymals.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Hay ED. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)*. 1995; 154(1):8-20. DOI: 10.1159/000147748
2. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol*. 27; 172(7):973-81. DOI: 10.1083/jcb.200601018
3. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(3):178-96. DOI: 10.1038/nrm3758
4. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF- $\beta$ -induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res*. 2009; 19(2):156-72. DOI: 10.1038/cr.2009.5
5. Moustakas A, Heldin CH. Mechanisms of TGF $\beta$ -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition. *J Clin Med*. 2016; 5(7). DOI: 10.3390/jcm5070063

# Marcadores tumorales en diagnóstico temprano de cáncer gástrico

## Tumor markers in early diagnosis of gastric cancer

Claudia-Marcela López<sup>1,a</sup>, Paula Hurtado-Villa<sup>2,a,b</sup>

1. Estudiante de medicina. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
  2. Médica, Especialista en Genética Médica, Especialista en Bioética, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).  
b. Centro Médico Imbanaco (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Claudia-Marcela López  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
E-mail: [claudialop26@hotmail.com](mailto:claudialop26@hotmail.com)

### 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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

El cáncer gástrico es un problema significativo de salud pública a nivel mundial, siendo el segundo cáncer más común del tracto digestivo y el cuarto más común de todos los tipos de cáncer. En 2015, causó 754,000 mil muertes a nivel mundial, con una tasa de supervivencia a 5 años de 30%. En Colombia, ocurren 4,512 casos al año, y ocasiona 5,790 muertes, teniendo el mayor riesgo de mortalidad la región andina. Al momento del diagnóstico aproximadamente 50% de los pacientes tienen enfermedad extendida a regiones adyacentes, y solo a la mitad con enfermedad regional se les puede realizar una resección curativa, por lo tanto, es primordial la realización de un diagnóstico temprano. Los marcadores tumorales en cáncer gástrico se usan desde 1970, enfocándose en tratamiento y pronóstico. Marcadores clásicos tales como Pepsinogeno, Antígeno Carcinoembriogénico, CA 72-4, CA 19-9 no se recomienda en estadios iniciales debido a bajas tasas de sensibilidad. Avances prometedores en los últimos años podrían convertir a los biomarcadores epigenéticos como los marcadores tumorales de la próxima generación. Las anomalías epigenéticas juegan un rol importante en procesos cancerígenos, estos cambios heredables

en la expresión génica no atribuibles a cambios en la secuencia del DNA per se, como: metilación de DNA, modificación de histonas y regulación postranscripcional de genes mediante RNAs no codificantes, son suficientemente fuertes para regular la dinámica de la expresión de información. Además, pueden detectarse analizando ácidos nucleicos liberados constantemente por células tumorales a fluidos corporales mediante vesículas extracelulares como exosomas y cuerpos apoptóticos (secreción activa) o cuando los miRNAs de células necróticas forman complejos con proteínas de unión de RNA específicas (secreción pasiva). La metilación aberrante de un locus en determinado gen puede ser responsable de incremento o disminución de expresión génica, la cual puede manifestarse en carcinogénesis, bien sea por hipermetilación de un gen supresor de tumores o hipometilación de un protooncogen, representando alteraciones moleculares tempranas, detectable por medio de técnicas como Metilación Específica por PCR cuantitativa, la cual usa primers de múltiples dinucleótidos de citosina y guanina (región donde ocurre la metilación) lo que permite la selección y amplificación de alelos metilados, además del porcentaje de metilación, importante pues se han identificado grados de metila-

López CM, Hurtado-Villa P. Marcadores tumorales en diagnóstico temprano de cáncer gástrico. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):37-8.



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.

ción que establecen puntos de no retorno para la iniciación de este proceso. Existen listas extensas de genes metilados aberrantemente, tales como RUNX3, MINT25, Reprimo (RPRM), con sensibilidades y especificidades entre 90-95.3% y 90.3-95.8% respectivamente, en estadios tempranos por lo que podrían considerarse como biomarcadores confiables en esta etapa. Los miRNAs son oligómeros estables de RNA no codificante, los cuales pueden unirse e inhibir a más de un RNA mensajero diana. Se han identificado importantes familias de miRNA desreguladas en cáncer gástrico especialmente miR196, con altas tasas de sensibilidad y especificidad en este estadio. Teniendo en cuenta esto, los biomarcadores epigenéticos pueden constituirse como método confiable, no invasivo, para detección temprana de cáncer gástrico impactando positivamente la sobrevida de estos pacientes, se hacen necesarios más estudios que soporten su uso.

**Palabras clave:**

Marcadores tumorales tempranos, epigenética, cáncer gástrico.

**ABSTRACT**

Gastric cancer is a significant worldwide public health problem, being the second most common cancer of the digestive tract and the fourth most common of all types of cancer. In 2015, it caused 754 million deaths global wide, with a 5-year survival rate of 30%. In Colombia, there are 4,512 cases by year, resulting in 5,790 deaths, with the highest mortality risk in the Andean region. At the time of diagnosis approximately 50% of the patients have metastatic disease to adjacent regions, and only in half with regional disease can be performed a curative resection, therefore it is essential to carry out an early diagnosis. Tumor markers in gastric cancer have been used since 1970, focusing on treatment and prognosis; use of classic markers such as Pepsinogen, Carcinoembryogenic Antigen, CA 72-4, CA 19-9 is not recommended at initial stages because

of their low sensitivity rates in these. That is why promising developments in the last few years could constitute the epigenetic biomarkers as the tumor markers of the next generation. Epigenetic abnormalities play an important role in carcinogenic processes, these inheritable changes in gene expression not attributable to changes in DNA sequence by itself, such as DNA methylation, histone modification, and posttranscriptional regulation of genes by non-coding RNAs are strong enough to regulate the dynamics of the expression of information. In addition, they can be detected by analyzing nucleic acids constantly released by tumor cells to body fluids through extracellular vesicles such as exosomes and apoptotic bodies (active secretion) or when miRNAs from necrotic cells form complexes with specific RNA binding proteins (passive secretion). Aberrant methylation of a locus in a particular gene may be responsible for increased or decreased gene expression, which may be manifested in carcinogenesis, either by hypermethylation of a tumor suppressor gene or hypomethylation of a protooncogene, representing early molecular alterations, detectable by techniques such as Methylation-specific PCR Quantitative, which uses primers of multiple dinucleotides of cytosine and guanine (region where methylation occurs) allowing the selection and amplification of methylated alleles, and the percentage of methylation, important since it has been identified degrees of methylation that establish points of no return for the initiation of this process. There are extensive lists of aberrantly methylated genes, such as RUNX3, MINT25, Reprimo (RPRM), with sensitivities and specificities between 90-95.3% and 90.3-95.8% respectively, in early stages and could therefore be considered as reliable biomarkers at this stage. MiRNAs are stable oligomers of non-coding RNA, which can bind to one or more target RNA and inhibit it. Important miRNA families have been recognized as dysregulated in gastric cancer especially miR196, with high sensitivity and specificity rates at this stage. Being aware of this, epigenetic

biomarkers can be established as a likely, non-invasive and reliable method for the early detection of gastric cancer, positively impacting the survival of these patients, in this way it's required to make more studies for supporting their use.

**Keywords:**

Early tumor markers, epigenetic, gastric cancer.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Cancer [Internet]. World Health Organization. 2017 [cited 11 February 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
2. Davila C, Military C, Hospital E. Gastric cancer tumor markers. 2015; 12:403-407.
3. Hua-Hsi W, Wen-chang L, Kuo-Wang T. Advances in molecular biomarkers for gastric cancer: miRNAs as emerging novel cancer markers. *Expert Rev Mol Med.* 2014; 16: e1. DOI: 10.1017/erm.2013.16
4. Toiyama Y, Okugawa Y, Goel A. DNA methylation and microRNA biomarkers for noninvasive detection of gastric and colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 455(1-2):43-57. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.001
5. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Primera edición. Bogota D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2015.

## Módulo infecciones perinatales y defectos congénitos

# Descripción de los mecanismos fisiopatológicos entre la infección *in utero* por el virus Zika y el resultado de anomalías congénitas a nivel del sistema nervioso central

## Description of the pathophysiological mechanisms between *in utero* infection with the Zika virus and the result of congenital anomalies at the level of the central nervous system

Juliana Sossa Useche<sup>1,a</sup>, Maria Paula Peña<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de medicina. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Juliana Sossa Useche  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
E-mail: [julianasossa18@gmail.com](mailto:julianasossa18@gmail.com)

### 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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

En la actualidad se ha aceptado la relación causal entre la infección *in-utero* por el virus Zika y la aparición de anomalías congénitas, especialmente alteraciones a nivel del sistema nervioso central, sin embargo se conoce poco sobre los mecanismos fisiopatológicos que permite que la infección congénita altere el proceso de neurogenesis. Se han propuesto diferentes mecanismos que explican este proceso.

En primer lugar se considera que el tropismo por el SNC se da gracias a la expresión del receptor AXL en células con alta tasa de replicación en el cortex en desarrollo, este receptor permite la entrada del virus al ser activado por un complejo formado por fosfatidilserina (PS) de la envoltura viral y la proteína Gas6, al activarse se da un proceso de internalización mediado por Clatrina y posteriormente endocitosis que permite la entrada del virus a endosomas tempranos donde su medio ácido facilita la desnaturalización de la envoltura viral para iniciar su replicación. Además la interacción con el complejo PS/Gas6 activa la función quinasa del receptor que hace una modulación a la baja del INF de tipo 1 que disminuye la actividad de la respuesta inmune innata facilitando la invasión del

virus a diferentes células y así la propagación de la infección.

*In vitro* se ha demostrado como la expresión de proteínas virales dentro de células madre neuronales fetales (fNSC) son capaces de alterar el desarrollo de neuroesferas.

Las proteínas que se asocian con un mayor desarreglo son la NS4a y NS4b que alteran la morfología y el tamaño de las neuroesferas, teniendo un efecto sinérgico cuando hay coexpresión de ambas proteínas; además se vio mediante la incorporación de BrdU que reducen la tasa de proliferación celular y que se incrementa el proceso de autofagia, usando como marcador la conversión de la proteína autofagica LC3-I a su forma LC3-II. El aumento de la autofagia es importante si se tiene en cuenta que la replicación viral requiere de desechos secundarios a este proceso. Para entender el mecanismo por el cual se obtiene el aumento de la autofagia, se analizó cómo la expresión de NS4a y NS4b, altera la señalización de Akt en la vía PI3k bloqueando la inhibición del modulador de autofagia mTOR, con lo cual se consigue el aumento de la autofagia y consecuente replicación viral, además se explica el proceso de remodelación morfológico que se obtiene en las neuroesferas.

Sossa-Useche J, Peña MP. Descripción de los mecanismos fisiopatológicos entre la infección *in-utero* por el virus Zika y el resultado de anomalías congénitas a nivel del sistema nervioso central. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):39-40.



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.

Por ultimo se observó que el receptor AXL no solo hace parte de celulas del SNC, sino que tambien tiene una alta expresi3n en celulas de la cresta neural craneal. Cuando el virus infecta estas celulas se desarrolla un ambiente pro-inflamatorio con baja regulaci3n, que finalmente repercute en el desarrollo del ectodermo, lo cual permite asumir que de forma indirecta se afecta la neurogenesis a partir de la se1alizacion an3mala que se genera desde estructuras embrionarias adyacentes infectadas. Esta se1alizacion genera un aumento de las proyecciones neuronales y migratorias e incrementa la tasa de celulas apoptoticas del neuroectodermo en desarrollo.

**Palabras clave:**

Zika, neurodesarrollo, microcefalia, mecanismos.

**ABSTRACT**

The causal relationship between in-utero infection with the Zika virus and the appearance of congenital anomalies, especially alterations at the level of the central nervous system, has now been accepted; however little is known about the pathophysiological mechanisms that allow the infection to congenitally alter the process of neurogenesis. Different mechanisms have been proposed to explain this process.

First, it is considered that tropism by the CNS is due to the expression of the AXL receptor in cells with high replication rate in the developing cortex, this receptor allows the entry of the virus when activated by a complex formed by phosphatidylserine (PS) of the viral envelope and the Gas6 protein, when activated there is an internalization process mediated by Clatrina and later endocytosis that allows the entry of the virus to early endosomes where its acid environment facilitates the denaturation of the viral envelope to initiate its replication. In addition, the interaction with the PS / Gas6 complex activates the kinase function of the receptor that modulates downstream type 1 INF

that decreases the activity of the innate immune response, facilitating the invasion of the virus to different cells and thus the propagation of the infection.

*In vitro* has been demonstrated how the expression of viral proteins within fetal neuronal stem cells (fNSC) are capable of altering the development of neurospheres. The proteins that are associated with greater derangement are NS4a and NS4b that alter the morphology and size of the neurospheres, having a synergistic effect when there is coexpression of both proteins; It was also seen through the incorporation of BrdU that reduce the rate of cellular proliferation and that the autophagy process is increased, using as a marker the conversion of the autophagic protein LC3-I to its LC3-II form. The increase in autophagy is important if we consider that viral replication requires secondary waste to this process. To understand the mechanism by which the increase in autophagy is obtained, it was analyzed how the expression of NS4a and NS4b alters Akt signaling in the PI3k pathway, blocking the inhibition of the mTOR autophagy modulator, thereby increasing the autophagy and consequent viral replication, also explains the process of morphological remodeling that is obtained in the neurospheres.

Finally, it was observed that the AXL receptor is not only part of the CNS cells, but also has a high expression in cells of the cranial neural crest. When the virus infects these cells develops a pro-inflammatory environment with low regulation, which ultimately affects the development of the ectodermal, which allows us to indirectly affect the neurogenesis from the anomalous signaling that is generated from embryonic structures adjacent infected. This signaling generates an increasement in neuronal and migratory projections and increases the rate of apoptotic cells of the developing neuroectoderm.

**Keywords:**

Zika, neurodevelopment, microcephaly. mechanisms.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Meertens L, Labeau A, Dejarnac O, Cipriani S, Sinigaglia L, Bonnet-Madin L, *et al.* Axl Mediates ZIKA virus entry in human glial cells and modulates innate immune responses. *Cell Reports*. 2017; 18(2):324-333. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.045
2. Nowakowski T, Pollen A, Di Lullo E, Sandoval C, Bershteyn M, Kriegstein A. Expression analysis highlights AXL as a candidate Zika virus entry receptor in neural stem cells. *Cell Stem Cell*. 2016; 18(5):591-596. DOI: 10.1016/j.stem.2016.03.012
3. Bayless N, Greenberg R, Swigut T, Wysocka J, Blish C. Zika virus infection induces cranial neural crest cells to produce cytokines at levels detrimental for neurogenesis. *Cell Host & Microbe*. 2016; 20(4):423-428. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.006
4. Liang Q, Luo Z, Zeng J, Chen W, Foo S, Lee S *et al.* Zika virus NS4A and NS4B proteins deregulate Akt-mTOR signaling in human fetal neural stem cells to inhibit neurogenesis and induce autophagy. *Cell Stem Cell*. 2016; 19(5):663-671. DOI: 10.1016/j.stem.2016.07.019



# Mecanismos neuropatológicos de la infección congénita por citomegalovirus

## Neuropathological mechanisms of congenital cytomegalovirus infection

María José Escobar Domingo<sup>1,a</sup>, Isabella Piedrahita Yusty<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de medicina. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

María José Escobar Domingo  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
E-mail: [mjescobard@javerianacali.edu.co](mailto:mjescobard@javerianacali.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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia Herpesviridae y al género Herpesvirus. Es un virus envuelto, con cápside icosaédrica y genoma DNA doble cadena lineal. Se establece en fase latente durante toda la vida del huésped, con reactivaciones periódicas. En el neurodesarrollo está asociado a serias secuelas, tales como retardo mental, parálisis cerebral y pérdida de la audición neurosensorial. Sin embargo, solo el 10-15% de neonatos con CMV congénito presentarán manifestaciones clínicas al nacer.

La infección por CMV es la causa más común de infecciones congénitas en todo el mundo. La inmunidad materna abarca numerosos factores que influyen la transmisión materno-fetal: el trimestre de exposición, la edad, la carga viral y la serología de la madre. Dentro de las anomalías estructurales neurológicas se destacan las calcificaciones intracraneanas, ventriculomegalia, polimicrogiria y quistes porencefálicos asociados a esquizencefalia. Estas alteraciones son posibles debido a que el CMV tiene la capacidad de evadir la respuesta anti-viral del huésped a través de moléculas como UL38 y UL29/28. De esta forma, favorece

la expresión de MIEP, la cual es una proteína viral promotora de la expresión de genes virales inmediatos tempranos (IE). Por otra parte, también puede interrumpir el ciclo celular a través de UL37.

El proceso de daño a nivel del Sistema Nervioso Central se ve altamente influenciado por la capacidad del virus de inhibir la apoptosis en las células que infecta mediante la expresión de genes virales IE1, IE2, UL36 y UL37. Al mismo tiempo, induce muerte celular en zonas vecinas a la infección por medio de mecanismos neuroinflamatorios que generan neurotoxicidad. Un aspecto de gran relevancia es la permisividad a la infección según el tipo de célula cerebral, las células madre neuronales, las células endoteliales de la microvasculatura cerebral y los astrocitos permiten la infección por CMV, lo contrario sucede en microglías, oligodendrocitos y neuronas diferenciadas.

En este orden de ideas, al infectar células madre neuronales, tienen la capacidad de alterar la formación de nuevos circuitos neuronales durante el desarrollo, pues interrumpen sus procesos de autorenovación, diferenciación y migración. Otro blanco celular del CMV son los citotrofoblastos, el infectarlos, conlleva a la pérdida de cier-

Escobar-Domingo MJ, Piedrahita-Yusty I. Mecanismos neuropatológicos de la infección congénita por citomegalovirus. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):41-2.



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.

tas moléculas involucradas en la adhesión, invasión y remodelamiento placentario, conllevando finalmente a insuficiencia placentaria. La hipoxia fetal relacionada con dicho hallazgo contribuye a la disminución del crecimiento intrauterino y a la polimicrogiria.

Futuros estudios son necesarios para la comprensión total de los mecanismos neuropatológicos de la infección congénita por citomegalovirus, que contribuirán en gran medida en el desarrollo de tratamientos que permitan disminuir al máximo las secuelas neurológicas descritas.

**Palabras clave:**

Citomegalovirus, Infección congénita, Neuropatogénesis, CMV.

**ABSTRACT**

The cytomegalovirus (CMV) belongs to the family Herpesviridae and the genus Herpesvirus. It is an enveloped virus, with an icosahedral capsule and a dsDNA genome. It is established in the latent phase throughout the life of the host, with periodic reactivations. In neurodevelopment it is associated with serious sequelae, such as mental retardation, cerebral palsy and loss of sensorineural hearing. However, only 10-15% of neonates with congenital CMV will present clinical manifestations at birth.

CMV infection is the most common cause of congenital infections worldwide. Maternal immunity covers many factors that influence maternal-fetal transmission: the exposure period, age, viral load and serology of the mother. Among the structural neurological abnormalities are intracranial calcifications, ventriculomegaly, polimicrogiria and porencephalic cysts associated with schizencephaly. These alterations are possible because CMV has the ability to evade the host's anti-viral response through molecules such as UL38 and UL29 / 28. In this way, it favors the expression of MIEP, which is a viral protein that promotes the expression of early

immediate viral genes (IE). Besides, it can also interrupt the cell cycle through UL37.

The process of damage at the level of the Central Nervous System is highly influenced by the ability of the virus to inhibit apoptosis in the cells it infects through the expression of viral genes IE1, IE2, UL36 and UL37. At the same time, it induces cell death in areas neighboring the infection through neuroinflammatory mechanisms that generate neurotoxicity. One aspect of great relevance is the permissiveness to infection according to the type of brain cell, the neuronal stem cells, the endothelial cells of the cerebral microvasculature and the astrocytes allow the infection by CMV, and the opposite happens in microglia, oligodendrocytes and differentiated neurons.

In this order of ideas, by infecting neuronal stem cells, they have the capacity to alter the formation of new neuronal circuits during development, as they interrupt their processes of self-renewal, differentiation and migration. Another cell target of CMV are cytotrophoblasts. By infecting them, it leads to the loss of certain molecules involved in adhesion, invasion and placental remodeling, eventually leading to placental insufficiency. Fetal hypoxia related to this finding contributes to the decrease of intrauterine growth and to polimicrogiria.

Future studies are necessary to fully understand the neuropathological mechanisms of congenital cytomegalovirus infection, which will greatly contribute to the development of treatments that minimize the neurological sequelae described.

**Keywords:**

Cytomegalovirus, Congenital infection, Neuropathogenesis, CMV.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Cheeran M, Lokensgard J, Schleiss M. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: Disease mechanisms and prospects for intervention. *Clinical*

*Microbiology Reviews*. 2009;22(1):99-126. DOI: 10.1128/CMR.00023-08

2. González H, Silva A, Martín C. Modulación de la apoptosis por citomegalovirus en la perspectiva del sistema nervioso central. *Revista Chilena de Infectología*. 2016;33(1):44-54.

3. Pierre M, Beltran J, Cristea IM. The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: Lesson from proteomics. *Expert review of proteomics*. 2014;11(6):697-711. DOI: 10.1586/14789450.2014.971116

## Módulo infecciones perinatales y defectos congénitos

# ¿Simposio de enfermedades asociadas a procesos genéticos, o bien simposio de procesos genéticos asociados a enfermedades?

## Symposium on diseases associated with genetic processes, or else symposium on disease associated genetic processes?

Alberto Gómez Gutiérrez<sup>1,a</sup>

1. Biólogo, Microbiólogo, Doctor en Bioquímica, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina.

a. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Alberto Gómez Gutiérrez  
Pontificia Universidad Javeriana Bogotá  
E-mail: [agomez@javeriana.edu.co](mailto:agomez@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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

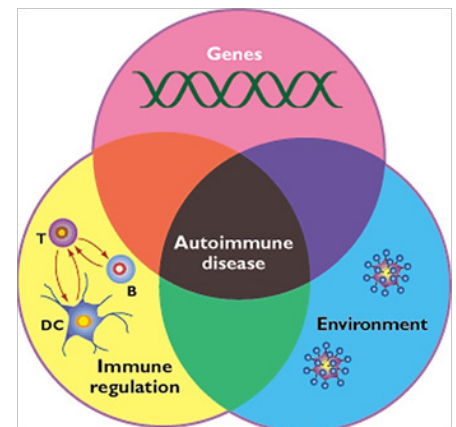
Para iniciar este simposio, conviene preguntarse si las ponencias tratarán sobre las enfermedades que están asociadas a procesos genéticos, o bien a los procesos genéticos que están asociados a algunas enfermedades. Y la pregunta es relevante, por cuanto subyace otra pregunta bajo esta: ¿Es la enfermedad producto de los genes?

Para responder a la pregunta subyacente comenzaré por recordar que los genes son producto de los genes. Este concepto, más que obvio, resulta sumamente interesante en relación al proceso de autogeneración del código de la vida. Pero no hay espacio suficiente en este evento para entrar en disquisiciones filosóficas. En consecuencia, podemos pasar a una segunda consideración, dejando abierta la primera para una reflexión posterior. A esta la podemos formular matemáticamente: Genes + Virus + (Inmunidad) = Enfermedad.

En esta fórmula dos de sus variables son de signo positivo, es decir que para que haya enfermedad debe haber genes y virus involucrados, y no debe haber inmunidad o, alternativamente, puede haber también una inmunidad negativa o deletérea como

en el caso de la autoinmunidad. La fórmula puede representarse gráficamente con un triángulo (el triángulo de la enfermedad) con tres aristas: Genes – Virus – Respuesta Inmune.

Y esta trilogía puede también representarse con un diagrama de Venn (Figura 1), tal y como la presentaron hace ya 17 años Joerg Ermann y Garrison Fathman en *Nature Immunology*.



**Figura 1.** Requisitos para el desarrollo de una enfermedad autoinmune.

Este mismo esquema servirá para elaborar sobre dos enfermedades, o grupos de

Gómez-Gutiérrez A. ¿Simposio de enfermedades asociadas a procesos genéticos, o bien simposio de procesos genéticos asociados a enfermedades? *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):43-4



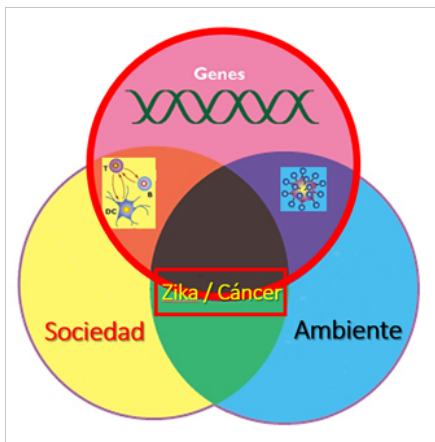
La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

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.

enfermedades, en Zika y el Cáncer, que serán analizadas y expuestas en este VIII Simposio.

Pero, antes de avanzar, volvamos a la primera consideración: los genes son producto de los genes. A partir de esta premisa, se debe anotar que también la respuesta inmune es producto de los genes, y que los virus son producto de los genes. En este sentido, en el diagrama de Venn propuesto por Ermann y Fathman, se podrían subir estas dos variables (respuesta inmune y virus) al dominio de los genes, y liberar dos dominios para proponer dos nuevos protagonistas, el Ambiente y la Sociedad, que a mi modo de ver hacen falta en la trilogía matemática de la enfermedad, y que deberían ser incluidos en la siguiente fórmula de mayor espectro conceptual: (Genes/Virus/Inmunidad) + Ambiente + Sociedad = Enfermedad.

La gráfica resultante (Figura 2), adaptada a partir de Ermann y Fathman (2001), se vería entonces así:



**Figura 2.** Requisitos para el desarrollo de la enfermedad.

En conclusión, y para darle curso a las ponencias preparadas por los siguientes conferencistas, propongo que se integre en la discusión a estos dos determinantes esenciales de la enfermedad que puede tener también, como se verá, componentes genéticos tripartitos.

**Palabras clave:**

Genes, enfermedad, Zika, sociedad, ambiente.

**ABSTRACT**

To open this symposium, it is worth asking if the following talks will deal with the diseases that are associated with genetic processes, or else with the genetic processes that are associated with some diseases. And this question is relevant, as another question arises: Is the disease the product of genes?

To answer this last underlying question, I will begin by remembering that genes are the product of genes. This concept, more than obvious, is extremely interesting in relation to the process of self-generation of the code of life. But there is not enough space in this event to follow into philosophical disquisitions. Consequently, we can move on to a second consideration, leaving the first one open for further reflection. The second consideration can be formulated mathematically: Genes + Virus + (Immunity) = Disease.

In this formula, two of its variables are positive, meaning that for there to be disease there must be genes and viruses involved, and there must be no immunity or, alternatively, there may also be a negative or deleterious immunity as in the case of autoimmunity. The formula can be represented graphically with a triangle (the triangle of the disease) with three edges: Genes - Virus - Immune Response.

And this trilogy can also be represented with a Venn diagram (Figure 1), as it was presented 17 years ago by Joerg Ermann and Garrison Fathman in Nature Immunology.

This same scheme will serve to elaborate on two diseases, or groups of diseases, Zika and Cancer, which will be analyzed and exposed in this VIII Symposium.

But, before moving on, let's return to the

first consideration: genes are the product of genes. From this premise, it should be noted that the immune response is also the product of genes, and that viruses are the product of genes. In this sense, in the Venn diagram proposed by Ermann and Fathman, these two variables (immune response and virus) could be included to the domain of the genes, and two domains could be released to propose two new protagonists, Environment and Society, which are needed in the mathematical trilogy of disease, and should be represented on the basis of the following formula of broader conceptual spectrum: (Genes / Virus / Immunity) + Environment + Society = Disease.

The resulting graph, adapted from Ermann and Fathman (2001), would look as represented in Figure 2.

In conclusion, and to follow up on the papers prepared by the following speakers, I propose to integrate these two essential determinants of the disease into the discussion, which, as will be seen, may also have tripartite genetic components.

**Keywords:**

Genes, disease, Zika, society, environment.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ermann J, Fathman G. Autoimmune diseases: genes, bugs and failed regulation. *Nat Immunol.* 2001 Sep;2(9):759-61. DOI: 10.1038/ni0901-759

## Módulo presente y futuro del laboratorio de genética

# *Análisis del perfil de excreción de ácidos orgánicos de cadena corta y media en lactantes que reciben fórmulas infantiles*

## Analysis of urinary organic acids excretion profile of short and medium chain in neonates

Angie Marcela Calvo<sup>1,a</sup>

1. Bacterióloga

a. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Angie Marcela Calvo Barbosa  
Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá  
E-mail: [angie.calvo09@gmail.com](mailto:angie.calvo09@gmail.com)

### 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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

Las acidemias orgánicas son un grupo de enfermedades que se manifiestan desde los primeros días de vida. Estas enfermedades se diagnostican mediante el análisis del perfil de excreción urinaria de ácidos orgánicos, realizado por Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC-MS), donde se puede observar el aumento o presencia de uno o varios metabolitos, que pueden ser representativos de una enfermedad específica. En el metabolismo humano muchos de los ácidos orgánicos son sintetizados a partir de la dieta, por medio de vías metabólicas implicadas en la degradación de aminoácidos, ácidos grasos y carbohidratos. En estudios previos se ha evidenciado que hábitos alimentarios específicos pueden influir en el perfil de excreción de ácidos orgánicos, sin embargo, la mayoría de estos estudios, evalúan población infantil fuera del periodo neonatal y adultos principalmente. Por esta razón, se planteó como objetivo, describir el perfil de excreción de ácidos orgánicos de cadena corta y media en neonatos nacidos que consumieran fórmulas infantiles y leche materna. Para esto, se llevó a cabo un análisis semicuantitativo del perfil de excreción de ácidos orgánicos, mediante GC-MS, en muestras

de orina de población neonatal que consumía leche materna o fórmulas infantiles. Se observó excreción urinaria de alrededor de 35 ácidos orgánicos de cadena corta y media que incluyen metabolitos derivados del ciclo de Krebs, del metabolismo de aminoácidos y ácidos grasos. Se evidenciaron cambios en el perfil de excreción de ácidos orgánicos asociados a la dieta que afectan la interpretación del mismo, debido a la excreción de metabolitos asociados a acidemias orgánicas y cambios en los niveles de varios ácidos orgánicos.

### Palabras clave:

Ácidos orgánicos, acidemias orgánicas, fórmulas infantiles, cromatografía de gases, espectrometría de masas, metabolitos

### ABSTRACT

Organic acidurias are a group of diseases that may start their clinical presentation from the first days of life. These diseases are diagnosed by urinary organic acids profile analysis by gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS) where presence or increments of metabolites characteristic of specific organic acidurias may be detected. In human metabolism several organic acids are synthesized from diet through metabolic

Calvo AM. Análisis del perfil de excreción de ácidos orgánicos de cadena corta y media en lactantes que reciben fórmulas infantiles. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):45-6



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.

pathways involved in degradation of amino acids, fatty acids and carbohydrates. Previous studies have shown that dietary habits may influence the organic acid excretion profile, however, most studies have evaluated infants, children and adults rather than newborns. For this reason, the aim of the study was to describe the organic acids excretion profile of newborn consumed infant formula and breast milk. To archive such aim, a semiquantitative analysis of the organic acids excretion profile was performed by GC-MS in urine samples from newborns feed with breast milk and infant formulas. In the profiles obtained it was observed the excretion of 35 short and medium chain organic acids including metabolites derived from Krebs cycle, and the metabolism of amino acids and fatty acids. In addition, changes in the organic acids excretion profile depending on the diet were observed. Such changes may affect the interpretation of the profile since it was detected the presence of metabolites associated to organic acidurias as well as changes in the levels of several organic acids between both populations.

**Keywords:**

Organic acids, organic acidemias, infant formula, gas chromatography, mass spectrometry, metabolites.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Barrera L, Espejo A, García E, Echeverri O. Errores innatos del metabolismo. Un abordaje integral del diagnóstico al tratamiento. Editorial Pontificia Universidad Javeriana: Bogotá; 2014.
2. Chalmers RA, Healy MJ, Lawson AM, Watts RW. Urinary organic acids in man. II. Effects of individual variation and diet on the urinary excretion of acidic metabolites. Clin Chem. 1976 Aug;22(8):1288-91.
3. Kumari C, Singh A, Ramji S, Shoemaker JD, Kapoor S. Urinary organic acids quantitated in a healthy north Indian pediatric population. Indian J Clin Biochem. 2015; 30(2):221-9. DOI: 10.1007/s12291-014-0419-3
4. Hernandez AG. Tratado de nutrición: Nutrición humana en el estado de salud. Editorial Médica Panamericana; 2010.
5. Prieto JA, Andrade F, Aldámiz L, Sanjurjo P. Análisis de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas. Quimica Clínica. 2007; 26(2):66-72.

## Módulo retos en oncogenética

# Estudio piloto de riesgo genotóxico por exposición ocupacional a insecticidas, mediante biomarcadores genéticos de efecto temprano

## Pilot study of genotoxic risk due to occupational exposure to insecticides, using genetic biomarkers of early effect

Enrique Vergara Escudero<sup>1,a</sup>, Laura María Rey Henao<sup>1,a</sup>, Elizabeth Londoño Velasco<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de medicina. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
  2. Bióloga, Magister en Ciencias Biomédicas, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

### CORRESPONDENCIA

Elizabeth Londoño Velasco  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
E-mail: [elivelasco@javerianacali.edu.co](mailto:elivelasco@javerianacali.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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

**Introducción:** Los insecticidas organofosforados y piretroides son químicos empleados para el control de vectores. Dado a que en los últimos años en la ciudad de Cali se ha incrementado el pico epidemiológico de enfermedades transmitidas por vectores, las fumigaciones con este tipo de insecticidas también van en ascenso. La población en mayor riesgo de exposición son los individuos aplicadores, quienes por su ocupación están expuestos con mayor frecuencia a estos químicos, tanto vía dérmica, como respiratoria. Sin embargo, son pocos los estudios que han identificado los efectos genotóxicos y citotóxicos de los insecticidas en población urbana. Según el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) los insecticidas organofosforados, como el malatión, están clasificados como probablemente carcinogénicos para humanos (Grupo A2), y están asociados con genotoxicidad y desarrollo de linfoma no-Hodgkin, leucemia, cáncer de próstata y pulmón; mientras que de los piretroides, como la permetrina, ha sido demostrado que incrementan el estrés oxidativo, el daño en el ADN, y se han relacionado con mieloma múltiple. En relación a lo anterior, y en coherencia con el

“Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012-2021”, el cual tiene como propósitos fortalecer la prevención de riesgos profesionales a través de la promoción de la salud en el trabajo, fomentar la cultura de autocuidado con estilos de vida saludables y actualizar los métodos de identificación de probables agentes carcinógenos ocupacionales, mediante biomarcadores de exposición y efecto.

**Objetivo:** Evaluar el daño genotóxico y citotóxico en células epiteliales de la cavidad bucal de hombres expuestos ocupacionalmente a insecticidas organofosforados y piretroides, los cuales son empleados para el control químico de vectores en la ciudad de Cali.

**Materiales y métodos:** Estudio piloto descriptivo de corte transversal. Se reclutaron 62 hombres adultos saludables, 31 individuos aplicadores de insecticidas, y 31 individuos controles no expuestos ocupacionalmente. Se firmó el consentimiento informado y se diligenció una encuesta para recoger datos personales, antecedentes familiares y ocupacionales, y estilo de vida. Se colectaron muestras celulares del epitelio de la cavidad bucal y se aplicó el ensayo citómico de micronúcleos.

**Resultados:** Los resultados indican que no hay diferencias entre los grupos de estudio respecto a edad, consumo de alcohol,

Vergara-Escudero E, Rey-Henao L, Londoño-Velasco E. Estudio piloto de riesgo genotóxico por exposición ocupacional a insecticidas, mediante biomarcadores genéticos de efecto temprano. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):47-8.



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.

actividad física y estrato socioeconómico. Por otro lado, los datos preliminares obtenidos mediante el ensayo citómico de micronúcleos reveló una mayor frecuencia de células carioplásticas y basales en el grupo expuesto con respecto al grupo control. El hallazgo de micronúcleos se apreció sólo en expuestos, en una frecuencia de 0,1.

**Conclusión:** La mayoría de estudios realizados en Colombia en este tipo de poblaciones emplean biomarcadores de exposición, y pocos o ningún emplean biomarcadores de efecto biológico para la evaluación de riesgo. Nuestro estudio podría considerarse pionero en la evaluación del efecto genotóxico y citotóxico de los insecticidas en población urbana expuesta ocupacionalmente. Luego, los hallazgos obtenidos en este tipo de estudios motivan hacia el diseño de estrategias de vigilancia epidemiológica empleando pruebas citogenéticas para la evaluación de genotoxicidad y citotoxicidad a agentes químicos en el trabajo.

**Palabras clave:**

Genotoxicidad, citotoxicidad, micronúcleos, insecticidas, salud ocupacional..

**ABSTRACT**

**Background:** The organophosphate and pyrethroid insecticides are chemicals used for vector control. Noticing that in Cali there has been an epidemiological peak of vector-transmitted diseases in the last years, the fumigation with these chemicals insecticides have increased too. The population with the highest risk of exposure are the labor workers, who are exposed with a higher frequency to the chemicals at work, either by dermal contact or respiratory inhalation. Nevertheless, there are few studies that have identified the genotoxic and cytotoxic effects of these insecticides in urban population. The International Agency for Research on Cancer (IARC) says, that the organophosphate, such as malathion, are classified as probably carcinogenic to humans (Group 2A) and are associated with genotoxicity and the development of non-Hodgkin lympho-

ma, leukemia, prostate and lung cancer. Likewise, pyrethroids, such as permethrin, have been proven to rise oxidative stress, DNA damage and have been linked with multiple myeloma. In relation with the statements above and in coherence with the “Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia 2012-2021”, which purposes are to strengthen the professional risk prevention through promotion of health at work, foment the auto-care culture with healthy lifestyles and actualize the methods for the identification of probable carcinogenic agents at work, through exposure and effect biomarkers.

**Objective:** To evaluate the genotoxic and cytotoxic damage in epithelial cells from the oral cavity of men occupationally exposed to organophosphate and pyrethroid insecticides, which are used for chemical control of mosquitoes in Cali.

**Materials and methods:** Pilot study with cross-sectional descriptive methodology. There were recruited 62 healthy male individuals, 31 fumigators that used these insecticides and 31 individuals no-exposed occupationally. An informed consent was signed and survey containing personal information, family and occupational backgrounds and lifestyle data was filled. Then, an epithelial cell sample was collected from the oral cavity and the micronucleus cytome assay was performed.

**Results:** The results show no difference between the two study groups in age, alcohol consumption, physical activity and socioeconomic stratum. On the other side, the preliminary data obtained with the micronucleus cytome assay revealed a higher frequency of karyolytic and basal cells in the exposed group compared to the control group. The micronucleus finding was only found in the exposed group, with a frequency of 0.1. Conclusions: Most of the studies made in Colombia with these types of populations, use exposure biomarkers, and few or none use effect biomarker for risk evaluation.

**Conclusions:** Our study can be considered pioneer in the evaluation of genotoxic and cytotoxic effects of insecticides in urban population occupationally exposed.

Then, the findings obtained from the study motivate the design of strategies for the epidemiologic surveillance using cytogenetic tests to evaluate genotoxicity and cytotoxicity of chemicals agents at work.

**Keywords:**

Genotoxicity, cytotoxic, micronucleus, insecticides, occupational health.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Gómez S, Martínez C, Carbajal Y, Martínez A, Calderón ME, Villalobos R, et al. Riesgo genotóxico por la exposición ocupacional a plaguicidas en América Latina. *Rev Int Contam Ambient.* 2013;29:159-80.
2. Cárdenas O, Elizabeth S, Jaime E. Uso de plaguicidas inhibidores de acetilcolinesterasa en once entidades territoriales de salud en Colombia, 2002-2005. *Bio-médica.* 2010;30:95-106.
3. World Health Organization. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2014;(April 2014):60. Available from: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/internrep/14-002.pdf>
4. Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto Nacional de Cancerología. Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012-2021 [Internet]. Bogotá D.C; 2012 [cited 10 February 2018]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/plan-nacional-control-cancer.pdf>
5. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N *et al.* An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis.* 2007;28(3):625-31. DOI: 10.1093/carcin/bgl177



# Rol de la proteína de fusión Rel-A en ependimoma supratentorial

## Role of Rel- A fusion protein in supratentorial ependymoma

Ricardo Andrés Montenegro Sánchez<sup>1,a</sup>, Alexandra Valencia Pérez<sup>1,a</sup>, Martha Lucia Montes Hurtado<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de medicina. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
  2. Médica, Especialista en Anatomía Patológica y Patología Clínica, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

### CORRESPONDENCIA

Martha Lucia Montes Hurtado  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
E-mail: [mlmontes@javerianacali.edu.co](mailto:mlmontes@javerianacali.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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

El Ependimoma supratentorial es un tumor glial primario del Sistema Nervioso Central que surge de las células ependimarias, estas células se encuentran tapizando las cavidades de los ventrículos cerebrales y el canal medular. Este tipo de tumor es un subtipo de glioma, debido a que proviene de las células de la glía radial. La clasificación histopatológica según la OMS es grado II o III y es supratentorial por la ubicación anatómica respecto al tentorio; por lo que se pueden afectar algunas estructuras como los hemisferios cerebrales, ventrículos laterales y tercer ventrículo. Este tipo de ependimoma representa el 9% de los tumores encefálicos infantiles, en esta población el 90% son intracraneales y de estos el 40% son supratentoriales. Tiene un pico de incidencia a los 5 años y afecta principalmente a hombres menores de 18 años. La supervivencia a 5 años en pacientes pediátricos es del 14%.

Se plantea que el mecanismo por el cual se origina el ependimoma ST fusión RELA positivo es una cromoptosis, que es una fragmentación y reensamblaje aleatorio del cromosoma 11q13.1, generando la fusión de los genes RELA, que originalmente es un protooncogen, es decir que

tiene la función de regular la proliferación celular y C11orf95 cuya función es desconocida. Al quedar amalgamados la función original de RELA se altera y la proliferación celular ocurre de manera incontrolada.

Este proceso se da gracias a que el gen RELA codifica para la subunidad central RelA-P65 del complejo NFKB. El cual es un factor de transcripción pleiotrópico involucrado en la angiogénesis, proliferación y crecimiento celular. Esta proteína de fusión genera una activación constitutiva aberrante con mayor biodisponibilidad y translocación a núcleo. Estas translocaciones se dan una vez las IKK (Kinasas de los inhibidores NFKB) fosforilan a los inhibidores de NFKB (IKBS), liberando al NFKB y permitiendo su paso al núcleo. La facilidad con la que se une a los promotores de los genes diana es debido al dominio transactivador que posee esta subunidad, que permite reconocimiento de estos.

El estudio de este subtipo de glioma es relevante por la población a la cual afecta, el comportamiento biológico agresivo que posee debido a la proteína de fusión y porque la comprensión de la fisiopatología es un avance para obtener un objetivo farmacológico, que permita impactar en el

Montenegro-Sánchez RA, Valencia-Pérez AV, Montes-Hurtado ML. Rol de la proteína de fusión Rel-A en ependimoma supratentorial. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):49-50.



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.

pronóstico. Es importante dar a conocer la importancia de la ontogenética y que no es lejana al ejercicio de la práctica clínica.

**Palabras clave:**

Ependimoma supratentorial, Rel-A, cromoptosis, p65, NF-κB.

**ABSTRACT**

The supratentorial Ependymoma is a primary glial tumor of the Central Nervous System that arises from the ependymal cells, these cells cover the cavities of the cerebral ventricles and the spinal canal. This type of tumor is a subtype of glioma, because it comes from the cells of the radial glia. The histopathological classification according to the WHO is grade II or III and is supratentorial by the anatomical location with respect to the tentorium; it means that it can affect some structures such as the cerebral hemispheres, lateral ventricles and third ventricle.

This type of ependymoma represents 9% of childhood brain tumors, in this population 90% are intracranial and of these 40% are supratentorial. It has a peak of incidence at 5 years and mainly affects men under 18 years. The 5-year survival in pediatric patients is 14%.

It is suggested that the mechanism by which ST relapse positive ependymoma fusion is originated is a chromoptosis, which is a fragmentation and random reassembly of chromosome 11q13.1, generating the fusion of RELA genes that is originally a protooncogen, it has the function of regulating cell proliferation and C11orf95, whose function is unknown. When they are amalgamated, the original function of RELA is altered and cell proliferation occurs uncontrollably. This process is due to the fact that the RELA gene codes for the central subunit RelA-P65 of the NFKB complex. Which is a pleiotropic transcription factor involved in angiogenesis, cell proliferation and growth. This fusion protein generates an aberrant constitutive activation with

greater bioavailability and translocation to the nucleus. These translocations are given once the IKK (Kinases of inhibitors NFKB) phosphorylate the inhibitors of NFKB (IKBS), releasing the NFKB and allowing its passage to the nucleus. The ease with which it binds to the promoters of the target genes is due to the transactivating domain possessed by this subunit, which allows recognition of them.

The study of this glioma subtype is relevant because of the population that it affects, its aggressive biological behavior due to the fusion protein and because the understanding of the pathophysiology provides an advance to obtain a pharmacological target, which allows impact on the prognostic. It is important to know the importance of ontogenetics and that it is not far from the practice of clinical practice.

**Keywords:**

Supratentorial ependymomas, Rel-A, cromptosis, P65, NF-κB.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Figarella-Branger D, Lechapt-Zalcman E, Tabouret E, Jünger S, de Paula AM, Bouvier C *et al.* Supratentorial clear cell ependymomas with branching capillaries demonstrate characteristic clinicopathological features and pathological activation of nuclear factor-kappa signaling. *Neuro Oncol.* 2016; 18(7):919-27. DOI:10.1093/neuonc/now025
2. Pietsch T, Wohlers I, Goschzik T, Dreschmann V, Denkhaus D, Dörner E, Rahmann S, Klein hitpass L. Supratentorial ependymomas of childhood carry c11orf95-rela fusions leading to pathological activation of the nf kb signaling pathway. *Acta neuropathol* 2014; 127:609-611. DOI 10.1007/s00401-014-1264-4
3. Perkins N. The diverse and complex roles of nf kb subunits in cancer. *Nat Rev Cancer.* 201219; 12(2):121-32. DOI:10.1038/nrc3204

4. Nakamura T, Fukuoka K, Ikeda J3, Yoshitomi M, Udaka N, Tanoshima R *et al.* Encouraging option of multi-staged gross total resection for a c11orf-rela fusion-positive supratentorial anaplastic ependimoma. *Brain Tumor Pathol.* 2017; 34(4):160-164. DOI 10.1007/s10014-017-0297-5

5. Instituto nacional del cáncer. Childhood ependymoma treatment (pdq®)–health professional version. Nih. Actualización: 29 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://www.Cancer.Gov/types/brain/hp/child-ependymoma-treatment-pdq>

## Módulo enfermedades raras y defectos congénitos

# Abordaje de las anomalías congénitas y enfermedades raras desde la perspectiva de la salud pública: Experiencia en Argentina

## Anomalías congénitas y enfermedades raras. Abordaje desde la Salud Pública

Boris Groisman<sup>1,a</sup>

1. Médico Genetista, Especialista en Epidemiología.

a. Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina RENAC (Argentina)

### CORRESPONDENCIA

Boris Groisman  
Red Nacional de Anomalías Congénitas  
E-mail: [bgroisman@gmail.com](mailto:bgroisman@gmail.com)

### 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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

Los niveles de prevención en salud son tres: primaria, secundaria y terciaria. La prevención primaria corresponde a las medidas orientadas a evitar la ocurrencia de la enfermedad mediante el control de los factores causales (por ejemplo: fortificación de alimentos, suplementación vitamínica con ácido fólico, vacunación antirubeólica, evitar exposición a agentes teratogénicos, identificación y asesoramiento genético de parejas y grupos poblacionales en riesgo, entre otros). Existen 5 pilares de la prevención: incentivos, evidencia, contexto, estrategias y herramientas. Los incentivos corresponden a la información de mortalidad y morbilidad, que sirve como hito para la evaluación de intervenciones y como base moral para la acción. La evidencia implica cuantificación del riesgo (relativo y absoluto) y caracterización de los factores de riesgo y eventos asociados; cabe destacar el carácter modificable de algunos factores de riesgo y las acciones que se pueden desarrollar para prevenir la exposición. El contexto local hace hincapié en la prevalencia de exposición, cuanto más prevalente es un factor de riesgo, mayor es el número potencial de casos. En cuanto a las estrategias, se destaca la importancia de la prevención a nivel pre-

concepcional y la integración de abordajes poblacionales e individuales. En relación a las herramientas, se presentan programas e intervenciones desarrollados en Argentina: la Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina, la fortificación de las harinas con ácido fólico, el Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas, la pesquisa neonatal de errores innatos del metabolismo, el Programa Nacional de Enfermedades poco frecuentes y anomalías congénitas y la línea de salud fetal.

### Palabras clave:

Salud pública, enfermedades raras, anomalías congénitas, Argentina.

### ABSTRACT

The health prevention levels are three: primary, secondary and tertiary. Primary prevention measures are those aimed at preventing the occurrence of the disease by controlling the causal factors (for example: fortification of food, vitamin supplementation with folic acid, vaccination against rubella, avoiding exposure to teratogenic agents, genetic counseling of couples at risk, among others). There are 5 pillars of prevention: incentives, evidence, context, strategies and tools. The incentives include information on mortality and

Groisman B. Abordaje de las anomalías congénitas y enfermedades raras desde la perspectiva de la salud pública: Experiencia en Argentina. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):51-2.



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.

morbidity, which serves as a milestone for the evaluation of interventions and as a moral basis for action. The evidence implies quantification of risk (relative and absolute) and characterization of risk factors and associated events; it is important to highlight the modifiable nature of some risk factors and the actions that can be developed to prevent exposure. The local context emphasizes the prevalence of exposure, the more prevalent a risk factor is, the greater the potential number of cases. As for the strategies, the importance of prevention at the pre-conception level and the integration of population and individual approaches is belabored. In relation to the tools, programs and interventions developed in Argentina are presented: the National Network of Congenital Anomalies of Argentina, the fortification of wheat flour with folic acid, the National Program of Congenital Heart Defects, neonatal screening of inborn errors of metabolism, the National Program of rare diseases and congenital anomalies and the Fetal health phone line.

**Keywords:**

Public health, rare diseases, congenital anomalies, Argentina.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Groisman B, Liascovich R, Bidondo MP, Barbero P, Duarte S, Tellechea AL *et al*. Birth defects surveillance: experiences in Argentina and Colombia. *J Community Genet.* 2019; 10(3):385-393. DOI: 10.1007/s12687-018-00403-6
2. Vishnopolska SA, Turjanski AG, Herrera Piñero M, Groisman B, Liascovich R, Chiesa A, Marti MA. Genetics and genomic medicine in Argentina. *Mol Genet Genomic Med.* 2018; 6(4):481-491. DOI: 10.1002/mgg3.455.
3. Bidondo MP, Groisman B, Barbero P, Liascovich R. Public health approach to birth defects: the Argentine experience. *J Community Genet.* 2015; 6(2):147-56. DOI: 10.1007/s12687-014-0209-x.

4. Fineberg HV. The paradox of disease prevention: celebrated in principle, resisted in practice. *JAMA.* 2013; 310(1):85-90. DOI: 10.1001/jama.2013.7518.

5. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health.* 2010; 100(4):590-595. DOI: 10.2105/AJPH.2009.185652.

# ***Avances en el diagnóstico molecular de trastornos mendelianos***

## **Advancements in molecular genetic diagnostics of mendelian disease**

Daniel Pineda Alvarez<sup>1,a</sup>

1. Médico, Genetista Molecular Clínico y Citogenetista Clínico, Doctor en Genética Médica, Fellow en Medicina Genómica, Director Médico de Oncología en Invitae Corporation.

a. Invitae Corporation (Colombia)

### **CORRESPONDENCIA**

Daniel Pineda Alvarez  
Invitae Corporation  
E-mail: [daniel.pineda@invitae.com](mailto:daniel.pineda@invitae.com)

### **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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### **RESUMEN**

Avances recientes en la tecnología usada para hacer o confirmar el diagnóstico de trastornos hereditarios, ha permitido comprender mejor las bases moleculares de las enfermedades huérfanas, pero también, de enfermedades comunes con el cáncer, arritmias, cardiomiopatías, dislipidemias, neuropatías y otras. Parte del avance, se debe la disminución del costo de secuenciación del genoma con la implementación de la secuenciación masiva en paralelo y al uso rutinario de estudios moleculares como ayuda diagnóstica.

El objetivo fundamental de las pruebas genéticas es identificar variantes genéticas deletéreas en genes reconocidos por causar una enfermedad o un grupo de enfermedades. Sin embargo, el número y el tipo de variantes en el genoma es amplio y algunos tipos complejos de variantes, como deleciones, duplicaciones, inserciones de repeticiones (Alu) y otras, típicamente, requerían uso de pruebas adicionales con tecnologías específicas para su detección (p. e. MLPA, microarreglos, Southern Blot, PCR de largo alcance, etc.).

Actualmente, la secuenciación masiva en paralelo, también conocida como se-

cuenciación de nueva generación (NGS), complementada con automatización de procesos de laboratorio, análisis bioinformático especializado y el uso de algoritmos especializados de detección e interpretación de variantes genéticas, ha permitido la detección e interpretación clínica de la mayoría de los cambios en el genoma en sola prueba.

Esto se traduce en un menor costo de las pruebas, facilitado la evaluación exhaustiva de cientos de genes por menos de lo que anteriormente costaba examinar uno o dos genes. Consecuentemente, esto resultó en el desarrollo de paneles genéticos que facilitan el estudio de pacientes con trastornos heterogéneos, donde una enfermedad puede ser causada por múltiples genes (p. e. cáncer, epilepsias, cardiomiopatías) con mejor sensibilidad clínica.

Una vez confirmado el diagnóstico molecular, el paciente y los familiares se beneficiaría del acceso a la medicina personalizada, la cual incluye, prevención o diagnóstico temprano de complicaciones de la enfermedad, uso de terapias dirigidas, contraindicación a ciertos medicamentos, intervenciones profilácticas (medicas o quirúrgicas) y evaluación del riesgo en familiares.

Pineda-Alvarez D. Avances en el diagnóstico molecular de trastornos mendelianos. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):53-4.



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.

**Palabras clave:**

Páneles genéticos, NGS, CNVs, medicina personalizada, trastornos hereditarios.

**ABSTRACT**

Recent advances in technology used to make or confirm the diagnosis of hereditary disorders has allowed better understanding of the molecular bases of orphan diseases and commonly recognized diseases in the population, such as, cancer, cardiac disorders, lipid disorders, among others. Part of the progress made, is due to reduced cost of DNA sequencing in the last decade as a result of the implementation of next-generation sequencing (NGS), and the routine use of genetic testing as a diagnostic tool.

The main goal of molecular genetic testing is the identification of disease-causing variants in genes known to cause a specific disease, a group of diseases or a phenotypic spectrum. However, there is a broad range of variants in the genome and some complex changes, such as, deletions and duplications (CNVs), insertions of repeat sequence (Alu) and others, typically required the use of additional tests with technologies specific for the detection of each kind of genetic variant (i. e. MLPA, aCGH, Southern Blots, etc.).

Currently, NGS, complemented by automation of laboratory processes, custom bioinformatic analyzes, and specialized algorithms for detection and interpretation of genetic variants has allowed identification of most clinically significant changes in genes using a single test.

This translates in a reduced cost-benefit ratio, enabling comprehensive testing of hundreds of genes for what would be the cost of sequencing one or two genes a few years ago. Consequently, it led to the development of multi-gene panels to study patients with heterogenous disorders, which may be caused by multiple genes (i. e. cancer, epilepsy, cardiomyopathies, etc.) at a higher clinical sensitivity.

Once a diagnosis is confirmed molecularly, the patients and relatives would benefit from the advantages of precision medicine, which includes prevention and early diagnosis of secondary complications of the disorder, access to targeted therapies, contraindication to certain medications, prophylactic interventions (medical y surgical) and risk assessment and management of close relatives.

**Keywords:**

Genetic panels, NGS, CNVs, personalized medicine, hereditary disorders.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G *et al.* Underdiagnosis of hereditary breast cancer: Are genetic testing guidelines a tool or an obstacle? *J Clin Oncol.* 2019; 37(6):453-460. DOI: 10.1200/JCO.18.01631
2. Nykamp K, Anderson M, Powers M, Garcia J, Herrera B, Ho YY *et al.* Sherlock: A comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. *Genet Med.* 2017; 19(10):1105-1117. DOI: 10.1038/gim.2017.37
3. Truty R, Paul J, Kennemer M, Lincoln SE, Olivares E, Nussbaum RL, Aradhya S. Prevalence and properties of intragenic copy-number variation in Mendelian disease genes. *Genet Med.* 2019; 21(1):114-123. DOI: 10.1038/s41436-018-0033-5
4. Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, Bustamante CD, Evans JP, Landrum MJ *et al.* ClinGen--The Clinical Genome Resource. *N Engl J Med.* 2015; 372(23):2235-4. DOI: 10.1056/NEJMs1406261

## Módulo enfermedades raras y defectos congénitos

# Redes integradas de servicios de salud como plataforma para la atención de pacientes con enfermedades raras y defectos congénitos

## Health integrated networks as a platform for patients with congenital and rare diseases

Mauricio Serra<sup>1,a</sup>

1. Médico, Magíster en Salud Pública.

a. Compensar (Colombia)

### CORRESPONDENCIA

Mauricio Serra

Compensar

E-mail: [mserrat@compensarsalud.com](mailto:mserrat@compensarsalud.com)

### 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: 30 de enero de 2019.

ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

El modelo de atención para pacientes con enfermedades raras y de origen congénito se basa en la red integrada de servicios de salud que construyó Compensar, por lo que inicialmente se describe el proceso de concepción, construcción y evaluación de la red y posteriormente como se concibe la atención específica para este grupo de pacientes. En 2012, cuando comenzó la creación de una red integrada de servicios de salud en Compensar, se hizo un análisis cuidadoso de los resultados económicos y de salud de la EPS que condujo a la creación de un árbol de problemas donde se identificaron varias áreas que podrían mejorarse:

- Falta de orientación hacia la promoción de la salud como resultado de un énfasis excesivo en el control de la enfermedad
- Redundancia de servicios que no agregaban valor a los afiliados.
- Comunicación deficiente entre instituciones ambulatorias y hospitalarias, y entre profesionales de la salud.
- Carencias de Información disponible sobre los resultados de salud generados por cada profesional y nivel de atención.

Sobre esta base, se inició un proceso de reflexión conjunta con 35 Hospitales e IPS ambulatorias involucradas en la prestación de servicios a los afiliados a Compensar EPS. Esto condujo a la conceptualización y construcción de la red integrada de servicios de salud, y después de 4 años de trabajo conjunto se tomó la decisión de evaluarse para lo que se contrató un equipo de investigadores de las universidades de Toronto, Maastricht y Harvard, liderado por el doctor Alejandro Jadad.

Para la evaluación se compararon los resultados de Compensar EPS con 1.3 millones de afiliados, con los indicadores desarrollados por la OCDE que permiten comparaciones entre países y regiones, también redes de servicios de atención médica.

Se dio prioridad a los 13 indicadores de calidad de atención médica para los cuales hubo datos disponibles, solo teniendo en cuenta los datos de Compensar, el país estaría situado entre los 10 primeros de la OCDE. El indicador que no estuvo dentro de los 10 primeros fue “trombosis venosa profunda postoperatoria después de reemplazo de cadera o rodilla”, por lo que Compensar se ubicó en el puesto 13. Por otro lado, hubo resultados preocupantes en

Sierra M. PRedes integradas de servicios de salud como plataforma para la atención de pacientes con enfermedades raras y defectos congénitos. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):55-6.



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.

torno a los indicadores relacionados con el embarazo y el parto, ya que Compensar se clasificó dentro de los 10 últimos en mortalidad materna, neonatal y perinatal, y último para bajo peso al nacer. Estos resultados permiten pensar que la red ha logrado impactos muy importantes para sus afiliados, así como también existen áreas de mejora.

Esta red sirvió como plataforma para el diseño del programa Corazones Valientes, enfocado a la atención de pacientes pediátricos con alta vulnerabilidad. Para este se diseñó un modelo de atención centrado en un equipo interdisciplinario con pediatra como médico personal quien articula las diferentes subespecialidades y los médicos genetistas, siendo punto de referencia para el paciente y sus familias. Adicionalmente se prevé la articulación con las acciones de bienestar que brinda la caja de compensación para optimizar el potencial de socialización y desarrollo de los niños, con este programa esperamos atender 500 pacientes.

**Palabras clave:**

Redes integradas de salud, impacto, enfermedades raras.

**ABSTRACT**

The care model for patients with rare and congenital diseases is based on the integrated network of health services that Compensar built, which initially describes the process of conception, construction and evaluation of the network and then how care is conceived, specifically for this group of patients.

In 2012, when the creation of an integrated network of health services in Compensar began, a careful analysis of the health and economic results of the EPS led to identify problems that needed to be improved:

- Lack of orientation towards health promotion as a result of excessive emphasis on disease control
- Redundancy of services that did not

add value to the members.

- Poor communication between outpatient and hospital institutions, and among health professionals.
- Lack of available information on health outcomes generated by each professional and level of care.

On this basis, a process of joint reflection was started with 35 Hospitals and primary care units involved in providing services to members of Compensar EPS. This led to the conceptualization and construction of the integrated network of health services, which after 4 years of joint work made the decision to evaluate for which a team of researchers from the universities of Toronto, Maastricht and Harvard was hired and directed by Dr. Alejandro Jadad.

For the evaluation, the results of Compensar EPS with 1.3 million affiliates were compared with the indicators developed by the OECD that allow comparisons between countries and regions as well as networks of health care services. Priority was given to the 13 quality indicators of medical care for which data were available, placing the country, with only de Compensar data, among the 10th first. The indicator that was not within the first 10 was “postoperative deep vein thrombosis after hip or knee replacement”, so Compensar ranked 13th. On the other hand, there were some disturbing results regarding indicators related to pregnancy and childbirth, since Compensar was classified within the last 10 in maternal, neonatal and perinatal mortality, and last for low birth weight. These results allow us to think that the network has achieved very important impacts for its members and also that there are several improvement areas.

This network served as a platform for the design of “Corazones Valientes” program focused on the care of pediatric patients with high vulnerability. For this, a care model was designed centered on an interdisciplinary team with a pediatrician as a personal physician who articulates the different subspecialties and the geneticists,

serving as reference for the patients and their families. Additionally, articulation with the welfare actions provided by Compensar is foreseen to optimize the socialization and development potential of the children, with this program we hope to serve 500 patients.

**Keywords:**

Integrated health networks, impact, rare diseases.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Papanicolas I, Jha AK. Challenges in International Comparison of Health Care Systems. *JAMA*. 2017; 318(6):515-6. DOI: 10.1001/jama.2017.9392
2. World Health Organization. The World Health Report 2000: Health Systems. Improving Performance. World Health Organization; 2000. p. 215
3. Schütte S, Acevedo PNM, Flahault A. Health systems around the world - a comparison of existing health system rankings. *J Glob Health*. 2018; 8(1):010407. DOI: 10.7189/jogh.08.010407
4. Navarro V. Assessment of the World Health Report 2000. *Lancet*. 2000; 356(9241):1598-601. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03139-1
5. About the OECD [Internet]. OECD. [cited 2018 Sep 10]. Available from: <http://www.oecd.org/about/>



## Módulo de cardiopatías congénitas

# *Estandarización de los períodos morfogenéticos de la cardiogénesis de rata Wistar para el estudio de anomalías congénitas cardiacas*

## Standardization of the morphogenetic periods of Wistar rat cardiogenesis for the study of cardiac congenital anomalies

Nicolás Laverde<sup>1,a</sup>, Natalia Ramírez<sup>2,a</sup>, Freddy Moreno<sup>3,a</sup>

1. Estudiante de medicina. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
2. Estudiante de Enfermería. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
3. Odontólogo, Magister en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

### CORRESPONDENCIA

Freddy Moreno  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
E-mail: [fmorenog@javerianacali.edu.co](mailto:fmorenog@javerianacali.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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

De acuerdo a la revisión de la literatura, se han descrito las fases de la cardiogénesis en rata Wistar, con el propósito de establecer un modelo estandarizado que funcione como referente comparativo en el estudio de la etiopatogénesis de anomalías cardiacas humanas. En este sentido, los estudios se han centrado en la descripción de los procesos secuenciales que incluyen la histogénesis (conformación de tejidos embrionarios a través de los procesos celulares de división, proliferación, crecimiento, diferenciación, migración y muerte celular programada), la organogénesis (asociación de los tejidos) y la morfogénesis (integración morfofuncional de los diferentes sistemas). Estos eventos embrionarios y fetales pueden variar en el tiempo de acuerdo a diferentes aspectos epigenéticos propios del medio ambiente de los bioterios como la alimentación, la temperatura, la humedad y la altura sobre el nivel del mar entre otros; los cuales pueden generar adaptaciones morfogenéticas durante la gestación producto del estrés metabólico y del estrés psicológico generado a las hembras gestantes durante el desarrollo de los diferentes experimentos. Por tanto, el objetivo de esta ponencia fue presentar la estandarización de los cuatro períodos

morfogenéticos de la cardiogénesis en un modelo de rata Wistar para sentar las bases del estudio de anomalías congénitas cardiacas mediante embriología comparada.

Se trató de un estudio observacional descriptivo de corte transversal sobre la cardiogénesis del biomodelo de rata Wistar y su posterior comparación con los datos reportados en la literatura. Se observaron preparaciones histológicas en hematoxilina-eosina de embriones de rata Wistar correspondientes a las edades gestacionales 9 a 22 días. Los estudios experimentales realizados en un biomodelo murino sobre la cardiogénesis a partir de la descripción de preparaciones histológicas, permitieron hacer comparaciones del desarrollo embrionario del corazón en rata Wistar. Sin embargo, se debe tener en cuenta que existen diferencias, tanto en la escala temporal como en los patrones de expresión génica propios de cada especie. Se realizó una aproximación entre las semanas de desarrollo en humano y el estadio gestacional en días de rata Wistar. En esta última fue para el tubo cardiaco de 11 a 12 días, para el asa cardiaca de 12 a 13 días y para tabicación y compartimentalización de 14 a 15 días, con algunas variaciones respecto a la literatura reportada que aún faltan por establecer. Se pudo concluir

Laverde N, Ramírez N, Moreno F. Estandarización de los períodos morfogenéticos de la cardiogénesis de rata Wistar para el estudio de anomalías congénitas cardiacas. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):57-8.



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.

que la estandarización de la cardiogénesis en un biomodelo de rata Wistar permite aproximarse al desarrollo embrionario del corazón humano aplicado al estudio etiológico de las anomalías congénitas cardíacas humanas mediante embriología comparada. La comparación de ambos modelos permitirá hacer inferencias a partir de estudios experimentales realizados en modelo de rata Wistar sobre posibles resultados en intervenciones humanas. No obstante, la extrapolación de resultados del modelo murino a estudios descriptivos humanos aún resulta imprecisa. Este estudio hace parte del proyecto de investigación “Comportamiento del tiempo de gestación y desarrollo embrionario de la rata albina Wistar”, el cual fue financiado por la convocatoria Interna de Investigaciones Capital Semilla 2014-2015 de la Pontificia Universidad Javeriana (Cali, Colombia).

**Palabras clave:**

Biología del desarrollo, embriología, corazón, cardiogénesis, rata Wistar.

**ABSTRACT**

According to the literature revision, the phases of the cardiogenesis on the Wistar rat have been described, seeking to establish a standardized model that works as a comparative reference in the study of the etiopathogenesis of human cardiac anomalies. Consequently, the studies have been focused in the description of the sequential processes that include the histogenesis (conformation of embryonic tissue through the cellular division processes, proliferation, growing, differentiation, migration and programmed cellular death), the organogenesis (association of the tissues) and the morphogenesis (morphofunctional integration of the different systems). These embryonic and fetal events can vary over time according to different epigenetic aspects of the environment of the animal facility such as feeding, temperature, humidity and height above sea level among others; which can generate morphogenetic adaptations during pregnancy due to metabolic stress and psychological stress

generated to pregnant females during the development of different experiments. Therefore, the objective of this paper was to present the standardization of the four morphogenetic periods of cardiogenesis in a Wistar rat model to lay the foundations of the study of cardiac congenital anomalies by comparative embryology. It was a cross-sectional descriptive observational study on the cardiogenesis of the Wistar rat biomodel and its subsequent comparison with the data reported in the literature. Histological preparations were observed in hematoxylin-eosin from Wistar rat embryos corresponding to gestational ages 9 to 22 days. The experimental studies carried out in a murine biomodel on cardiogenesis from the description of histological preparations, allowed to make comparisons of the embryonic development of the heart in the Wistar rat. However, it must be born in mind that there are differences, both in the temporal scale and in the gene expression patterns of each species. An approximation was made between the weeks of development in human (SDH) and the gestational stage in days of Wistar rat (EGR), being for the cardiac tube 11 to 12 days, for the cardiac loop 12 to 13 days and for septation and compartmentalization 14 to 15 days, with some variations with respect to the literature reported that still need to be established. It was concluded that the standardization of cardiogenesis in a Wistar rat biomodel allows us to approximate the embryonic development of the human heart applied to the etiological study of human cardiac congenital anomalies by comparative embryology. The comparison of both models will allow to make inferences from experimental studies carried out in the Wistar rat model on possible results in human interventions. However, the extrapolation of results from the murine model to human descriptive studies is still vague. This study is a part of the “Behavior of the pregnancy time and embryotic development of the albino Wistar rat” investigation project, financed by the “Convocatoria Interna de Investigaciones Capital Semilla 2014-2015” of the Pontificia Javeriana University (Cali, Colombia).

**Keywords:**

Developmental biology, embryology, hearth, cardiogenesis, Wistar rat.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. Quinta edición. Elsevier: Barcelona; 2014.
2. Cuellar L, Zafra D, Moreno S, Rosero D, Martínez C, Moreno F. Determinación del tiempo de gestación y desarrollo embrionario en rata Wistar (*Rattus norvegicus*) de un bioterio de Cali (Colombia). *Salutem Scientia Spiritus*. 2019; 5(1): 14-20.
3. Gilbert SF. *Developmental Biology*. 6th edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000.
4. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriología clínica*. Décima edición. Elsevier: Barcelona; 2016.
5. Núñez-Patiño R, Yepes N, Solorza-Kasperson M, Moreno F. *Cardiogénesis: Bases estructurales y moleculares a partir del modelo de rata Wistar*. *Salutem Scientia Spiritus* 2017; 3(1):37-45.

## Módulo de cardiopatías congénitas

# Prevalencia de población con síndrome de Down y cardiopatías congénitas en dos ciudades de Colombia entre los años 2001 y 2017

## Prevalence of population with Down Syndrome and congenital cardiopathies in two cities of Colombia from 2001-2017

Suad Siuffi Campo<sup>1,a</sup>, Valeria Valencia Cifuentes<sup>1,a</sup>, Lina Vanessa Becerra Hernández<sup>2,a</sup>, Paula Margarita Hurtado Villa<sup>3,a</sup>, Claudia Marcela López Burbano<sup>4,a</sup>

1. Estudiante de medicina. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
2. Médica, Magister en Ciencias Biomédicas, Doctora (c) en Ciencias Biomédicas, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
3. Médica, Especialista en Genética Médica, Especialista en Bioética, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
4. Médica, Rural en Investigación Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

### CORRESPONDENCIA

Suad Siuffi Campo  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
E-mail: [suadsiuffi@javerianacali.edu.co](mailto:suadsiuffi@javerianacali.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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

El Síndrome de Down (SD) es la cromosomopatía más frecuente, al igual que la causa más frecuente de discapacidad intelectual de origen genético. En cuanto a su etiología, es causado por una trisomía del cromosoma 21 por una no disyunción meiótica en el ovulo en un 95% de los casos, por una translocación robertsoniana entre el cromosoma 21 y 14 que es acrocéntrico en un 4% de los casos y por un mosaicismo en el 1% de los casos.

Por otro lado, las cardiopatías congénitas son las anomalías congénitas más frecuentes y de mayor mortalidad en el mundo, con una prevalencia de hasta 80 casos en 10.000 nacidos vivos. De estas, las más comunes son la comunicación interauricular (CIA), la comunicación interventricular (CIV) y el ductus arterioso persistente (DAP).

La literatura establece que entre el 40 y el 50% de los nacidos con Síndrome de Down presentan una cardiopatía congénita. Incluso, aquellos nacidos sin cardiopatía, pueden llegar a presentar alteraciones en las válvulas cardiacas que pueden llegar a tener o no repercusiones clínicas, por ejemplo, una insuficiencia valvular.

Así pues, el objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de población con Síndrome de Down y cardiopatías congénitas en dos ciudades de Colombia entre los años 2001 y 2017 con base en la información del Programa de Vigilancia y Seguimiento de Niños con Anomalías Congénitas de la Secretaría de Salud de Bogotá y Cali.

Se analizó la información registrada en el programa correspondiente a 530.739 nacimientos entre el 2001 y el 2017 en Bogotá y Cali. Este es un programa de vigilancia y seguimiento de niños con defectos congénitos del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) que registra los casos mediante vigilancia activa en siete hospitales centinela de la ciudad de Bogotá y tres hospitales en la ciudad de Cali.

La información se codificó según el CIE-10 y se almacenó en una base de datos en los servidores de la Secretaría de Salud y de la Pontificia Universidad Javeriana. Los recién nacidos son evaluados por un médico entrenado en detección de malformaciones congénitas, incluyéndose el recién nacido que tuviera una malformación congénita descrita en el manual operativo del ECLAMC.

Siuffi-Campo S, Valencia-Cifuentes V, Becerra-Hernández LV, Hurtado-Villa PM. Prevalencia de población con síndrome de Down y cardiopatías congénitas en dos ciudades de Colombia entre los años 2001 y 2017. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):59-60.



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.

Según los resultados del estudio, podemos concluir que la prevalencia de cardiopatías congénitas en pacientes con SD durante el periodo de 2001-2017 en Bogotá y Cali es menor a la reportada en la literatura. El DAP, CIA, CIV representaron el 89% de las cardiopatías, al igual que lo reportado en otras ciudades del país. El canal auriculoventricular representó el 9% de los casos a diferencia de otros países como Estados Unidos en el cual la prevalencia es mayor. De esta manera, se evidenció que la prevalencia de cardiopatías congénitas en pacientes con SD varía según la región y es de vital importancia continuar los procesos de vigilancia epidemiológica de defectos congénitos para reforzar el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. Esto con el fin de generar un impacto en la morbi-mortalidad pediátrica y para brindar una mejor calidad de vida a todos los niños con SD.

**Palabras clave:**

Síndrome de Down, cardiopatías congénitas, prevalencia, epidemiología, defectos congénitos.

**ABSTRACT**

Down Syndrome (DS) is the most frequent chromosomopathy, as well as the most frequent cause of intellectual disability of genetic origin. Regarding its etiology, it is caused by a trisomy of chromosome 21 due to non-disjunction in the egg in 95% of the cases, by a Robertsonian translocation between chromosome 21 and 14 that is acrocentric in 4% of cases and by a mosaicism in 1% of the cases.

On the other hand, congenital heart diseases are the most frequent congenital anomalies with the highest mortality in the world, with a prevalence of up to 80 cases in 10,000 live births. Of these, the most common are atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (VSD) and persistent ductus arteriosus (DAP).

The literature states that between 40 and 50% of those born with Down syndrome

have congenital heart disease. Even those born without heart disease, may have alterations in the heart valves that may or may not have clinical repercussions, for example, valvular insufficiency.

Therefore, the objective of this study is to determine the prevalence of population with Down Syndrome and congenital heart disease in two cities of Colombia between 2001 and 2017 based on the information from the Monitoring and Follow-up Program of Children with Congenital Abnormalities of the Ministry of Health of Bogotá and Cali.

The information recorded in the program corresponding to 530,739 births between 2001 and 2017 in Bogotá and Cali was analyzed. This is a surveillance and monitoring program for children with congenital defects of the National Public Health Surveillance System (Sivigila) that records cases through active surveillance in seven sentinel hospitals in the city of Bogotá and three hospitals in the city of Cali. .

The information was coded according to the ICD-10 and stored in a database on the servers of the Ministry of Health and the Pontificia Universidad Javeriana. Newborns are evaluated by a physician trained in the detection of congenital malformations, including the newborn who had a congenital malformation described in the ECLAMC operating manual.

According to the results of the study, we can conclude that the prevalence of congenital heart disease in patients with DS during the period 2001-2017 in Bogotá and Cali is lower than that reported in the literature. The DAP, CIA, CIV accounted for 89% of heart disease, as reported in other cities in the country. The atrio-ventricular canal represented 9% of the cases unlike other countries such as the United States, in which the prevalence is higher. In this way, it was evidenced that the prevalence of congenital heart defects in patients with DS varies according to the region and it is of vital importance to

continue the processes of epidemiological surveillance of congenital defects to reinforce early diagnosis and timely treatment. This in order to generate an impact on pediatric morbidity and mortality and to provide a better quality of life to all children with DS.

**Keywords:**

Down syndrome, congenital cardiopathies, prevalence, epidemiology, congenital defects.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Díaz-Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, Del Castillo- Ruiz V. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex.* 2016;37(5):289-296.
2. Weijerman ME, van Furth M, Vonk Noordegraaf A, van Wouwe JP, Broers C, Gemke R. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatrics.* 2018; 152:15-19. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.09.045
3. Tassinari S, Martínez-Vernaza S, Erazo-Morera N, Pinzón-Arciniegas MC, Gracia G, Zarante I. Epidemiology of congenital heart diseases in Bogotá, Colombia, from 2001 to 2014: improved surveillance or increased prevalence? *Biomedica.* 2018; 38:148-155.
4. Núñez-Gómez F, López-Prats J. Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down. *Revista española de pediatría.* 2012; 68(6):415-420.
5. Casaldáliga, J. Síndrome de Down y cardiopatías. Conferencia organizada por Down España. Fundación Catalana Síndrome de Down: Barcelona; 2010.

# ***El extraño caso de CHD7 y la cromatina que no pudo desenrollar***

## **The bizarre case of CHD7 and the chromatin unable to unfold**

María José Escobar<sup>1,a</sup>, Isabela Piedrahita<sup>1,a</sup>, Freddy Moreno<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de medicina. Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
  2. Odontólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

### **CORRESPONDENCIA**

Isabella Piedrahita  
Pontificia Universidad Javeriana Cali  
E-mail: [isabella.piedrahita28@outlook.es](mailto:isabella.piedrahita28@outlook.es)

### **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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### **RESUMEN**

El síndrome de CHARGE (OMIM 214800) se caracteriza por una combinación muy variable de múltiples anomalías congénitas. Fue reconocido por primera vez en 1979 como un grupo de anomalías congénitas por el pediatra Bryan Hall y la oftalmóloga Helen Hittner. Hall identificó una asociación de esta anomalía con otras anomalías congénitas múltiples incluyendo coloboma, orejas pequeñas, defectos congénitos del corazón e hipogonadismo. En 1981, Roberta Pagon reconoció la asociación descrita por Hall y por Hittner e introdujo el acrónimo CHARGE, que significa coloboma, defectos cardíacos, atresia de las coanas, retraso del crecimiento y/o desarrollo, hipoplasia genital y anomalías en el oído y/o sordera.

Siendo uno de los síndromes que presentan mayor prevalencia de defectos cardíacos (75-80% de los pacientes diagnosticados clínicamente con el síndrome de CHARGE), las causas de estos han sido asociadas con el gen CHD7, el cual está ubicado en el cromosoma 8 (8q12) a partir de 61.59 Mb. La proteína codificada se localiza tanto en el nucleoplasma como en el nucléolo, y tiene la función de remodelación de cromatina dependiente de ATP en células

madre embrionarias. La proteína CHD7 tiene dos cromodominios, un SNF2/SWI, una helicasa y dos dominios BRK. Los dominios SNF2/SWI se encuentran en proteínas caracterizadas por actividad en el DNA dependiente de ATPasa, involucrados en el mantenimiento, y expresión del genoma eucariótico a través de la regulación de la cromatina. Este dominio cataliza la translocación de nucleosomas a lo largo del DNA en la cromatina. Estos mecanismos que mantienen una posición específica del nucleosoma en regiones reguladoras son críticas para una regulación génica normal. El dominio helicasa juega un rol en la separación de las dos hebras del DNA durante la replicación, reparación, recombinación y transcripción. La función del dominio BRK es desconocida. Las mutaciones de este gen se distribuyen a lo largo de toda la región de codificación. Las más frecuentes son los tipos son mutaciones sin sentido (44%) y eliminaciones o inserciones de cambio de marco (34%).

El sitio de empalme y las mutaciones de sentido erróneo se encuentran en 11% y 8%, respectivamente, mientras que raras veces ocurren pequeñas eliminaciones en el marco (<1%). El resto comprende las eliminaciones más grandes y la duplicación (2%) y las translocaciones (<1%).

Escobar MJ, Piedrahita I, Moreno F. El extraño caso de CHD7 y la cromatina que no pudo desenrollar. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):61-2.



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.

Para finalizar debemos tener en cuenta los siguientes aspectos clave: El síndrome de CHARGE es un síndrome que consta de 6 alteraciones principales, y que es causado por mutaciones en el gen CHD7, el cual codifica para una proteína remodeladora de la cromatina que juega un rol primordial en la expresión de genes de la cresta neural. Las cardiopatías congénitas asociadas se dan a causa de su rol en la señalización de BMP y una alteración en la mesenquimatización de los cojines endocárdicos que dan lugar a los defectos más comunes que son los septales y conotruncales.

**Palabras clave:**

Genética, cromatina, gen CHD7, síndrome de CHARGE, anomalías congénitas cardíacas, neurocristopatía.

**ABSTRACT**

The CHARGE syndrome (OMIM 214800) is characterized by a highly variable combination of multiple congenital anomalies. It was recognized for the first time in 1979 as a group of congenital anomalies by the pediatrician Bryan Hall and the ophthalmologist Helen Hittner. Hall identified an association of this anomaly with other multiple congenital anomalies such as coloboma, small ears, congenital heart defects and hypogonadism. In 1981, Roberta Pagon recognized the association described by Hall and Hittner and introduced the acronym CHARGE, which means coloboma, heart defects, choanal atresia, growth retardation and/or development, genital hypoplasia and abnormalities in the ear and/or deafness.

Being one of the syndromes with the highest prevalence of heart defects (75-80% of patients diagnosed clinically with the CHARGE syndrome), the causes of these have been associated with the CHD7 gene, which is located on chromosome 8 (8q12) from 61.59 Mb. The encoded protein is located both in the nucleoplasm and in the nucleus, which function is a ATP-dependent chromatin remodeling in embryonic stem cells. The CHD7 protein

has two chromodomains, one SNF2 / SWI, one helicase and two BRK domains. The SNF2 / SWI domains are found in proteins characterized by their ATPase-dependent activity in DNA, involved in the maintenance, and the expression of the eukaryotic genome through the regulation of chromatin. This domain catalyzes the translocation of nucleosomes along the DNA into chromatin. These mechanisms are based on a specific position of the nucleosome in regulatory regions. The helicase domain plays a role in the separation of the two strands of DNA during replication, repair, recombination and transcription. The function of the BRK domain is unknown. Mutations of this gene are distributed throughout the coding region. The most frequent types are nonsense mutations (44%) and frameshift mutations (34%). The splice site and the missense mutations are found in 11% and 8%, respectively, while there are rarely small deletions in the frame (<1%). The rest includes the largest deletions and duplication (2%) and translocations (<1%).

Finally, we must take into account the following key aspects: The CHARGE syndrome consists on six main alterations, and is caused by mutations in the CHD7 gene, which codes for a remodeling chromatin protein that plays a main role in the expression of genes of the neural crest. Associated congenital heart diseases occur because of their role in BMP signaling and an alteration in the mesenchymation of the endocardial cushions that give rise to the most common defects, septal and conotruncal heart defects.

**Keywords:**

Genetic, chromatin, CHD7 gene, CHARGE syndrome, Congenital heart defects, neurocristopathy.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bajpai R, Chen D, Rada-Iglesias A, Zhang J, Xiong Y, Helms J *et al.* CHD7 cooperates with PBAF to control multipotent neural crest formation. *Nature.*

2010; 463(7283):958-962. DOI: 10.1038/nature08733

2. Basson M, van Ravenswaaij-Arts C. Functional insights into chromatin remodelling from studies on CHARGE syndrome. *Trends In Genetics.* 2015; 31(10): 600-611. DOI: 10.1016/j.tig.2015.05.009

3. Janssen N, Bergman J, Swertz M, Tranebjaerg L, Lodahl M, Schoots J *et al.* Mutation update on the CHD7 gene involved in CHARGE syndrome. *Human Mutation.* 2012; 33(8):1149-1160. DOI: 10.1002/humu.22086

4. Liu Y, Harmelink C, Peng Y, Chen Y, Wang Q, Jiao K. CHD7 interacts with BMP R-SMADs to epigenetically regulate cardiogenesis in mice. *Human Molecular Genetics.* 2013; 23(8):2145-2156. DOI: 10.1093/hmg/ddt610

5. Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1:34. DOI: 10.1186/1750-1172-1-34

# Actualización síndrome melas: Un reto diagnóstico

## Update melas syndrome: A diagnostic challenge

Carolina Sequera<sup>1,a</sup>, Catherin Tovar<sup>2,a</sup>, Ignacio Zarante<sup>3,a</sup>

1. Estudiante de Medicina.
2. Médica.
3. Médico, Especialista en Genética, Magíster en Ciencias Biológicas, Doctor en Ciencias Biológicas, Profesor Departamento de Ciencias Fisiológicas.

a. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia)

### CORRESPONDENCIA

Carolina Sequera  
Pontificia Universidad Javeriana Bogotá  
E-mail: [diana.sequera@javeriana.edu.co](mailto:diana.sequera@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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

Las enfermedades mitocondriales presentan un amplio rango de expresiones clínicas. Los órganos que dependen mayormente del metabolismo aeróbico se ven afectados de manera preferencial y la participación del sistema nervioso es común. Cuando el músculo esquelético se ve afectado, ya sea solo o con una enfermedad del sistema nervioso central, se usa el término miopatía mitocondrial.

Una de las características distintivas de los trastornos mitocondriales es la participación multisistémica. Entre los trastornos mitocondriales que se manifiestan como síndromes clínicos reconocidos que involucran sistemas de múltiples órganos se encuentra el síndrome MELAS. El síndrome MELAS por su acrónimo en inglés (Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por episodios agudos neurológicos similares a accidentes cerebrovasculares (stroke-like), asociados a la hiperlactatemia y miopatía.

La incidencia de esta enfermedad es 16.1 por 100.000 habitantes siendo la edad de presentación usualmente es en adolescen-

tes o menores de 40 años. Los pacientes manifiestan retraso en el crecimiento, hipoacusia neurosensorial, episodios stroke-like, hemiplejía y hemianopsia, epilepsia general o parcial asociado a emesis, diabetes, sordera, ataxia, miopatía y demás síntomas inespecíficos. La etiología se basa en mutaciones en el ADN mitocondrial siendo el 80 % de los casos se deben a la mutación 3243A>G en el gen del ARNt de leucina.

Los episodios stroke-like producidos en pacientes con MELAS se caracterizan por la aparición aguda de síntomas neurológicos y una señal hiperintensa en imágenes cerebrales de resonancia magnética (RM) potenciadas en difusión. Estos episodios son diferentes de los accidentes cerebrovasculares isquémicos embólicos o trombóticos típicos y, por lo tanto, se denominan “stroke-like” ya que; las lesiones cerebrales no respetan los territorios vasculares, los cambios agudos de la señal de imágenes por resonancia magnética (MRI) no son estáticos y pueden migrar, fluctuar o resolver más rápidamente y con más frecuencia de lo que ocurriría en un accidente cerebrovascular isquémico típico.

Dentro de los exámenes diagnósticos también se encuentra la biopsia muscular,

Sequera C, Tovar C, Zarante I. Actualización síndrome melas: Un reto diagnóstico. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Supl 1):63-4.



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.

en ella se identifican fibras musculares rojas rasgadas, incremento de la cantidad lípidos en forma de cúpulas y alteraciones morfológicas mitocondriales. Los criterios diagnósticos originales requerían episodios stroke-like antes de los 40 años, encefalopatía caracterizada por convulsiones o demencia y acidosis láctica en sangre o la presencia de fibras rojas irregulares en la biopsia del músculo esquelético; sin embargo, ahora se reconoce que una gama más amplia de fenotipos es compatible con el diagnóstico, incluido el inicio clínico después de los 40 años.

El curso clínico típico de la enfermedad es recaída-remisión, con episodios stroke-like que conducen a una disfunción neurológica progresiva con secuelas permanentes. El pronóstico es desfavorable y desafortunadamente no existe un tratamiento específico para el síndrome; se realizan tratamientos para cada uno de los síntomas que presenta el paciente, anti-convulsivantes e implantes cocleares, así como una serie de cuidados paliativos para mejorar su calidad de vida. Los medicamentos que incluyen carnitina, coenzima Q10, ácido ascórbico, riboflavina, tiamina e idebenona han sido útiles en pacientes individuales, pero se necesitan estudios adicionales para demostrar su eficacia.

#### **Palabras clave:**

Melas, mitocondria, madre, stroke like, encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica, miopatía.

#### **ABSTRACT**

Mitochondrial diseases present a wide range of clinical expressions. The organs that depend mainly on aerobic metabolism are affected in a preferential way and the involvement of the nervous system is common. When the skeletal muscle is affected, either alone or with a disease of the central nervous system, the term mitochondrial myopathy is used.

One of the hallmarks of mitochondrial disorders is multisystem involvement.

Among the mitochondrial disorders that manifest as recognized clinical syndromes that involve multiple organ systems is the MELAS syndrome. MELAS syndrome is a progressive neurodegenerative disorder characterized by acute neurological episodes similar to stroke-like, associated with hyperlactatemia and myopathy.

The incidence of this disease is 16.1 per 100,000 habitants, the age of presentation is usually in adolescents or under 40 years of age. Patients evidence short stature, hearing loss, stroke-like episodes, hemiplegia and hemianopsia, general or partial epilepsy associated with emesis, diabetes, ataxia, myopathy and other nonspecific symptoms. The etiology is based on mutations in mitochondrial DNA, 80% of which are due to the 3243A> G mutation in the leucine tRNA gene.

The stroke-like episodes produced in patients with MELAS are characterized by the acute onset of neurological symptoms and a hyperintense signal in diffusion-enhanced brain imaging of magnetic resonance imaging (MRI). These episodes are different from the typical embolic or thrombotic ischemic strokes and, therefore, are called “stroke-like”; brain injuries do not respect vascular territories, acute changes of the MRI signal are not static and can migrate, fluctuate or resolve faster and more frequent than would occur in a typical ischemic stroke.

The muscle biopsy is also included in the diagnostic tests, in which torn red muscle fibers, increased lipid quantity in the form of domes and mitochondrial morphological alterations are identified. The original diagnostic criteria required stroke-like episodes before age 40, encephalopathy characterized by convulsions or dementia and lactic acidosis in the blood or the presence of irregular red fibers in the skeletal muscle biopsy; however, it is now recognized that a wider range of phenotypes is compatible with diagnosis, including clinical onset after age 40. The typical clinical course of the disease is

relapse-remission, with stroke-like episodes that lead to progressive neurological dysfunction with permanent sequelae. The prognosis is unfavorable and unfortunately there is no specific treatment for the syndrome; treatments are performed for each of the symptoms that the patient presents, anticonvulsants and cochlear implants as well as a series of palliative care to improve their quality of life. Medicines including carnitine, coenzyme Q10, ascorbic acid, riboflavin, thiamin and idebenone have been useful in individual patients, but additional studies are needed to demonstrate their efficacy.

#### **Keywords:**

Melas, mitochondria, mother, stroke like, mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, myopathy

#### **BIBLIOGRAFÍA**

Espinoza-López, DA, Vargas-Cañas ES, Díaz-Alba A, Morales-Briceño H, Ramírez-Jiménez C, Fernández-Valverde F. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke like (MELAS). *Arch Neurocién (Mex)*. 2012; 17(2):138-141.

Sun X, Jiang G, Ju X, Fu H. MELAS and macroangiopathy A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(52):e13866. DOI: 10.1097/MD.00000000000013866.

Ramírez SF, Marín JH, Hernández JF, González AV, López O, Posso AL *et al*. Síndrome de Melas: Correlación clínica con hallazgos imagenológicos en espectroscopia y tractografía, reporte de caso. *Acta Neurol Colomb*. 2016;32(3): 227-232

Gómez Seijo A, Castro Orjales MJ, Pastor Benaven JA. MELAS: diagnostic keys and treatment in the Intensive Care Unit. *Med Intensiva*. 2008; 32(3):147-50.



## *Diabetes MODY 5, a propósito de un caso*

### MODY type 5 diabetes, about a case study

Juan Manuel Oviedo Moreno<sup>1,a</sup>, José Andrés Ordoñez Gutiérrez<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de medicina.

a. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá (Colombia)

#### CORRESPONDENCIA

Juan Manuel Oviedo Moreno  
Pontificia Universidad Javeriana Bogotá  
E-mail: [juan.oviedom@javeriana.edu.co](mailto:juan.oviedom@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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

#### RESUMEN

AMODY (en inglés *Maturity Onset Diabetes of the Young*) es un tipo de diabetes; que por definición es de carácter monogénico, con un patrón de herencia autosómico dominante y de aparición antes de los 35 años en individuos que no presentan obesidad. Se han definido 14 genes diferentes que al verse alterados se expresan como un tipo distinto de MODY. Todos los tipos de MODY abarcan 1-3% de los casos de diabetes, sin embargo, el 80% de los pacientes con MODY están mal diagnosticados como Diabetes mellitus (DM) tipo 1 o 2. Se presenta el caso de un paciente masculino de 25 años diagnosticado con DM1 desde los 12 años de edad, es manejado con insulina en esquema basal bolo y no muestra buena adherencia a la aplicación de los bolos. A los 14 años se le diagnostica enfermedad renal crónica (ERC) estadio IV que avanza rápidamente a insuficiencia renal terminal, motivo por el cual es sometido a trasplante renal. El paciente es manejado desde hace 5 años con bombas microninfusoras de insulina a dosis bajas y no presenta grandes excursiones glicémicas. Es importante resaltar que dentro de los antecedentes familiares la madre del paciente fallece a los 22 años, y su hermano mayor, que fue

diagnosticado con DM1 desde los 13 años, presentó icetricia progresiva en su último mes de vida y falleció a los 26 años de un infarto agudo al miocardio. El comportamiento clínico presentado por el paciente orienta a sospechar una diabetes MODY Tipo 5. Este síndrome representa entre 1-5% de los casos de MODY, y en este se altera el gen HNF-1b (Hepatocyte Nuclear Factor-1 beta). Este gen, se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (17q12), y codifica un factor de transcripción con un papel importante en el desarrollo embriológico y en el funcionamiento correcto del riñón, páncreas e hígado. La delección o mutación de este gen, que se observa con mayor frecuencia en la región de unión al ADN, tiene su principal efecto sobre el riñón, órgano en el que se presentan las mayores alteraciones anatómicofuncionales (enfermedad renal poliquística que evolucionará hacia la insuficiencia renal). La segunda consecuencia del daño genético es la DM causada por una respuesta inadecuada de las células beta pancreáticas para secretar insulina, con una elevación en el riesgo cardiovascular propio de la diabetes. Por este motivo, MODY 5 también se conoce con el nombre de Síndrome de quistes renales y diabetes (RCAD). Y por último, con menor frecuencia aparecen las alteraciones hepáticas que pueden

Oviedo-Moreno JM, Ordoñez-Gutiérrez JA. Diabetes MODY 5, a propósito de un caso. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):65-6.



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.

culminar en insuficiencia hepática. El paciente presenta en su cuadro clínico (DM, ERC de aparición temprana y progresiva), y en su historia clínica (antecedentes familiares), hallazgos altamente sugestivos a corresponder con la patología MODY 5. El tratamiento de la diabetes de estos pacientes implica generalmente el uso de insulina a dosis bajas ante la pobre respuesta a sulfonilureas. Este caso es útil para tener presente la ocurrencia de estos tipos de diabetes monogénicas, y brindarles el manejo adecuado.

**Palabras clave:**

MODY-5, diabetes monogénica, HNF-1b, RCAD, enfermedad renal crónica.

**ABSTRACT**

MODY, (Maturity Onset Diabetes of the Young), is a type of diabetes, which by definition is a monogenic condition, it has an autosomal dominant inheritance pattern, and onset before the age of 35 in individuals who do not present obesity. Fourteen different genes have been identified which when affected, are expressed as different types of MODY. All types of MODY represent between 1 to 3% of diabetes cases; however 80% of MODY are misdiagnosed as Diabetes Mellitus (DM) type 1 or 2. We present the case of a 25 years old male patient diagnosed with DM 1 at age 12, he was managed with insulin in bolus basal scheme, and shows poor adherence to the application of the boluses. At age 14 he was diagnosed with chronic kidney disease (CKD), that progressed rapidly to end stage renal disease (ESRD) and as a result, the patient had to undergo kidney transplantation. Patient has been managed during the last 5 years with a microninfusion insulin pump (low doses) and has not presented large glycemic excursions. It is important to recall within the family history: the patient's mother died at the age of 22, his older brother, who was diagnosed with DM1 at age 13, presented a progressive jaundice during his last month of life, and died at age 26 of acute myocardial infarction. Clinical

characteristics of the patient point toward diagnosis of MODY 5 diabetes. This syndrome covers from 1-5% of all MODY cases, and its etiology is the disturbance of the HNF-1b (Hepatocyte Nuclear Factor-1 beta). This gene located on the long arm of chromosome 17 (17q12), encodes for a transcription factor, which plays an important role in the embryologic development and correct functioning of kidney, pancreas and liver. Deletion or mutation of this gene, most commonly seen on the DNA binding domain shows its principal effect on the kidney, organ that presents the major anatomic and functional disturbances (polycystic renal disease that will evolve to ESRD). Second consequence of the the genetic damage is DM caused by the inadequate pancreatic beta cells insulin production, with an elevation in the cardiovascular risk that I a patognomonic characteristic of diabetes.

For this reason MODY 5 is also known as renal cysts and diabetes (RCAD) syndrome. Lastly, the less common appearance feature is the hepatic injury which can end in hepatic insufficiency. The patient presents on its clinical picture (DM, early onset and fast progressive CKD), and on its medical report (family history) highly suggestive findings that can agree with MODY 5. Treatment of diabetes of these patients usually involves insulin at low doses regarding the poor response to sulfonilureas. This case is useful to keep in mind the appearance of this types of monogenic diabetes and being able to treat them properly.

**Keywords:**

MODY 5, monogenic diabetes, HNF-1b, RCAD, chronic kidney disease.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Lau HH, Ng NHJ, Loo LSW, Jasmen JB, Teo AKK. The molecular functions of hepatocyte nuclear factors. In and beyond the liver. *Journal of Hepatology* 2018; 68(5):1033-1048. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.026

2. Kato T, Tanaka D, Muro S, Jambaljav B, Mori E, Yonemitsu S *et al.* A Novel p.L145Q Mutation in the HNF1B Gene in a Case of Maturity-onset Diabetes of the Young Type 5 (MODY5). *Internal Medicine* 2018; 57(14):2035-2039. DOI: 10.2169/internalmedicine.9692-17

3. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. 2018. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500456/>

4. Kniffin CL. HNF1 HOMEBOX B; HNF1B. 2014. Available at: <https://www.omim.org/entry/189907#creationDate>. Accessed 9/02/, 2019.

5. Faguer S, Chassaing N, Bandin F, Prouheze C, Garnier A, Casemayou A *et al.* The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis. *Kidney Int* 2014; 86(5):1007-1015. DOI: 10.1038/ki.2014.202

## Módulo de enfoque errores innatos en pediatría

# *Las funciones del neuropediatra en los errores innatos del metabolismo: Experiencias y aprendizajes en el abordaje y manejo*

## Neuropediatrician functions in the inborn errors of metabolism: Experiences and learning in the approach and management.

Juan Fernando Gómez Castro<sup>1,a</sup>

1. Médico, Especialista en Pediatría, Especialista en Neuropediatría.

a. Fundación Valle del Lili  
b. Universidad ICESI (Colombia)

### CORRESPONDENCIA

Juan Fernando Gómez Castro  
Fundación Valle del Lili / Universidad ICESI  
E-mail: [jfgomezcastro@gmail.com](mailto:jfgomezcastro@gmail.com)

### 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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

Partiendo de las diferencias en los conocimientos y aptitudes del pediatra y del neurólogo pediatra, se hace énfasis inicialmente en la importancia de aprender de manera esquemática y estructurada como medida de facilitar su abordaje, para luego explicar las competencias del profesional en neuropediatría ante los errores innatos del metabolismo, pasando desde la sensibilización en el diagnóstico y generar un alto índice de sospecha que facilite los enfoques precoces y mejore el pronóstico, y resaltando la importancia de conocer algoritmos y flujogramas que faciliten la aproximación diagnóstica y permitan realizar pruebas confirmatorias, las cuales a su vez deben ser analizadas cuidadosamente para evitar errores en la pesquisa etiológica, misma que sugeriría manejos los cuales serán indicados conociendo las diferentes opciones, según sus diferentes beneficios y al tiempo conociendo sus limitaciones. Se finaliza destacando la importancia de integrar el conocimiento y experiencia del neuropediatra en los grupos interdisciplinarios que, al evaluar de manera conjunta condiciones huérfanas como las enfermedades metabólicas, permitan dar recomendaciones apropiadas sobre el diagnóstico y manejo de los afectados

### Palabras clave:

Aprendizajes, algoritmos, diagnósticos, manejos, grupos interdisciplinarios.

### ABSTRACT

Based on differences in knowledge and skills for the pediatrician and pediatric neurologist, we begin emphasizing on the importance of learning in a structured and schematic way as a tool to facilitate its approach, and then explain the skills of a professional in pediatric neurology facing inborn errors of metabolism. It goes from sensitization in the diagnosis and generating a high index of suspicion that facilitates early approaches and hence improving prognosis, and after that the highlighted importance of knowing algorithms and flowcharts that facilitate the diagnostic approach and allow confirmatory tests, which in turn, must be analyzed carefully to avoid errors in etiological searching approach; it would also suggest treatments that will be indicated by knowing its different alternatives, depending on their benefits and limitations. We finish by emphasizing the importance of integrating the neuropediatrician's knowledge and expertise with interdisciplinary groups that, while evaluating orphan conditions such as metabolic diseases, allows to give appro-

Gómez-Castro JF. Las funciones del neuropediatra en los errores innatos del metabolismo: Experiencias y aprendizajes en el abordaje y manejo. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):67-8.



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.

priate recommendations on diagnosis and management of individuals affected.

**Keywords:**

Learning, algorithms, diagnosis, treatment, interdisciplinary groups.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Patterson M. Inborn errors of metabolism for child neurology residents. *Semin Pediatr Neurol.* 2011; 18(2):95-7. DOI: 10.1016/j.spen.2011.06.016.
2. Rice GM, Steiner RD. Inborn Errors of Metabolism (Metabolic Disorders). *Pediatr Rev.* 2016; 37(1):3-15. DOI: 10.1542/pir.2014-0122
3. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum: Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism, Third Edition.* Milupa Metabolics GmbH & Co: Schattauer; 2011.

# **Análisis de caso: Prader-Willi: Más que obesidad infantil**

## **Prader-Willi: More than childhood obesity**

Juan Pablo Benavides<sup>1,a</sup>, Andrés Bedoya Ossa<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de medicina.
2. Médico, Especialista en Endocrinología.

a. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá.  
(Colombia)

### **CORRESPONDENCIA**

Juan Pablo Benavides  
Pontificia Universidad Javeriana Bogotá.  
E-mail: [juan\\_benavides@javeriana.edu.co](mailto:juan_benavides@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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### **RESUMEN**

Se expone un caso de un paciente de 13 años quien, en compañía de su madre, asiste a consulta de endocrinología por preocupación en su desarrollo puberal. Al interrogar y examinar se encuentra un paciente con obesidad grado 2, baja talla para la edad, estigmas de déficit cognitivo leve, hiperfagia, personalidad con rasgos obsesivo compulsivo, metabolismo de ácidos grasos alterado y alteraciones genitales.

Al realizar revisión de evidencia sobre estos signos y síntomas, se encuentra que el paciente cumple todos los criterios diagnósticos del síndrome de Prader-Willi. El síndrome de Prader-Willi es un trastorno autosómico dominante donde se encuentra retraso del crecimiento intrauterino, inicio retrasado y muy baja actividad fetal, hipotonía central y letargo del lactante, que luego cambiará a hiperfagia infantil y obesidad de muy rápida progresión. Además se encuentran nuevos blancos diagnósticos, pues además de tener presentaciones clínicas floridas, los pacientes con el síndrome de Prader-Willi padecen de disfunción hipotalámica, que confiere bajos niveles hormonales, hipogonadismo hipogonadotrofo, retraso o ausencia puberal, talla baja y adiposidad aumentada; aunque esta última es multifactorial y se

descubrió recientemente que estos pacientes manejan niveles de ghrelina 4 veces superiores a los controles de su estadio en IMC (la ghrelina confiere adiposidad y resistencia a la somatotropina). Los principales blancos terapéuticos consisten en aumentar la funcionalidad del paciente, evitar y contrarrestar la obesidad, evitar complicaciones del hipogonadismo (criptorquidia), por medio de la suplencia de hormona de crecimiento y hormonas sexuales y capacitar a los cuidadores, así como también es importante cuidar el perfil metabólico del paciente y generar planes educativos ajustados a las capacidades del paciente.

### **Palabras clave:**

Ghrelina, Prader-Willi, disfunción hipotalámica, obesidad, hiperfagia, hipotonía.

### **ABSTRACT**

Case report of a 13 years old patient that, accompanied by his mother, assists to the endocrinologist because they are concerned about his pubertal development. At the interrogatory and physical examination we found a patient with stage 2 obesity, low stature, suspected mild cognitive deficit, hyperfagia, obsessive-compulsive characteristics, lipid metabolism alterations,

Benavides JP, Bedoya-Ossa A. Análisis de caso: Prader-Willi: Más que obesidad infantil. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):69-70.



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.

and genital anomalies. After this, there is a bibliographic checkup, and there is a perfect match with the diagnostic criteria for Prader-Willi syndrome. The Prader-Willi syndrome is a dominant autosomal disorder where patients have intrauterine growth delay, low fetal activity, central hypotonia, and lethargy, which then will turn into hyperfagia and rapidly progressive obesity. Also there were found new diagnostic targets, because this patients not only have clear clinical features, but also they present hypothalamic dysfunction, which lowers some hormone levels, hypogonadotrophic hypogonadism, pubertal delay or absence, short stature and high adiposity, which is multifactorial; it was lately discovered to have another possible etiology in this syndrome, where the ghrelin levels are four times higher than control patients with same BMI (ghrelin rises adiposity and lowers growth hormone). With this information the therapeutic targets are also cleared out: rise patients' functionality, avoid and treat obesity, avoid hypogonadism's complications (cryptorchidism) by the substitution of growth hormone and sexual hormones, train caregivers, ensure the patients' metabolic profile and make an individual study plan according to each patient.

**Keywords:**

Ghrelin, hypotonia, hyperfagia, obesity, hypothalamic dysfunction, Prader-Willi.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Kopchick JJ, Lyst EDO, Frohman LA. Endocrinology: Adult and Pediatric. Fourteen Edition. Elsevier; 2016. p. 325-358.
2. Styne DM, Grumbach MM. Williams Tratado de endocrinología. Thirteen Edition. Elsevier; 2017. p. 1074-1218.

## Módulo de la nutrición a los genes

# Complementación con aceite de Sacha inchi: Efectos sobre marcadores metabólicos y la expresión génica de SIRT-1, en la fase postprandial.

## Complementation with Sacha inchi oil: postprandial effects on metabolic markers and gene expression of SIRT-1

Alicia Norma Alayón<sup>1,a</sup>, José Guillermo Ortega Ávila<sup>2,b</sup>, Isabella Echeverri Jiménez<sup>3,a</sup>

1. Bioquímica, Doctora en Ciencias Biomédicas.
2. Bacteriólogo, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
3. Médica, Doctora en Ciencias Biomédicas.

- a. Universidad de San Buenaventura de Cartagena (Colombia)
- b. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Alicia Norma Alayón  
Universidad de San Buenaventura de Cartagena.  
E-mail: [manuerojas@udca.edu.co](mailto:manuerojas@udca.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: 30 de enero de 2019.  
ACEPTADO: 30 de mayo de 2019.

### RESUMEN

**Introducción:** El estado postprandial se refiere al periodo posterior al consumo de alimentos. Este periodo se caracteriza por cambios en marcadores del metabolismo de glúcidos, lípidos e inflamación, y en la expresión de SIRT-1. La duración y el perfil de cambios durante este tiempo dependen del estado metabólico del individuo y del tipo de alimento consumido. El aceite extraído de las semillas de Sacha inchi es rico en ácidos poliinsaturados (PUFA) y antioxidantes, los cuales podrían ser útiles para modificar los efectos postprandiales de una ingesta grasa.

**Objetivo:** Evaluar los cambios postprandiales producidos por la adición de aceite de Sacha inchi a un desayuno rico en grasas, sobre biomarcadores metabólicos en suero, y expresión de SIRT-1 en células mononucleares de sangre periférica (PBMC).

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio clínico cruzado aleatorizado, en hombres saludables con escasa actividad física. Se tomaron muestras de sangre en ayunas, a la hora y cuatro horas luego de ingerir un desayuno rico en grasas solo (874 cal, 59% de las cuales provenían de grasas: SFA 32%, MUFA 23%, PUFA 4%) o complementado con 15 mL del aceite

de Sacha inchi (998 cal, 65 % provenían de grasas: SFA 30%, MUFA 20%, PUFA 15%). Se cuantificaron las concentraciones de glucosa, insulina, perfil lipídico, interleukina-6 (IL-6) y lipopolisacáridos (LPS) en suero, y la expresión de SIRT-1 en PBMC. Todos los participantes firmaron consentimiento informado. El estudio cumplió con los principios éticos que rigen la investigación en humanos y fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes y registrado en Clinicaltrials, con el código NCT02886169.

**Resultados:** La muestra quedó conformada por 42 hombres, con una edad promedio de 40.0 años (DS= 8.9), índice de masa corporal 26.6 kg/m<sup>2</sup> (DS= 4.8) y perímetro de cintura 94.1 cm. (DS=12.0). Tras la intervención con ambos desayunos ricos en grasa, las concentraciones de colesterol total, triacilglicéridos y LPS se mantuvieron por encima de los valores basales durante las 4 horas que duró el estudio. En ausencia de alteraciones metabólicas, el agregado del aceite atenuó el aumento de colesterol e IL-6 en suero, pero incrementó la resistencia a insulina. En los sujetos con alteraciones metabólicas, el consumo del aceite atenuó el incremento de glucosa postprandial. En este grupo (16 de los 42 participantes),

Alayón AN, Ortega-Ávila JG, Echeverri-Jiménez I. Complementación con aceite de Sacha inchi: Efectos sobre marcadores metabólicos y la expresión génica de SIRT-1, en la fase postprandial.. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(Suppl 1):71-2.



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.

se observó correlación de la expresión de SIRT-1 con la concentración de glucosa a las 4 horas ( $r = -0.724$ ;  $p = 0.012$ ), con el incremento del área bajo la curva ( $r = -0.665$ ;  $p = 0.025$ ) y con el índice de sensibilidad a insulina ( $r = 0.636$ ;  $p = 0.035$ ). Además, en estos individuos, no se observó la relación directa entre triacilglicéridos y LPS, hallada con el desayuno no complementado con aceite de Sacha inchi.

**Conclusión:** El agregado del aceite de Sacha inchi modifica las respuestas metabólica e inflamatoria postprandiales producidas por la ingesta de una comida rica en grasas, pero sus efectos se relacionan con el estado metabólico del sujeto.

Aparentemente SIRT-1 participaría en los eventos bioquímicos relacionados con las respuestas postprandiales observadas.

**Palabras clave:**

Sacha inchi, Plukenetia volubilis L, sirtuina-1, ácidos grasos, riesgo cardiovascular, periodo postprandial.

**ABSTRACT**

**Background:** The postprandial state refers to the period after the consumption of food. This period is characterized by changes on biomarkers of glycemic and lipid metabolism and inflammation, and SIRT-1 expression. The duration and profile of changes during this time depend on the metabolic state of the individual and the type of food consumed. The oil extracted from the seeds of Sacha inchi is rich in polyunsaturated acids and antioxidants, when used as complement, it could be useful to modify the postprandial effects of a fatty meal.

**Objective:** To evaluate the postprandial changes produced by the addition of 15 mL of Sacha inchi oil to a fat-rich breakfast on metabolic biomarkers in serum, and SIRT-1 expression in blood peripheral mononuclear cells (PBMC).

**Materials and methods:** We conducted a randomized crossover clinical study in healthy men with low physical activity. Blood samples were taken in fasting, an hour and four hours after eating a breakfast alone (874 cal, 59% of which came from

fats: 32% SFA, 23% MUFA, 4% PUFA) or supplemented with 15 mL of Sacha inchi oil (998 cal, 65% of which came from fats: 30% SFA, 20% MUFA, 15% PUFA). Blood samples were obtained before and after one and four hours post-ingestion to quantify glucose, insulin, lipid profile, interleukin-6 (IL-6) and lipopolysaccharides in serum. We measured the expression of SIRT-1 in PBMC.

All participants signed an informed consent clause. The study complied with the ethical principles that govern human research, and the ethics committees of the participating institutions approved it. Registered in Clinicaltrials, with the code NCT02886169.

**Results:** The sample consisted of 42 men, with an average age of 40.0 years (SD= 8.9), body mass index 26.6 kg / m<sup>2</sup> (DS= 4.8) and waist circumference 94.1 cm. (DS= 12.0). After both breakfasts, the concentrations of total cholesterol, triacylglycerides and LPS by the time of the last sample (4 hours after breakfast), were higher than the basal values. In the absence of metabolic alterations, the addition of oil attenuated the increase in serum cholesterol and IL-6, but increased insulin resistance. In the subjects with metabolic alterations, oil consumption attenuated the postprandial glucose increment. In these individuals (16 of the 42 participants), a correlation was observed between the expression of SIRT-1 and the glucose concentration at 4 hours ( $r = -0.724$ ,  $p = 0.012$ ), with the enlargement of the area under the curve ( $r = -0.665$ ;  $p = 0.025$ ) and with the insulin sensitivity index ( $r = 0.636$ ,  $p = 0.035$ ). In addition, in these individuals, we did not observe the direct relation between triacylglycerides and LPS, which was found with breakfast without Sacha inchi oil.

**Conclusions:** The addition of Sacha inchi oil modifies the postprandial metabolic and inflammatory responses produced by the intake of a fat rich meal, however, the oil effects are related to the metabolic state of the subject. Apparently, SIRT-1 would participate in biochemical events related to postprandial responses.

**Keywords:**

Sacha inchi, Plukenetia volubilis L, sirtuin-1, fatty acids, cardiovascular risk, postprandial period.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Jakubowicz D, Wainstein J, Landau Z, Raz I, Ahren B, Chapnik, et al. Influences of breakfast on clock gene expression and postprandial glycemia in healthy individuals and individuals with diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2017; 40(11):1573-9. DOI: 10.2337/dc16-2753
2. Schwander F, Kopf KA, Buri C, Portmann R, Egger L, Chollet M, et al. A dose-response strategy reveals differences between normal-weight and obese men in their metabolic and inflammatory responses to a high-fat meal. *J Nutr*. 2014;144(10):1517-23. DOI: 10.3945/jn.114.193565
3. Bermúdez B, Ortega A, Varela LM, Villar J, Abia R, Muriana FJG, et al. Clustering effects on postprandial insulin secretion and sensitivity in response to meals with different fatty acid compositions. *Food Funct*. 2014; 5(7):1374-80. DOI: 10.1039/c4fo00067f
4. Gonzales GF, Gonzales C, Villegas L. Exposure of fatty acids after a single oral administration of sacha inchi (*Plukenetia volubilis* L.) and sunflower oil in human adult subjects. *Toxicol Mech Methods*. 2014; 24(1):60-9. DOI: 10.3109/15376516.2013.850566
5. Alayon AN, Ortega JG, Echeverri I. Carbohydrate metabolism and gene expression of sirtuin 1 in healthy subjects after Sacha inchi oil supplementation: a randomized trial. *Food & function*. 2018; 9:1570-1577. DOI: 10.1039/c7fo01956d



# 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 lee 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 citas 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 Médicus 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](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 múltiplos 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.

