

EDITOR
Alvaro Javier Idrovo, Ph.D

COMITÉ EDITORIAL Y CIENTÍFICO

Aldo Solari Illescas, Ph.D., Universidad de Chile, Chile
Alfonso J. Rodríguez-Morales, MD, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia
Álvaro Ruíz Morales, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia
Carlos Alberto Bezerra Tomaz Ph.D., Universidad de Brasilia, Brasil
Diana Carolina Delgado Díaz Ph.D., Universidad Industrial de Santander, Colombia
Eduardo Ricci Junior Ph.D., Universidad de Río de Janeiro, Brasil
Federico Arturo Silva Sieger M.Sc., Fundación Cardiovascular de Colombia, Colombia
Gloria Uicab Pool Ph.D., Universidad Autónoma de Yucatán, México
Hector Duarte Tagles Ph.D., Universidad de Sonora, México
Ietza Bojórquez-Chapela Ph.D., Colegio de la Frontera Norte, México
Jorge Martín Rodríguez Hernández Ph.D., Instituto Nacional de Salud, Colombia
Juan Manuel Herrera Arbeláez Ph.D., Universidad del Bosque, Colombia
Javier Martín Ibañez Ph.D., Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, España
Julián Alfredo Fernández Niño Ph.D., Instituto Nacional de Salud Pública, México
Miguel Fernández Niño Ph.D., Jacobs University Bremen, Alemania
Myriam Ruiz Rodríguez Ph.D., Universidad Industrial de Santander, Colombia
Mariana Gómez Camponovo Ph.D., Universidad de la República, Uruguay
Patricia Escobar Rivero Ph.D., Universidad Industrial de Santander, Colombia
Pilar Cristancho, Washington University in St. Louis, Estados Unidos
Ricardo Pérez Núñez Ph.D., Instituto Nacional de Salud Pública, México
Ronald Gerardo García Gómez Ph.D., Universidad de Harvard, Estados Unidos
Raúl Beltrán Debón Ph.D., Universitat Rovira i Virgili, España
Zulma Cucunubá Ph.D., Imperial College London, Inglaterra

ASISTENTE EDITORIAL

Ingeniera, Emma Johanna García Merchán

ESCUELA EDITORIAL

Fabían Manrique MD
Andrea Johanna Caballero MD
Gabriel Pinilla MD

DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN

Diseñadora Gráfica, Sandra Yolima González Ariza
Programa de apoyo a Revistas UIS
Vicerrectoría de Investigación y Extensión

IMPRESIÓN

División de Publicaciones UIS

Volumen XLIX (2017), No 1, ISSN 0121-0807

Licencia del Ministerio de Gobierno del 3 de Diciembre de 1958, Resolución 823. ISSN 0121-0807. Tarifa reducida Servicios Postales Nacionales, vence Diciembre de 2017.

INDIZACIÓN

La Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud esta indexada en PUBLINDEX, Índice Nacional de Publicaciones Seriadas Científicas y Tecnológicas Colombianas de COLCIENCIAS. Clasificación tipo A2.

ÍNDICES BIBLIOGRÁFICOS

Scielo Citation Index
SCIELO, Scientific electronic library online of Colombia.

BASES DE DATOS

REDALYC, Red de Revistas científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

LILACS, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud

IMBIOMED, Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas

REDIB, Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico

Dialnet, hemeroteca de artículos certificados hispanos en internet

DOAJ, Directory of Open Access Journals

Fuente Académica Premier

CAB Abstracts

Global Health

Qualis-Capes

Cite Factor

Ulrich

CANJE BIBLIOGRÁFICO

Biblioteca – Canje Bibliográfico, Universidad Industrial de Santander. Correo electrónico: canjebib@uis.edu.co



Forma de adquisición: Compra – Librería UIS, Ciudad Universitaria, Bucaramanga. Suscripción al material digital- Registro gratuito en el link <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/user/register>

Correspondencia: Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Carrera 32 N° 29-31 Edificio Roberto Serpa Flórez. Oficina: 309 Tel: 6344000 Ext.: 3210 Bucaramanga. Colombia. <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis> e-mail: saluduis1@uis.edu.co, rev.saluduis@gmail.com

Derechos reservados de autor. Se autoriza la reproducción parcial o total de la obra para fines educativos siempre y cuando se cite la fuente.



Título: Reproducción en carboncillo de tema de minería
Artista ecuatoriana
Autor: Ana Karina Valle Ocando

Contenido

Editorial

La anti-ciencia y el populismo en el siglo XXI
Julián Alfredo Fernández Niño 5

La vergüenza y deuda pendiente de los efectos en salud relacionados con asbesto en Colombia
Alvaro J Idrovo 7

Artículos Científicos

Evaluación de la prescripción de glibenclamida en diabéticos tipo 2
Rodolfo Llinás Castro, Luis Alvis Estrada, Luis Mendoza Goetz 9

Efecto modulador del polimorfismo hOGG1^{Ser326Cys} sobre la frecuencia de micronúcleos en poblaciones ocupacionalmente expuestas a residuos de minería de carbón
Shirley Salcedo Arteaga, Lyda Espitia Pérez, Milton Quintana Sosa 17

Polimorfismo S19W (Ser19Ter) de la APOA5 y su relación con la hipertrigliceridemia en una población de Colombia
Gerardo Mantilla M, Adriana Castillo P, Viviana L Pérez F, Clara I Vargas C, Fernando Rondón G 29

Adherencia terapéutica de pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 de Bucaramanga, Colombia
Sandra L Romero G, Dora I Parra, Javier M Sánchez R, Lyda Z Rojas 37

Inducción del parto versus manejo expectante en ruptura prematura de membranas pretérmino: revisión sistemática y metanálisis
Diego A Téllez G, Santiago Ramírez F, Nathalia S Parada B, Julián A Fernández-Niño 45

Percepción de desórdenes musculoesqueléticos y aplicación del método RULA en diferentes sectores productivos: una revisión sistemática de la literatura
Aanh Eduardo Dimate, Diana Carolina Rodríguez, Anderson Ivan Rocha 57

Diagnóstico de la dinámica cardiaca durante 16 horas desde los sistemas dinámicos aplicable en UCI
Javier O Rodríguez V, Signed E Prieto B, Sandra C Correa H, Henry Oliveros R, María Y Soracipa M, Alejandro Velasco R, Susana M Silva C, Jairo J Jattin R, Cesar Valdés C, Daniela Suarez G 75

Niveles de colinesterasa en cultivadores de papa expuestos ocupacionalmente a plaguicidas, Totoró, Cauca
Sonia M Díaz, Francisco Sánchez, Marcela Varona, Victoria Eljach, Ma Nathalia Muñoz G 85

Revisión de tema

9 Biología Sintética: un nuevo potencial para mejorar la calidad ambiental y la salud humana en países en desarrollo
Miguel Fernández-Niño, Zia-ul Islam 93

17 Aplicación de tecnologías de rehabilitación robótica en niños con lesión del miembro superior
Jairo Andrés Acevedo Londoño, Eduardo Caicedo Bravo, Javier Ferney Castillo García 103

Reporte de Caso

29 Percepción de la contaminación y arsénico en cabello de indígenas viviendo cerca de una mina a cielo abierto de ferromniquel (Córdoba, Colombia): reporte de caso en salud pública
Alvaro J Idrovo, Carolina Rivero-Rubio, Claudia Amaya-Castellanos 115

Resúmenes

XIV Congreso Colombiano y VIII Congreso Internacional de Genética Humana 125

Indicaciones a los autores 263



Title: Reproducción en carboncillo de tema de minería
 Artista ecuatoriana
Author: Ana Karina Valle Ocando

Contents

Editorial

The anti-Science and the populism in the XXI century
Julián Alfredo Fernández Niño 5

The shame and pending debt of health effects related with asbestos in Colombia
Alvaro J Idrovo 7

Scientific articles

Evaluation of glibenclamide prescription in type 2 diabetic patients
Rodolfo Llinás Castro, Luis Alvis Estrada, Luis Mendoza Goetz 9

Modulator effect of hOGG1^{Ser326Cys} polymorphism in micronuclei frequency of populations occupationally exposed to coal mining residues
Shirley Salcedo Arteaga, Lyda Espitia-Pérez, Milton Quintana Sosa 17

S19W polymorphism (SER19TER) of APOA5 and its relationships with hypertriglyceridemia in a Colombian population
Gerardo Mantilla M, Adriana Castillo P, Viviana L Pérez F, Clara I Vargas C, Fernando Rondón G 29

Adherence to therapeutic regimen of hypertension and type-2 diabetes patients in Bucaramanga, Colombia
Sandra L Romero G, Dora I Parra, Javier M. Sánchez R, Lyda Z Rojas 37

Induction of labor versus expectant management in patients with preterm premature rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis
Diego A Téllez G, Santiago Ramírez F, Nathalia S Parada B, Julián A Fernández-Niño 45

Perception of musculoskeletal disorders and RULA method application in different productive sectors: a systematic review of literatura
Aanh Eduardo Dimate, Diana Carolina Rodríguez, Anderson Ivan Rocha 57

Diagnosis of cardiac dynamics for 16 hours from dynamical systems applicable to ICU

Javier O Rodríguez V, Signed E Prieto B, Sandra C Correa H, Henry Oliveros R, María Y Soracipa M, Alejandro Velasco R, Susana M Silva C, Jairo J Jattin R, Cesar Valdés C, Daniela Suarez G 75

Cholinesterase levels in potato growers occupationally exposed to pesticides, Totoro, Cauca

Sonia M Díaz, Francisco Sánchez, Marcela Varona, Victoria Eljach, Ma Nathalia Muñoz G 85

Topic Review

The potential of synthetic biology for improving environmental quality and human health in developing countries
Miguel Fernández-Niño, Zia-ul Islam 93

Application of robotics rehabilitation technologies in children with upper limb disabilities
Jairo Andrés Acevedo Londoño, Eduardo Caicedo Bravo, Javier Ferney Castillo García 103

Case report

Perception of pollution and arsenic in hair of indigenous living near a ferronickel open-pit mine (Córdoba, Colombia): Public health case report
Alvaro J Idrovo, Carolina Rivero-Rubio, Claudia I Amaya-Castellanos 115

Abstracts

XIV Congreso Colombiano y VIII Congreso Internacional de Genética Humana 125

Indications to the authors 267

La anti-ciencia y el populismo en el siglo XXI

The anti-Science and the populism in the XXI century

En su última entrevista, el célebre astrónomo y divulgador científico Carl Sagan, pronosticaba que sin la ciencia, las personas estaríamos a “la merced del próximo tirano y farsante”, que pudiera aprovecharse de nosotros. La ciencia que defendía Sagan, y que hoy miles de científicos sienten amenazada, no se refiere a un cuerpo específico de conocimientos, o la comunidad científica *per se* - aunque esta también está directamente amedrentada-, sino a la ciencia como una actitud. Esto es: la búsqueda, siempre inacabada, perfectible y falible de la verdad, comprometida con la defensa de unos ideales tales como: la objetividad (diría Popper, al menos como un “ideal regulatorio”), la reproducibilidad y el auto-revisionismo, que se oponen diametralmente a los discursos de autoridad, a los “hechos alternativos”, y en general, a la aceptación de afirmaciones que no provean evidencia suficiente, e incluso cuando esta nueva evidencia exista, esta aceptación de lo “verdadero” es temporal, hasta tanto no tengamos mejor evidencia, o un sistema explicativo más parsimonioso para explicar la realidad.

En este sentido, es importante recordar en estos días las diferencias entre el escepticismo y el negacionismo. En filosofía, el escepticismo, es una postura frente a la realidad, transversal a una buena parte de la tradición de la ciencia empírico-positivista, donde lo que damos como cierto demanda siempre evidencia que lo sustente, y entre más extraordinarias sean estas afirmaciones, mayor evidencia debe ser demandada. Así, mientras el escepticismo es no aceptar nada que no sea lo suficiente evidente, en contraste, el negacionismo, es una postura, en la cual se niega aquello que es evidente. El cambio climático, la inocuidad para la infancia de la adopción homoparental, y los beneficios de la liberalización del aborto, son realidades que tienen evidencia científica que la respalde, al menos la mejor que puede ser obtenida científicamente en la actualidad, y es por esto, es tan lamentable que haga carrera en pleno siglo XXI, un discurso populista que pretende no sólo ignorar, sino acallar esta evidencia.

Como señala el heredero intelectual de Sagan, el Dr. Neil Tyson, el cambio climático como hecho no debería ser algo frente a lo que tener una postura política, es decir debe demostrarse que este existe o que no existe con evidencia, pero el hecho de que su negación o aceptación esté relacionada con la ideología política o peor aún al partido al que pertenece alguien, es algo que completamente absurdo, y muestra que no hay una búsqueda honesta de la verdad, sino una mezcla en los negacionistas de prejuicios ideológicos con interés implícitos y explícitos, para juzgar lo que es verdadero. Es decir, la postura frente a qué hacer frente al cambio climático es política, es decir: qué valores defender, qué priorizar en la relación economía-ambiente, individuo-sociedad, todo eso son consideraciones ideológicas, pero definitivamente, la existencia o no del cambio climático, es una pregunta científica no política.

Cuando dejamos las discusiones científicas en manos de los políticos, los riesgos podrían ser enormes, como lo ha mostrado la historia. No estoy negando con esto que en nombre la ciencia, y que determinados científicos, han sido históricamente a veces, cómplices de los interés políticos, como bien nos enseñaros los historiadores de la ciencia, pero sí creo que los valores científicos, están por encima de estas personas, y las prácticas de la ciencia moderna de escrutinio, búsqueda empírica de la verdad, replicación, verificación, nos han permitido acercarnos más a la verdad y a tener un mejor conocimiento de la naturaleza, como un primer paso para intervenirla. La ciencia, sabemos que nos puede decir cómo es el mundo, aunque tal vez no cómo debe ser, pero definitivamente primero debemos saber cómo es, para pensar en cómo hacerlo mejor.

Las consecuencias más evidentes a corto plazo para la salud del discurso anti-científico son amplias e imprevisibles, pero las primeras serán la negación de la evidencia científica, que sustenta muchos progresos en diversidad sexual y derechos reproductivos tales como: la liberalización del aborto, la despenalización del consumo de la marihuana, la adopción homoparental y el ya mencionado cambio climático. Muchos avances se han dado en estos frentes en pocas décadas, pero la historia no es lineal, y corremos el riesgo de perder estas conquistas, si no existe una respuesta efectiva y contundente.

En “la sociedad abierta y sus enemigos”, Popper ponía como enemigos de la sociedad abierta (libre, diversa y plural), a los añorantes de una sociedad homogénea, controlada, que en el fondo calificaba como “tribal”. Estos enemigos incluyen según Popper, a los religiosos radicales enemigos del Estado secular, así como a los defensores de doctrinas como el comunismo, o el fascismo. Una sociedad libre sin duda plantea dilemas mucho más difíciles de

resolver, que una en la que todos se sometan todos a los mandatos de un tirano, así mismo es mucho más complicado incluir a los diversos, que imponer, por lo general fallidamente, la homogeneidad por la fuerza. Pero una sociedad libre, permite incluir y desarrollar, a todos los individuos como son, y como centro de la sociedad.

La ciencia plantea herramientas técnicas, pero también filosóficas para reflexionar nuestro universo. Entenderlo mejor, nos permitirá tener una base para tomar mejores decisiones. Podemos sentirnos hoy preocupados, por el avance del discurso anticientífico, pero a todos ellos debemos recordarles, que esto ya sucedió varias veces, y que una vez más, la ciencia saldrá victoriosa.

Julián Alfredo Fernández Niño
Editor asociado Salud UIS

La vergüenza y deuda pendiente de los efectos en salud relacionados con asbesto en Colombia

The shame and pending debt of health effects related with asbestos in Colombia

Acaba de fallecer Ana Cecilia Niño, una mujer que se expuso al asbesto al vivir durante 17 años cerca de los desechos de la empresa Eternit, que hacía productos para construcción (tejas principalmente) con este material. Después del diagnóstico de mesotelioma, y establecer su relación con el asbesto lideró una lucha para evitar su uso en Colombia. Sin embargo, esta es sólo la parte visible de un problema nacional que se presenta en el proceso extractivo y la producción de objetos a base de asbesto, así como en los servicios que incorporan el uso de este peligroso material. El asbesto ha sido reconocido desde hace varios años como cancerígeno para humanos por la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés)¹.

En muy pocas regiones de Colombia hay rocas de las que se extrae el asbesto; se encuentran en Bogotá, Búfalo, Cali, La Polca, Las Brisas, Las Nieves, Medellín, Sabanalarga² y Yarumal³; pese a esto, solo en Campamento, Antioquia, hay una mina de asbesto que inició la extracción en 1982². Durante algo más de dos décadas esta mina estuvo en actividad extractiva hasta que fue cerrada en 2011. Infortunadamente fue reabierta en agosto de 2012, incluyendo de nuevo a Colombia en el pequeño grupo de países que permiten la extracción del material; una real vergüenza ante la comunidad internacional.

Los efectos adversos del asbesto también se han documentado en el país entre trabajadores de la empresa Eternit. Los estudios de la Universidad del Bosque reportan que entre los trabajadores que laboraron entre 1942 y 1988⁴ se observan incrementos en la ocurrencia de asbestosis, signos radiológicos sugerentes de daño pulmonar y mesoteliomas^{4,5}. Más recientemente, en la Universidad de los Andes se han liderado diversos estudios que muestran la peligrosa exposición al asbesto entre mecánicos que reparan frenos de automóviles⁶⁻⁸. Estas mediciones resultan importantes ya que muestran la problemática de un importante grupo trabajador del sector informal, lo cual hace que se oculte una enfermedad ocupacional. Incluso hay un caso de mesotelioma en un perro de un mecánico automotriz⁹, que es evidencia de la enfermedad en el país, tema que suele ser negado al diagnosticar únicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El asbesto es otra de las sustancias altamente nocivas para la salud que no ha sido regulada adecuadamente en Colombia. Los tomadores de decisiones suelen requerir evidencia que muestre su alta ocurrencia y los altos costos asociados para definir políticas preventivas. Si bien esto es posible de realizar mediante estudios que midan la carga de la enfermedad asociada a las exposiciones ambientales y ocupacionales, es una aproximación incompleta. Muchas enfermedades de origen ambiental y ocupacional como las relacionadas con el asbesto no son, afortunadamente, de alta ocurrencia; su importancia radica más en servir de “eventos centinela” de las ineficaces medidas de los programas y políticas preventivas. La muerte de Ana Cecilia debe servir para indicarnos la precariedad de las acciones de salud ambiental y ocupacional en Colombia, y encaminar políticas que promuevan la calidad de vida y el bienestar general.

REFERENCIAS

1. Marsili D, Terracini B, Santana VS, Ramos-Bonilla JP, Pasetto R, Mazzeo A, *et al.* Prevention of asbestos-related disease in countries currently using asbestos. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(5). pii: E494. DOI: 10.3390/ijerph13050494.
2. Barrera C. Los problemas de salud asociados a la exposición ocupacional y ambiental al asbesto en Colombia. En: Mitastein (Ed.), *Memorias reunión sobre asbesto y salud en América Latina*, México D.F; México: ECO; 1987:117-32.
3. Isaza L, Mesa JA, Tobón JI. Estudio preliminar de blanqueamiento del talco de La Unión, Antioquia. *Rev Dyna*; 2005; 72: 1-11.
4. Espinosa MT. Impacto de las medidas de control ambiental sobre la incidencia de patologías relacionadas con la exposición a asbesto en una empresa de cemento-asbesto de Santafé de Bogotá [Tesis]. Bogotá: Universidad El Bosque; 1991.

5. Flórez RE, Molano SM. Estudio de morbimortalidad en un grupo de pensionados de una fábrica de asbesto-cemento de Santafé de Bogotá 1997-1998 [Tesis]. Bogotá: Universidad El Bosque; 1998.
6. Cely MF, Sánchez M, Breysse PN, Ramos JP. Personal exposures to asbestos fibers during brake maintenance of passenger vehicles. *Ann Occup Hyg.* 2012; 56: 985-999.
7. Salazar N, Cely-García MF, Breysse PN, Ramos-Bonilla JP. Asbestos exposure among transmission mechanics in automotive repair shops. *Ann Occup Hyg.* 2015; 59(3): 292-306. DOI: 10.1093/annhyg/meu093.
8. Cely-García MF, Curriero FC, Giraldo M, Méndez L, Breysse PN, Durán M, et al. Factors associated with non-compliance of asbestos occupational standards in brake repair workers. *Ann Occup Hyg.* 2016; 60(8): 1020-1035. DOI: 10.1093/annhyg/mew028.
9. Ochoa AJ, Hernández AG. Mesotelioma invasivo de un canino: citología, clínica y hallazgos patológicos. *Int J Morphol.* 2008; 26: 103-112.

Alvaro J Idrovo
Editor Salud UIS

Evaluación de la prescripción de glibenclamida en diabéticos tipo 2

Evaluation of glibenclamide prescription in type 2 diabetic patients

Rodolfo Llinás Castro¹, Luis Alvis Estrada², Luis Mendoza Goez²

Forma de citar: Llinas Castro R, Alvis Estrada L, Mendoza Goez L. Evaluación de la prescripción de glibenclamida en diabéticos tipo 2. Rev Univ Ind Santander Salud. 2017; 49(1): 9-15. **DOI:** <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017001> 

RESUMEN

Introducción: Las sulfonilureas permanecen junto con la metformina como el tratamiento farmacológico más usado para los pacientes diabéticos tipo 2, y continúan siendo los antidiabéticos más prescritos en algunas regiones del mundo. **Objetivo:** Evaluar la prescripción de glibenclamida en aspectos relacionados a contraindicaciones, dosificación, y prevención de efectos adversos, en el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a una institución de salud de baja complejidad en Cartagena de Indias, Colombia. **Metodología:** Estudio descriptivo con enfoque desde la fármaco-epidemiología dirigido específicamente al campo de los estudios de utilización de medicamentos, basado en los datos recogidos mediante revisión de historias clínicas de 331 pacientes diabéticos tipo 2, mayores de 18 años en un centro de atención primaria en salud de la ciudad de Cartagena de Indias entre los años 2013 y 2014. Se estudiaron variables demográficas, clínicas y paraclínicas, el esquema terapéutico y la calidad de la prescripción. La información se analizó usando estadística descriptiva. **Resultados:** 57 % (189) de los pacientes utilizaron glibenclamida siendo un 59.3 % (153) prescrito de manera inadecuada, 45.5% (86) tenían alguna contraindicación para el empleo del medicamento. En 1 % de los pacientes de la muestra se prescribió sobrepasando el rango de dosis terapéutica. **Conclusiones:** La calidad de la prescripción de la glibenclamida fue inadecuada en una proporción importante de pacientes, se hace necesario implementar estrategias educacionales que capaciten al personal médico para una correcta utilización de los fármacos antidiabéticos. La glibenclamida comparada con otras sulfonilureas de segunda generación nos brinda más desventajas que ventajas.

Palabras Clave: Diabetes Mellitus Tipo 2, glibenclamida, contraindicaciones, tasa de filtración glomerular, prescripciones de medicamentos, farmacoepidemiología.

ABSTRACT

Introduction: Sulfonylureas remain with metformin as the most used drug treatment for type 2 diabetic patients and remain the most prescribed anti-diabetic in some regions of the world. **Target:** Evaluate prescribing glyburide in aspects related to contraindications, dosage, and prevention of adverse effects, in the treatment of type 2 diabetic patients attending a health institution low complexity in Cartagena de Indias, Colombia. **Methodology:** Descriptive study with approach from the pharmaco-epidemiology specifically directed to the field of studies of drug use, based on the data collected through review of medical records of 331 type 2 diabetic patients over 18 years in a primary

1. Empresa Social del Estado ESE Hospital Local Cartagena de Indias. Bolivar, Colombia

2. Universidad de Cartagena, Bolivar, Colombia

Correspondencia: Rodolfo Llinás Castro. Dirección: Pie de la Popa, Calle 33 22-54. Correo electrónico: rodolfollinas@yahoo.com. Teléfono: (5) 6505898.

health care in the city of Cartagena de Indias between 2013 and 2014. demographic, clinical and paraclinical variables, the therapeutic plan and prescription quality were studied. Data was analyzed using descriptive statistics. **Results:** 57 % (189) patients using glyburide. In 59.3% (153) inappropriately prescribed glibenclamide. 45.5% (86) of the patients had a contraindication to the use of the drug. In 1% of patients were prescribed the sample exceeding the therapeutic dose range **Conclusions:** The quality of prescribing glyburide was inadequate in a substantial proportion of patients, it is necessary to implement educational strategies that enable medical personnel to ensure proper use of antidiabetic drugs. Glyburide compared with other second-generation sulfonylureas gives us more disadvantages than advantages.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2, Glyburide, /contraindications, Glomerular Filtration Rate, drug prescriptions, pharmacoepidemiology.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existe un número muy variado de fármacos antidiabéticos con diferentes mecanismos de acción¹. A pesar de ello las sulfonilureas se constituyen en un grupo de medicamentos ampliamente utilizados, aun con la introducción de medicamentos como los inhibidores de dipeptidil- peptidasa-IV y los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1². Estos continúan siendo los antidiabéticos más prescritos en algunas regiones del mundo³, permaneciendo junto con la metformina como el tratamiento farmacológico más usado⁴.

El patrón de prescripción de las sulfonilureas dentro del arsenal terapéutico antidiabético se reporta con porcentajes variables: 26,7 y 56 % en Estados Unidos, 40% en Argentina, 58,2 y 64,9% en Colombia, subrayando que la sulfonilurea evaluada en Argentina y Colombia fue exclusivamente la glibenclamida⁵⁻⁹.

En Colombia, el listado de Medicamentos del Plan de Beneficios en Salud con los que se lleva a cabo el programa de control de la diabetes incluye únicamente las opciones metformina, glibenclamida e insulinas (humanas y análogas)¹⁰. La glibenclamida y otras sulfonilureas aparecen en los Listados de Medicamentos Esenciales de diferentes países, e incluso en el publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en noviembre 2015 por lo que el conocimiento de su adecuado manejo farmacológico continúa siendo indispensable para lograr un uso racional y así asegurar su seguridad, tolerabilidad y eficacia.

La farmacoterapia ocurre de forma adecuada cuando el usuario utiliza los medicamentos conforme a necesidades de salud correctamente identificadas y, al mismo tiempo, no se generan o agravan por el uso de medicamentos. Fallos en esas condiciones esenciales llevan al sufrimiento humano, incapacidad, reducción de la calidad de vida y muerte.

Por todo lo anterior, este estudio evaluó la prescripción de glibenclamida en aspectos relacionados con dosificación, contraindicaciones, y prevención de efectos adversos en el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a una institución de salud de baja complejidad en Cartagena de Indias, Colombia.

METODOLOGÍA

Estudio fármaco-epidemiológico de tipo descriptivo basado en los datos recogidos mediante revisión de historias clínicas de los pacientes diabéticos tipo 2, mayores de 18 años que fueron inscritos al programa de atención de diabetes durante los años 2013 y 2014, y que tuvieron mínimo seis meses de control en una institución de baja complejidad. La población la constituyeron 1340 pacientes inscritos entre los años 2013 y 2014.

Con una prevalencia esperada asumida del 50%, un error de 5% y un nivel de confianza del 95%, la muestra obtenida fue de 384 historias clínicas. Dado que se trata de una población finita el tamaño de muestra fue ajustado dando como resultado 299 historias clínicas. Al adicionar un 10% en caso de pérdidas la muestra definitiva fue de 331. Para la selección de la muestra se utilizó un muestreo aleatorio simple del listado de pacientes utilizando la herramienta Muestra de Microsoft Excel[®].

Los datos del estudio que se recolectaron entre agosto y septiembre de 2015 provenientes de las historias clínicas fueron: sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), creatinina sérica, estimación o no de la tasa de filtración glomerular (TFG) por el médico que atiende, resultado de la estimación de la tasa de filtración glomerular calculada por los investigadores, fármaco antidiabético prescrito, presencia de contraindicación para el uso de glibenclamida, dosis prescrita de glibenclamida, prescripción de glibenclamida previa a la ingesta de los alimentos principales.

En los pacientes que tenían registro de creatinina los investigadores estimaron la tasa de filtración glomerular a través de la ecuación de predicción de Cockcroft-Gault corregida debido a que es la fórmula utilizada en esta institución¹¹.

Se consideraron contraindicación para la terapia con glibenclamida: edad mayor a 60 años, enfermedad renal con tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1.73 m² de superficie corporal, enfermedad hepática grave (Grado C de la Escala de Child-Pugh)¹²⁻¹⁷. Todos aquellos pacientes sin creatinina disponible en sus registros fueron considerados con una contraindicación para el uso de glibenclamida.

Como rango de dosis terapéutica se definió 2.5 a 20 mg de glibenclamida y se determinó que se había realizado prevención del principal efecto adverso, el cual es la hipoglucemia, cuando en la historia clínica se encontraban registrado que el medicamento se prescribe antes de la ingesta de alimentos.

Se definió prescripción adecuada de glibenclamida cuando se reúnen las tres siguientes condiciones: 1) no exista contraindicación por alguna condición del paciente, 2) prescripción de la dosis dentro del rango terapéutico y 3) prevención de aparición de efecto adverso. La ausencia de una de estas tres condiciones determina la prescripción como inadecuada.

Los datos fueron almacenados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel y se llevó a cabo el análisis mediante el programa estadístico SPSS versión 21.0. Del análisis estadístico se obtuvieron tablas que reportan frecuencias absolutas y relativas así como medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

La investigación se basó en lo estipulado por la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y los aspectos éticos contemplados en la declaración de Helsinki. Este proyecto se clasificó como una investigación sin riesgo por parte de la Empresa Social del Estado Hospital Local Cartagena de Indias.

RESULTADOS

En la **Tabla 1** se muestran las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes. De la población de estudio el 61,3% (203) son del sexo femenino. La media de edad para el grupo de estudio en general fue de 54,3 años (DE=12,2). El 73,7% (244) de los diabéticos tipo 2 tenían IMC ≥ 25 kg/m² y un porcentaje correspondiente al 1,5% (5) tenían un IMC $< 18,5$ Kg/m².

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes diabéticos tipo 2 pertenecientes al estudio. Cartagena de Indias, Colombia.

SEXO	n	%
Femenino	203	61,3
Masculino	128	38,7
CATEGORIA IMC		
Bajo peso	5	1,5
Normo peso	82	24,8
Obesidad	117	35,3
Sobrepeso	127	38,4
CREATININA		
No	35	10,6
Si	296	89,4
CALCULO TFG		
No	144	43,5
Si	187	56,5
Total	331	100,0

En el 10,6% (35) de los pacientes no se encontró registro de creatinina sérica en ninguna de las consultas médicas evaluadas. La tercera parte de los pacientes tuvieron reporte de su creatinina pero a pesar de ello el médico a cargo no estimó la TFG.

El 57% (189) de los pacientes utilizaron glibenclamida siendo el segundo fármaco más prescrito después de la metformina, la cual fue utilizada por el 84,9% (281) de los pacientes y la insulina la utilizó el 18% (61) de los pacientes.

De los pacientes con prescripción de glibenclamida, el 45.5 % (86) contaba con alguna condición referida como contraindicación para el empleo de glibenclamida. Dentro de las condiciones patológicas que son referidas como causa de contraindicación de esta sulfonilurea la causa de mayor motivo de contraindicación fue ser mayor de 60 años (73%).

Se encontró que una cuarta parte de los pacientes a los que se les prescribió glibenclamida tenían una TFG < 60 ml/min/1,73 m² de superficie corporal y similar porcentaje de pacientes que utilizaban glibenclamida no contaron con valores de creatinina para estimar la TFG. No se encontró ningún paciente con enfermedad hepática grave.

En la **Tabla 2** se muestra el porcentaje de prescripción en rango de dosis, prevención de eventos adversos previstos y de uso inadecuado de glibenclamida. Se

encontró que dos pacientes correspondientes al 1 % de la muestra sobrepasaban el rango de 2,5 a 20 mg/día de la glibenclamida al prescribirle esta sulfonilurea. En la tercera parte de los pacientes que tienen prescrito este medicamento, no se halló documentado que se les recomienda sea ingerido antes del desayuno, almuerzo o cena.

Sólo 40,7% (77) de los pacientes que utilizan glibenclamida en este estudio tienen una prescripción adecuada del medicamento según los criterios previamente establecidos.

Tabla 2. Proporción de pacientes con prescripción en rango de dosis, prevención de eventos adversos y de uso inadecuado de glibenclamida en pacientes diabéticos tipo 2. Cartagena de Indias, Colombia.

PRESCRIPCION EN RANGO DE DOSIS	n	%
No	2	1,1
Si	187	98,9

PREVENCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS	n	%
No	66	34,9
Si	123	65,1

ADECUACION SULFONILUREA	n	%
Adecuada	77	40,7
Inadecuada	112	59,3
Total	189	100,0

DISCUSIÓN

La utilización de cualquier fármaco requiere estricta observación de su farmacología. El desconocimiento o la falta de interés por los conceptos básicos farmacológicos pondrían al paciente frente a un riesgo para su salud.

Estudios como el de Al Khaja evidencian que la prescripción de glibenclamida en mayores de 65 años constituyen un porcentaje muy bajo en errores en la prescripción¹⁸, contrario a lo hallado en el presente estudio debido a la edad asumida para determinar el error fue desde los 60 años.

En relación a lo anterior, es importante indicar, que aunque en la actualización 2015 los criterios de Beer¹⁹ señalan como recomendación que la glibenclamida se debe evitar en la población mayor de 65 años debido a más alto riesgo de hipoglucemia severa prolongada, la OMS desde el año 2013 a través de una revisión no sistemática¹³ y otros autores por revisiones sistemáticas¹², proveen evidencia apoyando la recomendación para su uso incluso en individuos mayores de 60 años de

edad. Aunado a esto en el Listado de Medicamentos Esenciales 2013 y 2015 de la OMS con respecto a la glibenclamida se halla una nota mencionando que esta no es recomendada en pacientes mayores de 60 años²⁰.

A pesar que la glibenclamida tiene un 50% de su excreción por vía renal²¹ y que está contraindicada con una TFG < 60 ml/min/1.73 m² de superficie corporal¹⁴, se encontró como uno de los motivos principales el no registro de creatinina sérica y la subsecuente no estimación de la TFG. Esto lo convierte en una limitación del estudio, pero expone la deficiencia en la calidad de la prescripción del medicamento, al no valorarse la función renal para evaluar la restricción de su uso por enfermedad renal, incrementando con ello la posibilidad de presentar una hipoglucemia en aquellos pacientes que pudiesen tener una alteración de su función renal sin ser detectada y en especial si se es mayor a 60 años.

Igualmente, fue una limitante el hecho que en la institución se estime la TFG a través de la ecuación de Cockcroft-Gaut en detrimento de mejores opciones como la MDRD o CKD-EPI, pues los resultados obtenidos con estas últimas correlacionan mejor que el obtenido por Cockcroft-Gault para valores inferiores a 60 ml/min/1,73 m², que son los mayoritariamente susceptibles de contraindicación de fármacos o necesidad de ajuste de dosis. Incluso las guías recomiendan que el uso de la ecuación de Cockcroft-Gault debiera desaconsejarse²².

La proporción de pacientes que sobrepasan el rango de dosis terapéutico máximo resultó igual a la encontrada en Brasil²³. Del mismo modo, aunque las sulfonilureas deben ser ingeridas 30 minutos antes de las comidas principales, por varias razones^{21,24} en un tercio de los pacientes no se realizó esta recomendación.

En la literatura escasean estudios sobre el esquema terapéutico de glibenclamida. Aun así, la proporción de prescripciones de glibenclamida adecuadas encontradas en el presente estudio resulta similar al reportado en México, en donde se consideró adecuación a partir de tres factores: número de tabletas, horario de la toma e indicación para tomar el medicamento con o sin alimentos²⁵. A pesar de tratarse de aspectos relativamente diferentes, en ambos estudios se observa un bajo porcentaje de adecuadas o correctas prescripciones. Otras publicaciones del mismo país señalan diferentes porcentajes de prescripción adecuada de glibenclamida con valores que oscilan desde 7 hasta 44%^{26,27}. Estos estudios igualmente evalúan diferentes criterios de prescripción adecuada evaluando la indicación, dosificación e intervalo.

Si los clínicos tienen claras las ventajas, así como las limitaciones de las sulfonilureas estarán en la capacidad de utilizarlas de la manera más eficiente. La monoterapia con sulfonilureas disminuye la HbA1c alrededor de 1,51% y se encuentra indicada en población más joven, diabetes de reciente diagnóstico y en pacientes más delgados con $IMC < 27^{16}$, dejando claro que se debe utilizar como segunda o tercera línea terapéutica.

La OMS enlista la gliclazida dentro de las medicinas para el uso en diabetes y registra para la glibenclamida únicamente la advertencia ya mencionada²⁰. Este hecho conlleva a lograr un paso importante hacia la seguridad de estos pacientes crónicos con una sulfonilurea mejor tolerada, en oposición a una eficacia a corto término y economía que brindaba la glibenclamida, pero con mayores riesgos.

A pesar de lo anterior, la glibenclamida aún persiste en los Listados de Medicamentos esenciales de la mayoría de los países,²⁸ incluido Colombia. Estos Listados son un medidor o calibrador de las prioridades en salud de cada país.

Varios son los motivos para el ingreso de otras sulfonilureas en los listados de medicamentos esenciales en detrimento de la glibenclamida o incluso su reemplazo por otro tipo de medicamentos antidiabéticos de aparición reciente en estos últimos años:

- Mayor riesgo de hipoglucemia que otras sulfonilureas²⁹.
- El riesgo de hipoglucemia se incrementa en pacientes con enfermedad renal crónica, en caso de utilizarse una sulfonilurea se recomienda el uso de gliclazida, glipizida, y de glimepirida, está última ajustando la dosis^{14,17}.
- No recomendada en pacientes mayores de 60 años¹².
- Diversos estudios muestran que gliclazida y glimepirida tienen un menor aumento de peso, logrando este impacto favorable en los primeros años de uso en comparación con la glibenclamida³.
- Gliclazida y glimepirida están asociadas con un más bajo riesgo de mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas comparado con glibenclamida³⁰
- Glibenclamida a diferencia de las otras dos sulfonilureas mencionadas no preserva el preconditionamiento isquémico miocárdico (mecanismo endógeno de protección cardiaca durante episodios isquémicos), esto ocurre debido a

la no selectividad de este fármaco por los receptores SUR1 de las células beta pancreáticas, ligándose también a receptores SUR2A del miocardio y SUR2B de la célula muscular lisa vascular, aun en rangos de dosis terapéuticas³⁰.

Por todo lo anterior, la glibenclamida está explícitamente desaconsejada en la mayor parte de las guías y ante esta realidad y teniendo en cuenta la eficacia, seguridad y bajo costo de la gliclazida y glimepirida, la terapia con estas sulfonilureas debe ser considerada como segunda línea después de la metformina en países de bajos ingresos económicos en reemplazo de la glibenclamida³¹.

La reciente disponibilidad de nuevos antidiabéticos como los inhibidores de dipeptidil-peptidasa-IV, los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 y los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2, aunado a estudios que muestran un probable incremento del riesgo de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en los pacientes manejados con sulfonilurea³², está llevando a un cambio en las prácticas de prescripción⁴.

CONCLUSIONES

Al haberse encontrado un alto porcentaje de prescripciones inadecuadas de glibenclamida, se hace necesario implementar estrategias educativas que capaciten al personal médico para una correcta utilización de los fármacos antidiabéticos. En este sentido, las universidades y las sociedades científicas deben jugar un papel primordial, al tiempo que cada institución de salud debería contar con guías de prescripción para los medicamentos utilizados en las principales causas de morbilidad consultadas por sus pacientes, entre ellas la diabetes.

El Ministerio de Salud y Protección Social en Colombia debe revisar a la luz de la literatura científica actual, la permanencia de un medicamento como la glibenclamida dentro del Listado de Medicamentos del Plan de Beneficios en Salud, y, considerar la introducción de otras sulfonilureas que brindan una mayor seguridad y de los nuevos medicamentos antidiabéticos que brindan ventajas sobre las mismas sulfonilureas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS


1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 140-149. DOI: 10.2337/dc14-2441.
2. Payk SL, Drew RH, Smith JD, Jiroutek MR, Holland MA. Sulfonylurea Prescribing Patterns After the Introduction of DPP-4 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists. *Clin Ther*. 2015; 37(7): 1477-1482. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.04.011>.
3. Kalra S, Aamir AH, Raza A, Das A, Khan AA, Shrestha D, et al. Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: a consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015; 19(5): 577-596. DOI: 10.4103/2230-8210.163171.
4. Sharma M, Nazareth I, Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2016; 6(1): 1-12. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010210.
5. Hampp C, Borders-Hemphill V, Moeny DG, Wysowski DK. Use of antidiabetic drugs in the US, 2003–2012. *Diabetes Care*. 2014; 37(5): 1367-1374. DOI: 10.2337/dc13-2289.
6. Fu H, Curtis BH, Schuster DP, Festa A, Kendall DM. Treatment patterns among older patients with type 2 diabetes in the United States: a Retrospective cohort study. *Diabetes Technol Ther*. 2014; 16(12): 833-839. DOI: 10.1089/dia.2014.0039.
7. Quaglia NB, Nuñez MH, Marzi MM. Drug prescriptions and demographic indicators in a diabetic population in Argentina. *Farm Hosp*. 2012; 36(2): 92-96. DOI: 10.1016/j.farma.2011.02.008.
8. Machado JE, Moncada-Escobar JC, Gaviria H. Quality and effectiveness of diabetes care for a group of patients in Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2009; 26(6): 529-535. DOI: 10.1590/S1020-49892009001200008.
9. Machado JE, Moncada JC, Mesa G. Antidiabetic drugs prescription patterns among a group of patients in Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2007; 22(2): 124-131. DOI: 10.1590/S1020-49892007000700007.
10. Ministerio de Salud y Protección social de Colombia. Resolución Número 5592 de 2015, (2015).
11. Gimeno J, Lou L, Molinero E, Campos B, Boned B, Sánchez Vañó R. Concordancia entre las fórmulas de Cockcroft Gault y del estudio MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes tipo 2. *Nefrología*. 2006; 26(5): 615-618.
12. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh H-C, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007; 147(6): 386-399. DOI: 0.7326/0003-4819-147-6-200709180-00178.
13. Chahal H. Comparative Safety and Efficacy of Glibenclamide in the elderly. Should elderly patients with type 2 diabetes be treated with glibenclamide (glyburide) or different sulfonylurea? Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
14. Foundation NK. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(5): 850-886.
15. Gómez R, Martínez A, Artola S, Górriz J, Menéndez E. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014; 34(1): 34-45.
16. Kalra S, Gupta Y. Sulfonylureas. *J Pak Med Assoc*. 2015; 65(1):101-104.
17. Aires P, Gomes HV, Campos M. Management of hyperglycemia in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2013; 26(4): 629-635. DOI: 10.5301/jn.5000248.
18. Al Khaja KA, Sequeira RP, Damanhori AH. Medication prescribing errors pertaining to cardiovascular/antidiabetic medications: a prescription audit in primary care. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012; 26(3): 410-7. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2011.00924.x.
19. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(11): 2227-2246. DOI: 10.1111/jgs.13702.
20. World Health Organization. 19th WHO Model List of Essential Medicines. 2015.
21. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2015; 11(4): 840-8. DOI: 0.5114/aoms.2015.53304
22. Martínez A, Górriz J, Segura J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014; 34(2): 243-262. DOI: 10.3265.
23. Guidoni CM, Borges A, Freitas O, Pereira

- LR. Prescription patterns for diabetes mellitus and therapeutic implications: a population-based analysis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012; 56(2): 120-127. DOI: 10.1590/S0004-27302012000200005.
24. Melander A, Lebovitz HE, Faber OK. Sulfonylureas Why, Which, and How? *Diabetes Care.* 1990; 13(Supplement 3): 18-25. DOI: 10.2337/diacare.13.3.18.
 25. Durán L, Salinas G, Zubieta A, Zendejas R, Zendejas J. Factores organizativos y profesionales asociados con la prescripción correcta de glibenclamida para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. *Avances en Diabetología.* 2012; 28(4): 95-101. DOI: 10.1016/j.avdiab.2012.09.001.
 26. Zavala MA, Posada SE, Barrera L, López C, Mirón MT, Santiago P. Calidad de prescripción de hipoglucemiantes orales en una unidad médica familiar. Centro, Tabasco, México, 2009. *Rev Mex Cienc Farm.* 2011; 42(3): 42-49.
 27. Zavala MA, Lima R, Gallegos MM. Utilización de hipoglucemiantes orales en una unidad médica familiar de Comalcalco, Tabasco, México, 2013. *Rev Mex Cienc Farm.* 2014; 45(3): 81-85.
 28. Kalra S, Gupta Y, Saboo B. Essential drugs in diabetes: South and South East Asian perspective. *J Soc Health Diabetes.* 2015; 3(1): 4. DOI: 10.4103/2321-0656.140872.
 29. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A Systematic Review and Meta-Analysis of Hypoglycemia and Cardiovascular Events A comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care.* 2007; 30(2): 389-394. DOI: 10.2337/dc06-1789.
 30. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinol.* 2015; 3(1):43-51. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70213-X.
 31. Torre EM, Tejedor FJL, Menéndez SA, Núñez-Cortés JM, García AA, Domingo MP, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Documento de consenso. *Nefrología.* 2011; 31(1): 17-26. DOI: 10.1016/j.aprim.2010.07.012.
 32. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res.* 2013; 10(4): 302-314. DOI: 0.1177/1479164112465442.

Efecto modulador del polimorfismo $hOGG1_{Ser326Cys}$ sobre la frecuencia de micronúcleos en poblaciones ocupacionalmente expuestas a residuos de minería de carbón

Modulator effect of $hOGG1_{Ser326Cys}$ polymorphism in micronuclei frequency of populations occupationally exposed to coal mining residues

Shirley Salcedo Arteaga¹, Lyda Espitia-Pérez¹, Milton Quintana Sosa^{1,2}

Forma de citar: Salcedo Arteaga S, Espitia-Pérez L, Quintana Sosa M. Efecto modulador del polimorfismo $hOGG1_{Ser326Cys}$ sobre la frecuencia de micronúcleos en poblaciones ocupacionalmente expuestas a residuos de minería de carbón. Rev Univ Ind Santander Salud. 2017; 49(1): 17-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017002> 

RESÚMEN

Introducción: La exposición ocupacional a residuos de minería de carbón puede generar un amplio rango de lesiones en el ADN potencialmente asociadas a procesos carcinogénicos y a otras enfermedades laborales. **Objetivo:** Evaluar el efecto genotóxico en el ADN de individuos ocupacionalmente expuestos a residuos de minería de carbón mediante la determinación de la frecuencia de micronúcleos (MN) en linfocitos y el posible efecto modulador del polimorfismo de reparación de DNA $hOGG1_{Ser326Cys}$ (*rs.1052133*). **Metodología:** Fueron estudiados 74 trabajadores expuestos (GE) y 74 individuos no expuestos de la población general como grupo control (GC), a los cuales se le realizaron las técnicas moleculares test de MN y genotipificación. **Resultados:** El valor promedio de la frecuencia de MN para el GE fue 8.8 ± 4.9 , mientras que el valor promedio para el GC fue 2.9 ± 4.0 . En relación al tiempo de exposición y la frecuencia de MN, individuos con más de 19 años de exposición presentaron una frecuencia de MN mayor (13 – 20 MN) que los individuos entre 2 y 18 años de exposición (2-12 MN). La frecuencia de MN por áreas de trabajo, reveló que los individuos involucrados en actividades de minería presentaron una mayor frecuencia (11.3 ± 3.4), seguidos de los involucrados en embarque (9.0 ± 5.3) y trabajadores del área de acarreo (8.3 ± 5.3). La actividad moduladora del polimorfismo $hOGG1_{Ser326Cys}$ sobre la frecuencia de MN en individuos del GE, evidenció una menor frecuencia (8.32 ± 4.70) en individuos portadores del polimorfismo *Ser/Cys*, *Cys/Cys* con relación a individuos portadores del genotipo *Ser/Ser* (9.06 ± 4.95). Estos hallazgos sobre la posible actividad protectora de $hOGG1_{Ser326Cys}$ en poblaciones expuestas proveen nuevos datos sobre el posible efecto protector de este polimorfismo. **Conclusiones:** Los datos muestran que la exposición a residuos de minería de carbón genera efectos genotóxicos, y que estos daños son modulados por variantes genotípicas de los genes de reparación involucrados en la remoción de daño oxidativo.

Palabras clave: Minería de carbón, cielo abierto, exposición ocupacional, $hOGG1$, medio ambiente.

1. Universidad del Sinú, Montería. Córdoba, Colombia.

2. Universidad Simón Bolívar. Barranquilla Colombia

Correspondencia: Shirley Salcedo Arteaga. Dirección: Calle 38, Cra 1W- Barrio Juan XXIII, Montería, Córdoba, Colombia. Correo electrónico: shirleysalcedoart@gmail.com

Telefono: +57 47811717 Ext. 1221.

ABSTRACT

Introduction: Occupational exposure to coal mining residues can generate a wide range of DNA lesions potentially associated with carcinogenic processes and other work related diseases. **Objective:** To evaluate the genotoxic effects in the DNA of individuals occupationally exposed to coal mining residues considering micronucleus formation in lymphocytes (MN) as endpoints for genotoxicity and the possible modulating effect of DNA repair polymorphism *hOGG1*_{Ser326Cys} (*rs. 1052133*). **Methodology:** The studied population was comprised by 74 exposed workers (GE) and 74 office non-exposed referents from general population as a control group (CG). The mean frequency of MN for GE was 8.8 ± 4.9 , while for GC was 2.9 ± 4.0 . In regard to time of exposure and MN frequency, individuals over 19 years of exposure presented a higher frequency of MN (13-20 MN) than individuals between 2 and 18 years of exposure (2-12 MN). **Results:** Frequency of MN discriminated by working areas, revealed that the individuals involved in mining activities had a higher MN frequency (11.3 ± 3.4), followed by those involved in embarking (9.0 ± 5.3) and coal carrying activities (8.3 ± 5.3). Modulatory activity of the *hOGG1*_{Ser326Cys} polymorphism on MN frequency in GE individuals, showed a lower frequency (8.32 ± 4.70) in individuals carrying the polymorphism *Ser / Cys*, *Cys / Cys* compared to *Ser / Ser* (9.06 ± 4.95) carriers. These findings on the possible protective activity of *hOGG1*_{Ser326Cys} in exposed populations provide new data to the increasing evidence about the protective role of this polymorphism. **Conclusions:** Data obtained showed that exposure to coal mining residues generates genotoxic effects that could be modulated by genetic variants of repair genes involved in removal of oxidative damage.

Keywords: Coal mining, open-pit, occupational exposure, *hOGG1*, environment.

INTRODUCCIÓN

El carbón es uno de los minerales más abundantes en la naturaleza y es la principal fuente de combustible fósil utilizado para la generación de energía. Sin embargo, su extracción y uso constituyen un importante factor de contaminación que representa una gran amenaza para la salud humana y las poblaciones naturales^{1,2}. Colombia posee una de las mayores reservas naturales de este mineral en Latinoamérica y es el quinto productor de carbón térmico del mundo, con el 93% del recurso³, siendo, el yacimiento del Cerrejón, localizado al norte del departamento de La Guajira, la mayor mina de carbón a cielo abierto del mundo. En 2010, más de 33,372 trabajadores se encontraban vinculados tiempo completo en minas de carbón en el país y más de 25,000 individuos lo estaban en minas de carbón a cielo abierto⁴.

La creciente evidencia a nivel nacional sobre los efectos de esta actividad minera sobre las poblaciones animales⁵⁻⁷ y humanas⁸ expuestas a residuos generados por las actividades de extracción, plantea la necesidad de generar mecanismos de regulación más estrictos y establecer políticas de producción más limpia y amigable con el medio ambiente. Diferentes estudios han logrado establecer que algunas de las enfermedades más prevalentes entre individuos ocupacionalmente expuestos a residuos de minería de carbón, tienen su origen en el estrés oxidativo generado por la exposición crónica. En el ambiente laboral, la ruta predominante de exposición a estos residuos es a través de la

inhalación⁹⁻¹¹, una vez en los pulmones el material más fino puede difundirse a través de los alveolos y alcanzar el torrente sanguíneo^{12,13}, pudiendo estar involucrado en la generación de especies reactivas del oxígeno (EROs) y el daño a células del tejido pulmonar e importantes macromoléculas como el ADN^{9,10}.

En este orden de ideas, la susceptibilidad individual a la acción potencialmente dañina de estas sustancias puede derivar de características adquiridas o genéticas de los individuos y podría estar asociado con variaciones en enzimas metabólicas como las del citocromo o las glutatónicas y a su vez en enzimas involucradas en la reparación del daño oxidativo como el 8-oxo guanina-DNA glycosylasa1 (*hOGG1*) o el XRCC1 de la vía BER. La enzima humana *hOGG1* es una de las enzimas de la vía BER involucrada en los procesos claves del reparo de lesiones de hebra única en el ADN. *hOGG1*, una glicosilasa con actividad de escisión, contribuye a la eliminación de las guaninas oxidadas por agentes como los radicales libres^{14,15}. Según varios autores, el material particulado (MP) generado durante los procesos industriales y de minería que puede contener metales pesados, azufre y cenizas dependiendo de las características del carbón explotado⁹, se constituye como la principal fuente de radicales libres^{16,17} en los organismos. Adicionalmente, en la minería de carbón a cielo abierto, el almacenamiento del carbón en pilas de extracción al aire libre y bajo la influencia del sol, puede facilitar procesos de combustión espontánea que potencialmente podrían liberar Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAPs)¹⁸, capaces de constituir

mezclas complejas^{16,19,20} de naturaleza desconocida, con potencial carcinogénico²¹⁻²⁵. En este contexto, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto genotóxicos en el ADN de individuos ocupacionalmente expuestos a residuos de minería de carbón mediante la determinación de la frecuencia de micronúcleos (MN) en linfocitos y el posible efecto modulador del polimorfismo de reparo de DNA *hOGG1*_{Ser326Cys} (*rs. 1052133*).

Estos resultados contribuirán a la identificación de polimorfismos en genes involucrados en el reparo del ADN que podrían tener actividad moduladora sobre los efectos observados en las poblaciones ocupacionalmente expuestas a residuos de minería de carbón. El efecto genotóxicos en el ADN de individuos ocupacionalmente expuestos a residuos de minería de carbón mediante la determinación de la frecuencia de micronúcleos (MN) en linfocitos y el posible efecto modulador del polimorfismo de reparo de DNA *hOGG1*_{Ser326Cys} (*rs.1052133*).

METODOLOGÍA

Población de estudio

Esta investigación fue aprobada por el comité de Ética de la Universidad del Sinú. Individuos con mínimo dos años de trabajo, fueron encuestados utilizando un formato para la determinación de las características socio-demográficas de la población: edad, tiempo de exposición, posición en la cadena de producción, historial de salud, cáncer familiar, consumo de cigarrillo, alcohol, medicación, uso de protección laboral y enfermedades respiratorias. Para la elección de los participantes en el estudio fueron considerados los siguientes criterios de inclusión: ser saludable, aceptación voluntaria, exposición ocupacional \geq a 2 años, no ser fumador o no convivir con fumadores e ingesta moderada de alcohol. Como criterios de exclusión se establecieron: exposición a otros factores de riesgo ocupacional como: antecedentes de enfermedad genética o respiratoria, cáncer familiar o exposición reciente a rayos X.

Los 74 individuos con jornadas laborales completas de ocho horas fueron clasificados en tres categorías de acuerdo al tipo de trabajo realizado en el interior de la mina: *minería*, *acarreo* y *embarque*. Esta subdivisión permitió evaluar la posible existencia de actividades de riesgo dentro de la cadena de producción de carbón. En el área de *minería* fueron incluidos los individuos involucrados en actividades de manejo de

maquinaria de cabina tipo palas y excavadoras para la exposición de mantos y extracción de carbón, así como de la extinción de puntos calientes o incendios espontáneos. En la zona de *acarreo*, los individuos relacionados transportaban el carbón extraído o triturado en camiones y volquetas; mientras que los trabajadores del área de *embarque* participaron de las actividades de la estación de descarga del tren que transporta el carbón hasta los puertos de exportación de acarreo, explotación de mantos y extinción de fuegos.

Los participantes seleccionados para el estudio firmaron un consentimiento informado, constituyendo el Grupo Expuesto (GE). Cada uno de los participantes fue apareado uno a uno con los individuos del Grupo control (GC), constituido por habitantes de la zona involucrados en áreas administrativas y sin exposición conocida a residuos de minería de carbón o a cualquier otro tipo de sustancia con potencial genotóxicos.

Colecta de las muestras de sangre

Las células y el ADN requerido para los análisis citogenéticos fueron extraídos de linfocitos de sangre periférica colectada en tubos Vacutainer con heparina de sodio y EDTA respectivamente. Cada tubo fue codificado y cubierto con papel aluminio para protegerlos de la acción directa de la luz hasta su procesamiento. Muestras de sangre de los investigadores también fueron colectadas simultáneamente y bajo las mismas condiciones como control interno para evaluar posibles efectos del transporte sobre los resultados. Cada una de las muestras fue procesada dentro de las 24 horas siguientes a su obtención.

Genotipificación

El aislamiento de células para cada muestra de sangre colectada se hizo mediante el método Ficoll–Histopaque. La digestión se llevó a cabo con proteinasa K y la posterior extracción de ADN se realizó con el Kit DNAEasy (Qiagen, USA), siguiendo las instrucciones del fabricante.

El genotipo *hOGG1* fue determinado por PCR/RFLPs (Polimorfismos de Longitud de Fragmentos de Restricción) siguiendo el método descrito por De Ruyck, et al., 2007²⁶ para la determinación de los productos de digestión por electroforesis en geles de agarosa al 2%.

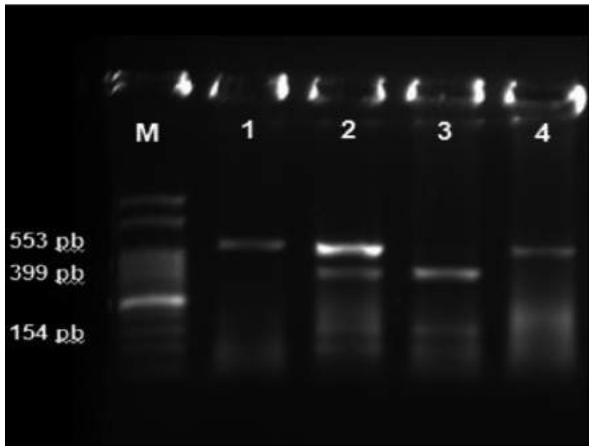


Figura 1. Análisis PCR-RFLPs para el polimorfismo *hOGG1*

Línea 1 individuos salvajes (Ser/Ser) sin sitio de corte, fragmento de 153pb
 Línea 2 individuos heterocigotos (Ser/Cys) fragmento de 553, 399 y 154pb
 Línea 3 individuos homocigoto mutante (Cys/Cys) fragmento 399 y 154pb.

Test de Micronúcleos en linfocitos.

El test de MN fue aplicado según el protocolo descrito por Fenech, 2007²⁷. Rápidamente, para cada individuo fueron cultivados 0.5mL de sangre en 4.5mL de medio de cultivo RPMI 1640 (Sigma R8778, USA) suplementado con 2 mL de L-glutamina (Sigma G7513, USA). 10% de suero fetal bovino (Gibco/ invitrogen 15000, Brazil), 100mL/mL antibiótico-antimicótico (Sigma A 5955, USA). Los linfocitos fueron estimulados a dividirse con (1µg/mL) de fitohemaglutinina (Sigma L8754), el medio fue incubado a 37°C con 5% de Co₂, en tubos plásticos (Falcon 3033). A las 44h del cultivo se agregó citocalasina B (6µg/mL concentración final, Sigma C6762) a fin de bloquear la citocinesis. A las 72 horas de incubación las células fueron colectadas por centrifugación y tratadas con solución hipotónica (NaCl 0,9% / KCl 0,075 M, 9:1) para lograr la preservación del citoplasma.

La fijación se realizó con metanol / ácido acético (3:1) y se coloreó con Giemsa al 6% (pH 6,8), por 10 minutos la frecuencia de MN fue establecida evaluando 2000 células binucleadas por individuos, las placas portaobjetos fueron analizadas a doble ciego, con un microscopio óptico de campo claro (40X de magnificación) aplicando los criterios de evaluación descritos por Fenech, et al.²⁸ para la identificación de células binucleadas y MN.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas que se identificaron mediante encuesta, como sexo, consumo de alcohol, consumo de cigarrillo, edad, tiempo de exposición a residuos de minería de carbón entre otros, que se constituyeron en las características del grupo.

Las diferentes variables fueron sometidas a análisis de asociación mediante pruebas de significancia estadísticas Kolmogorov-Smirnov y χ^2 , una vez registradas las frecuencias promedio de MN en los grupos estudiados para probar las hipótesis respectivas, con un nivel de significancia máximo de 0.05. Se utilizaron pruebas t- student con variables reales mediante ANOVA factorial, se identificó la interacción en la inducción de micronúcleos con el factor ambiental (exposición o no a residuos de minería de carbón).

En el modelo de ANOVA se incluyeron las variables (edad, tiempo y exposición) con el fin de ajustar los resultados e identificar las diferencias en las frecuencias promedio de MN con el menor sesgo posible. Finalmente se estableció el grado y tipo de asociación, mediante regresión lineal, entre las frecuencias promedios de MN y las variables cuantitativas edad y tiempo de exposición. Adicionalmente, se determinó si las frecuencias alélicas de la población estudiada se encontraban en equilibrio de Hardy Weinberg. Se realizó una regresión Poisson para MN en función de la interacción exposición-genotipo.

RESULTADOS

Los datos demográficos de la población de estudio se encuentran descritos en la **Tabla 1**. El valor promedio de edad para el GE de 44,1±7,4 años (24 a 59 años), mientras que para el GC fue de 43,2±7,1 años (25 a 60 años).

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada

Características demográficas	Grupos	
	No Expuestos	Expuestos
Número de individuos	74	74
Edad (promedio±SD ^a)	43,2±7,1	44,1±7,4
Tiempo de exposición (promedio±SD ^a)	-	18,1±6,7
Consumo de alcohol (%)		
No consumen alcohol	35%	65%
Consumidores de alcohol ^b	65%	35%
		65%

^a SD (desviación estándar)

^b Consumen alcohol por lo menos una vez a la semana

Para el GE el valor promedio de MN en 2000 células binucleadas fue casi tres veces superior al promedio registrado para el GC encontrándose una diferencia significativa entre ambos grupos ($p \leq 0,05$).

La edad de los individuos no influyó la frecuencia de MN en ninguno de los grupos estudiados. El porcentaje de consumo de alcohol en el GE fue relativamente bajo (35%), mientras que en el GC el 65% de los individuos reportaron consumo de alcohol de al menos una vez por semana. Esta variable no influyó la frecuencia de MN observada en ambos grupos. La diferencia de MN entre el grupo expuesto y el grupo control fue de $8,8 \pm 4,9$ para el GE y $2,9 \pm 4,0$ para el GC, evidenciando una diferencia significativa entre la frecuencia de MN de ambos grupos **Figura 2**.

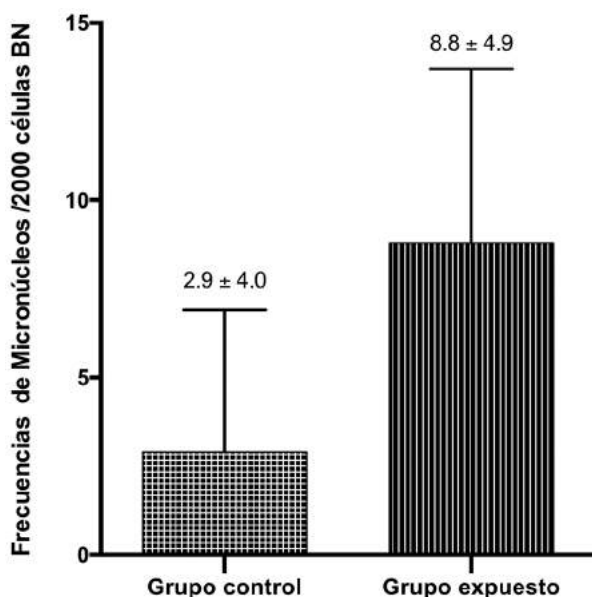


Figura 2. Frecuencia de micronúcleos

La influencia del tiempo de exposición sobre la frecuencia de MN es evidenciada en la **Figura 3**. El valor promedio de exposición (tiempo de trabajo) en el GE fue de $18,1 \pm 6,7$ años (2 a 18 años). Al evaluar la influencia del tiempo de exposición (tiempo de trabajo) en la frecuencia de MN se pudo evidenciar que un mayor número de individuos con más de 19 años de exposición permanente presentaron una frecuencia de MN mayor (13 – 20 MN) que los individuos con entre 2 y 18 años de exposición (2-12 MN).

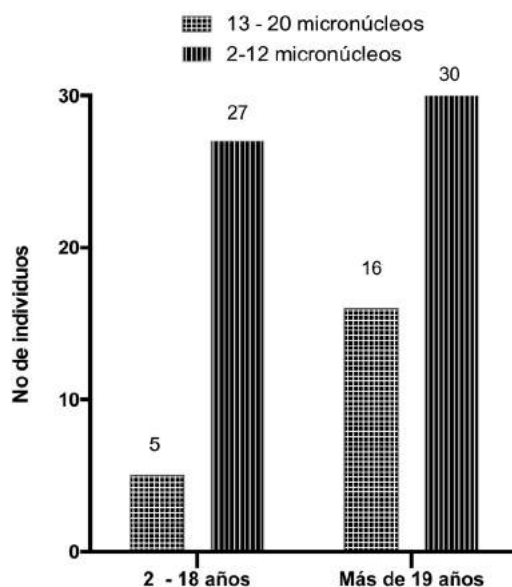


Figura 3. Asociación del tiempo de exposición con la frecuencia de Micronúcleos

La frecuencia de MN estimada por áreas de trabajo reveló que los individuos involucrados en el área de *minería* presentaron una frecuencia mayor ($11,3 \pm 3,4$), seguido de los individuos del área de *embarque* ($9,0 \pm 5,3$) y del área de *acarreo* ($8,3 \pm 5,3$). Al comparar los promedios de las frecuencias de MN en cada una de las áreas descritas se estableció la presencia de una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los valores de cada una **Figura 4**. Este resultado podría evidenciar la existencia de grupos de actividades que dentro de la cadena de producción de carbón que representan un mayor riesgo para los individuos involucrados en ellas.

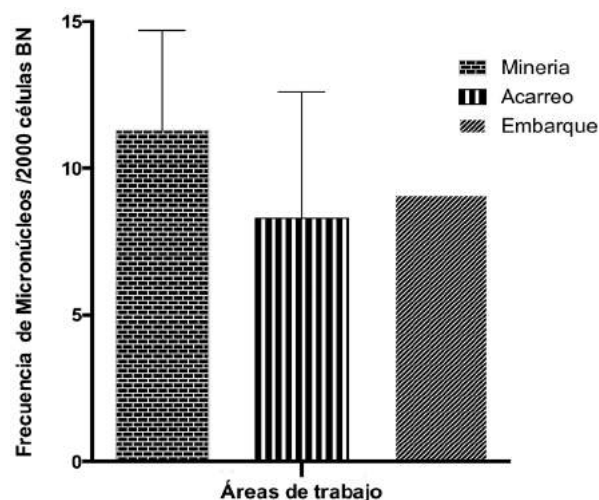


Figura 4. Promedio de Micronúcleos por área de trabajo

La **Tabla 2** muestra los análisis de la regresión de Poisson para la frecuencia de MN y cada uno de los polimorfismos de *hOGG1*^{Ser326Cys}. Individuos con el genotipo *Ser/Cys*, *Cys/Cys* pertenecientes al GE, presentaron menor frecuencia de MN (8.32 ± 4.70) en linfocitos con relación a los individuos expuestos que portadores del genotipo *Ser/Ser* (9.06 ± 4.95), demostrando un posible efecto protector de este polimorfismo en poblaciones expuestas a residuos de minería de carbón.

Este efecto no fue observado en GC donde los individuos que portan el genotipo *Ser/Cys*, *Cys/Cys* presentaron una mayor frecuencia de MN (3.03 ± 3.89) comparados con individuos del mismo grupo con el genotipo silvestre *Ser/Ser* (2.85 ± 4.20). El valor de referencia para la evaluación del efecto modulador fue calculado usando el genotipo silvestre en población control como el genotipo de menor riesgo.

Tabla 2. Frecuencia de MN en función de la interacción Exposición-genotipo.

Gene	Genotipo	Exposición	Frecuencia de MN	Riesgo Relativo	95% CI	p-Valor
			(promedio \pm SD ^a)	(RR)		
<i>hOGG1</i>	<i>Ser/Ser</i>	No-expuesto	2.85 \pm 4.20	Referencia ^b	-	-
	<i>Ser/Cys</i> , <i>Cys/Cys</i>	No-expuesto	3.03 \pm 3.89	1.07	0.81-1.39	0.659
	<i>Ser/Ser</i>	Expuesto	9.06 \pm 4.95	3.18	2.59-3.89	<0.05
	<i>Ser/Cys</i> , <i>Cys/Cys</i>	Expuesto	8.32 \pm 4.70	2.92	2.43-3.49	<0.05

^a SD

^b El valor de referencia fue calculado usando el genotipo silvestre en grupos controles (genotipo de menor riesgo)

La frecuencia alélica/genotípica de *hOGG1* no se encontró en equilibrio Hardy – Weinberg para la población estudiada, lo cual podría deberse a un moderado efecto de deriva genética previamente descrita para la población de la Guajira²⁹ o a una panmixia incompleta, fuertemente asociada a algunos

aspectos de matrimonios intra-étnicos típicos en las poblaciones indígenas que constituyen el principal componente racial en esta región del norte del país (**Tabla 3**). Todas las variantes alélicas coincidieron con los valores previamente descritos para poblaciones colombiana³⁰, brasilera³¹ y caucásica³².

Tabla 3. Distribución de los genotipos de *hOGG1* y frecuencia de sus variantes alélicas en el grupo expuesto y el control.

Gen	Genotipo	Exposición		p*	Frecuencia Total observada	Frecuencia en el equilibrio	p**	Frecuencia Alélica/Genotípica
		Grupo no Expuesto	Grupo Expuesto					
		n (%)	n (%)					
^b <i>hOGG1 Ser326Cys</i>	<i>Ser/Ser</i>	46 (46)	53 (53)		99 (67)	108		<i>Ser</i> : 0.73
	<i>Ser/Cys</i>	15 (15)	11 (11)	0.6	26 (17)	78	<0.01	
	<i>Cys/Cys</i>	13 (13)	10 (10)		23 (16)	14		<i>Cys</i> : 0.26

* Significancia estadística de diferencias genotípicas entre expuestos y controles determinados por χ^2 test

** Significancia estadística de las diferencias estadísticas entre valores esperados y observados

^b No se encuentra en equilibrio Hardy Weinberg

DISCUSIÓN

La principal ruta de exposición de los trabajadores de minas de carbón a residuos potencialmente peligrosos, es a través de la inhalación de partículas. La inhalación crónica que puede contener una mezcla de metales pesados, ceniza, hierro, HAPs y azufre, puede producir desde desórdenes pulmonares, (neumoconiosis simple, fibrosis masiva progresiva, bronquitis, pérdida de función pulmonar, enfisema) hasta cáncer^{19,20}. En este contexto, los residuos de minería, su comportamiento en los pulmones y la significancia del estrés oxidativo

en los desórdenes respiratorios y el origen del cáncer han recibido especial atención²¹. Recientes estudios han podido establecer que algunas de estas enfermedades podrían tener su origen en el daño genotóxicos generado por la inhalación de este material particulado, capaz de interactuar con los macrófagos, células epiteliales y otras células, generando la producción de grandes cantidades de EROs. Otras sustancias también presentes en grandes cantidades en las mezclas y el polvo de carbón, como los HAPs los cuales presentan una actividad mutagénica reconocida y han sido asociados con un aumento en el riesgo de padecer cáncer de pulmón, piel y vejiga^{25,33}.

En el presente estudio, se pudo evidenciar diferencias significativas en el daño citogenético determinado por diferencias en la frecuencia de MN entre dos poblaciones de individuos. Para el GE el valor promedio de MN en 2000 células binucleadas fue casi tres veces superior al promedio registrado para el GC ($p \leq 0,05$).

Pese a que el desarrollo de cáncer y de lesiones precancerígenas constituyen eventos multifactoriales, la frecuencia elevada de MN podría indicar un riesgo tres veces mayor de desarrollar cáncer en el GE³⁴. En Colombia, efectos similares de la exposición a residuos de minería de carbón a cielo abierto han sido evidenciados en estudios realizados en poblaciones de roedores⁵, reptiles y plantas⁷ y trabajadores con exposición ocupacional⁸, lo que sugeriría la necesidad de profundizar en la problemática de la contaminación en las zonas mineras y en el impacto real sobre las diferentes poblaciones expuestas.

Considerando la naturaleza crónica de la exposición a estos residuos, gran parte de los estudios realizados al respecto han encontrado una relación directa entre el tiempo de exposición y la magnitud del daño³⁵⁻³⁷. En este estudio, los individuos con más de 19 años de exposición permanente, presentaron una frecuencia de MN mayor (13-20 MN) que los individuos con entre 2 y 18 años de exposición (2-12 MN). Este resultado es consistente con otros hallazgos reportados alrededor de poblaciones ocupacionalmente expuestas donde la frecuencia de daño fue directamente proporcional con el tiempo de trabajo^{38,39}.

Contrario a lo observado en el tiempo de exposición, otras variables como el consumo de alcohol y la edad no mostraron una influencia significativa sobre la frecuencia de MN. A pesar de que la edad es uno de los principales factores involucrados en un aumento en la frecuencia de MN tanto en poblaciones expuestas como controles^{40,41}. El consumo de alcohol no aparece como un elemento continuamente asociado con un aumento en el número de MN en poblaciones expuestas^{42,43}.

En el análisis dentro de la cadena de producción del carbón, los individuos encargados de las actividades de *minería* y *embarque* presentaron la mayor frecuencia de MN, mientras que los individuos involucrados en el *acarreo* presentaron las frecuencias más bajas. Los mayores valores de frecuencia de MN en el área de *minería* se pueden explicar por el hecho de estar expuestos a una mayor cantidad de MP y a la presencia de HAPs generados en los incendios espontáneos y puntos calientes que son sofocados por los operarios,

mientras que en las actividades de *acarreo* y *embarque* se genera mucho menos MP.

Los individuos del grupo GE con la variante genotípica *Ser/Cys*, *Cys/Cys* para *hOGG1* presentaron la menor frecuencia de MN y el menor RR en comparación para aquellos que portan la variante *Ser/Ser* para el mismo grupo (GE). Estos datos muestran que las personas expuestas a minería de carbón con la variante *Ser/Ser* del genotipo *hOGG1* podrían tener un reparo de lesiones oxidativas de manera más lenta con respecto a los portadores del polimorfismo *Ser/Cys*, *Cys/Cys*. Posiblemente este fenómeno se deba a que la variante *Ser/Cys* es relevante solo bajo condiciones de sobreexpresión, por ejemplo en células inducidas, lo que es consistente con los resultados obtenidos por Jansen, et al.⁴⁴, quien evaluó la actividad de reparación de 8oxoG, en células de mamíferos sometidas a estrés oxidativo y observó que las células sometidas a mayores concentraciones de radiación iónica reparaban las lesiones, en comparación con las células sometidas a bajas dosis de radiación ionizante. Si bien, las actividades de reparación mejoradas de la variante *Ser/Cys* (polimorfismo) no están totalmente dilucidadas, los individuos con actividad reducida de *hOGG1* tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades degenerativas como el cáncer, debido a una reparación incompleta bajo estrés oxidativo³⁴. Esta expresión diferencial en la actividad de reparación del gen *hOGG1*, puede estar relacionada con la dosis de xenobióticos recibida, teniendo en cuenta que la reparación de 8oxoG es más pobre en comparación a otras lesiones del ADN³⁵.

La acción de *hOGG1* no tuvo un impacto significativo sobre el estimador de Asociación (**Tabla 2**) para frecuencias MN en los linfocitos. La posible explicación para esta falta de efecto de modulación podría derivarse de la naturaleza de la exposición en sí. Los resultados descritos hasta ahora en la literatura demuestran que la inhibición de la reparación del ADN, esencialmente reparación por escisión de base (BER) y la reparación por escisión de nucleótidos (NER), es un mecanismo común en genotoxicidad inducida por metales⁴⁵. La abundancia de los diferentes elementos minerales en el carbón del Cerrejón ha sido determinada por programas de control computarizado y microscopía electrónica de barrido, los cuales revelan que más del 80 por ciento del peso del material mineral se compone de minerales de arcilla y cuarzo (silicato de aluminio, silicato de aluminio y sílice). El análisis del producto revela que las cenizas de combustión se forman principalmente de silicatos de aluminio, óxido de hierro y partículas de cuarzo⁴⁶.

En un estudio previo, se detectó un contenido significativo de elementos inorgánicos como el aluminio (Al) y silicio (Si) en sangre periférica de la misma población de mineros de carbón⁸. Varios estudios han demostrado que los iones de Al inhiben proteínas con dominios de zinc⁴⁷ y la reparación del ADN en linfocitos⁴⁸. Tales dominios han sido identificados en la enzima de reparación del ADN como *hOGG1*^{47,48} que interactúan con el gen XRCC1 en vía BER.

A la fecha, se desconoce si los polimorfismos de los genes de reparo *hOGG1*, XRCC1 y XRCC3 pueden predecir el rompimiento del ADN y reparar daños genotóxicos en trabajadores expuestos; en este contexto, Aka, et al.³⁵ encontraron que la población control con genotipo *hOGG1* con variante *Ser/Ser* presentaron una mayor frecuencia de MN en comparación con los controles portadores de variante *Ser/Cys*. Este estudio concluyó que la frecuencia de MN es no dependiente de roturas del ADN, pero si por pérdida cromosómica, ya que la acción de *hOGG1* constituye una de las primeras vías de reparación del ADN. Si ésta reparación se da de manera ineficiente, las células seguirían con su proceso de replicación cromosómica, en donde el ADN es susceptible de sufrir quiebres o rompimientos en ambas cadenas, por lo cual se evidenciará una mayor frecuencia de MN en la siguiente división celular³⁵.

Basados en estos resultados de investigaciones donde la frecuencia de MN en las poblaciones estudiadas fluctúa en cuanto a expuestos y controles, dependiendo de las variantes genotípicas que portan para el gen *hOGG1*, no es posible seleccionar un solo genotipo para la predicción de la susceptibilidad genética en poblaciones expuestas a minería de carbón a cielo abierto, sin embargo, es posible que como se ha evidenciado en investigaciones anteriores el daño oxidativo sea pieza clave en el inicio de lesiones sobre el DNA.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran que la exposición ocupacional a residuos de minería de carbón genera efectos genotóxicos relacionados con un aumento en la frecuencia de MN en individuos que laboran en sistemas a cielo abierto y que tales daños son modulados por variantes genotípicas en los genes de reparación de ADN involucrados en la remoción de lesiones oxidativas.

Igualmente, los efectos observados, como el aumento en la frecuencia de MN son acumulativos y dependientes del tiempo de exposición (tiempo de trabajo) y presentan incidencia diferenciada en individuos involucrados en

actividades como la minería, el acarreo y el embarque del carbón.

Estos datos resultan interesantes no solo por abordar el tema de la exposición ocupacional a residuos de minería de carbón desde el punto de vista genotóxico, mutagénico y citotóxico, sino porque advierten sobre la necesidad de una regulación más estricta a nivel nacional al respecto de la explotación de carbón, al establecimiento de políticas de producción más limpia, a la exploración del uso de baterías de test para el monitoreo de poblaciones expuestas y la validación de biomarcadores de respuesta biológica con el propósito de poder identificar posibles riesgos para la salud e integridad de las poblaciones expuestas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto se realizó de acuerdo a las normas técnicas, científicas y administrativas para la investigación en salud que aparecen consignados en la resolución 008430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud.

Según el mismo, este estudio puede ser considerado como investigación sin riesgo para los individuos participantes. El proyecto de investigación se realizó al mismo tiempo con la debida autorización del comité ético institucional y atendiendo los requisitos del consentimiento informado para la extracción, análisis y procesamiento de material genético y celular de cada individuo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al SINTRACARBÓN (Sindicato de Trabajadores del Carbón) por el apoyo y la disposición de la población obrera adscrita para participar en la socialización y ejecución del proyecto.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores del presente manuscrito declaramos que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Zakrzewski 1919- SF. Principles of environmental toxicology. Washington; 1991.
2. Chen Y, Shah N, Huggins FE, Huffman GP. Transmission electron microscopy investigation of ultrafine coal fly ash particles. Environ Sci Technol. 2005; 39(4): 1144-1151.

3. Olivero Verbel J, Caballero Gallardo K, Guerrero Castilla A, Vargas Valencia F. RENM. Minería en Colombia Institucionalidad y territorio, Paradojas y Conflictos. Contraloría General de la República. Bogotá; 2013. 229-335 p.
4. Dirección de minas. Política Nacional de Seguridad Minera, in Política nacional de Seguridad Minera. Ministerio de Minas y energía 2011. 54p
5. León G, Pérez LE, Linares JC, Hartmann A, Quintana M. Genotoxic effects in wild rodents (*Rattus rattus* and *Mus musculus*) in an open coal mining area. *Mutat Res.* 2007; 630(1-2): 42-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.02.007>.
6. Cabarcas-Montalvo M, Olivero-Verbel J, Corrales-Aldana H. Genotoxic effects in blood cells of *Mus musculus* and *Iguana iguana* living near coal mining areas in Colombia. *Sci Total Environ.* 2012; 416:208-2014. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.11.080.
7. Coronado-Posada N, Cabarcas-Montalvo M, Olivero-Verbel J. Phytotoxicity assessment of a methanolic coal dust extract in *Lemna minor*. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2013; 95: 27-32. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2013.05.001
8. León-Mejía G, Espitia-Pérez L, Hoyos-Giraldo LS, Da Silva J, Hartmann A, Henriques JAP, et al. Assessment of DNA damage in coal open-cast mining workers using the cytokinesis-blocked micronucleus test and the comet assay. *Sci Total Environ.* 2011; 409(4): 686-691. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.10.049.
9. Schins R, Borm PJ. Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity: a Review. *Ann Occup Hyg.* 1999; 43(1): 7-33.
10. Schins RP, Schilderman PA, Borm PJ. Oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes of coal workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995; 67(3): 153-157.
11. Keeler GJ, Morishita M, Young LH. Characterization of complex mixtures in urban atmospheres for inhalation exposure studies. *Exp Toxicol Pathol.* 2005; 57 (Suppl 1): 19-29.
12. Könczöl M, Goldenberg E, Ebeling S, Schäfer B, Garcia-Käufer M, Gminski R, et al. Cellular uptake and toxic effects of fine and ultrafine metal-sulfate particles in human A549 lung epithelial cells. *Chem Res Toxicol.* 2012; 25(12): 2687-2703. DOI: 10.1021/tx300333z.
13. Rothen-Rutishauser B, Blank F, Mühlfeld C, Gehr P. In vitro models of the human epithelial airway barrier to study the toxic potential of particulate matter. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008; 4(8): 1075-1089. DOI: 10.1517/17425255.4.8.1075.
14. da Silva ALG, da Rosa HT, Karnopp TE, Charlier CF, Ellwanger JH, Moura DJ, et al. Evaluation of DNA damage in COPD patients and its correlation with polymorphisms in repair genes. *BMC Med Genet.* 2013; 14(1): 93. DOI: 10.1186/1471-2350-14-93.
15. Rohr P, da Silva J, Erdtmann B, Saffi J, Guecheva TN, Antônio Pêgas Henriques J, et al. BER gene polymorphisms (*OGG1* Ser326Cys and *XRCC1* Arg194Trp) and modulation of DNA damage due to pesticides exposure. *Environ Mol Mutagen.* 2011; 52(1): 20-27. DOI: 10.1002/em.20562.
16. Aneja VP, Isherwood A, Morgan P. Characterization of particulate matter (PM10) related to surface coal mining operations in Appalachia. *Atm Environ.* 2012; 54: 496-501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2012.02.063>.
17. Hsiao WL, Mo ZY, Fang M, Shi XM, Wang F. Cytotoxicity of PM(2.5) and PM(2.5--10) ambient air pollutants assessed by the MTT and the Comet assays. *Mutat Res.* 2000; 471(1-2): 45-55.
18. GJ Pitt, GR Millward. Coal and modern coal processing: an introduction in coal an introduction to is formation and properties. California. Academic Press, 1979.
19. Current intelligence bulletin 64. Coal mine dust exposures and asociated health outcomes. DHHS NIOSH 2011.
20. da Silva J, de Freitas TR, Heuser V, Marinho JR, Erdtmann B. Genotoxicity biomonitoring in coal regions using wild rodent *Ctenomys torquatus* by Comet assay and micronucleus test. *Environ Mol Mutagen.* 2000; 35(4): 270-278.
21. Agova S, Groseva D, Panev T, Popov T, Toncheva D, Hadjidekova VB. Effect of environmental exposure to PAHs on somatic chromosomes. *Turkish J Med Sci.* 2005; 35(3): 143-148.
22. Audebert M, Zeman F, Beaudoin R, Péry A, Cravedi JP. Comparative potency approach based on H2AX assay for estimating the genotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012; 260(1): 58-64. DOI: 10.1016/j.taap.2012.01.022.
23. Binková B, Topinka J, Mračková G, Gajdošová D, Vidová P, Stávková Z, et al. Coke oven workers study: the effect of exposure and *GSTM1* and *NAT2* genotypes on DNA adduct levels in white blood cells and lymphocytes as determined by 32P-postlabelling. *Mutat Res Toxicol.* 1998; 416(1-2): 67-84.
24. Gurbani D, Bharti SK, Kumar A, Pandey AK, Ana GREE, Verma A, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons and their quinones modulate the metabolic profile and induce DNA damage in human


- alveolar and bronchiolar cells. *Int J Hyg Environ Health*. 2013; 216(5): 553-565. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.04.001.
25. Mastrangelo G, Fadda E, Marzia V. Polycyclic aromatic hydrocarbons and cancer in man. *Environ Health Perspect*. 1996; 104(11): 1166-1170.
 26. De Ruyck K, Szaumkessel M, De Rudder I, Dehoorne A, Vral A, Claes K, et al. Polymorphisms in base-excision repair and nucleotide-excision repair genes in relation to lung cancer risk. *Mutat Res*. 2007; 631(2): 101-110. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2007.03.010.
 27. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nat Protoc*. 2007; 2(5): 1084-1104. DOI: 10.1038/nprot.2007.77.
 28. Fenech M, Bonassi S, Turner J, Lando C, Ceppi M, Chang WP, et al. Intra- and inter-laboratory variation in the scoring of micronuclei and nucleoplasmic bridges in binucleated human lymphocytes. Results of an international slide-scoring exercise by the HUMN project. *Mutat Res*. 2003; 534(1-2): 45-64.
 29. Rojas MY, Alonso LA, Sarmiento VA, Eljach LY, Usaquén W. Structure analysis of the La Guajira-Colombia population: a genetic, demographic and genealogical overview. *Ann Hum Biol*. 2013; 40(2): 119-131. DOI: 10.3109/03014460.2012.748093.
 30. Hoyos-Giraldo LS, Carvajal S, Cajas-Salazar N, Ruiz M, Sánchez-Gómez A. Chromosome aberrations in workers exposed to organic solvents: influence of polymorphisms in xenobiotic-metabolism and DNA repair genes. *Mutat Res*. 2009; 666(1-2): 8-15. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.03.003.
 31. Duarte MC, Colombo J, Rossit ARB, Silva AE. Polymorphisms of the DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 in a Brazilian population. *Genet Mol Biol*. 2005; 28(3): 397-401. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-47572005000300011>.
 32. Garte S. Metabolic susceptibility genes as cancer risk factors: time for a reassessment?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10(12): 1233-1237.
 33. Boström C-E, Gerde P, Hanberg A, Jernström B, Johansson C, Kyrklund T, et al. Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environ Health Perspect*. 2002; 110(Suppl 3): 451-488.
 34. 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): 625-631. DOI: 10.1093/carcin/bgl177.
 35. Aka P, Mateuca R, Buchet JP, Thierens H, Kirsch-Volders M. Are genetic polymorphisms in OGG1, XRCC1 and XRCC3 genes predictive for the DNA strand break repair phenotype and genotoxicity in workers exposed to low dose ionising radiations? *Mutat Res*. 2004; 556(1-2): 169-181. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.08.002.
 36. Rohr P, da Silva J, da Silva FR, Sarmiento M, Porto C, Debastiani R, et al. Evaluation of genetic damage in open-cast coal mine workers using the buccal micronucleus cytome assay. *Environ Mol Mutagen*. 2013; 54(1): 65-71. DOI: 10.1002/em.21744.
 37. Rohr P, Kvitko K, da Silva FR, Menezes APS, Porto C, Sarmiento M, et al. Genetic and oxidative damage of peripheral blood lymphocytes in workers with occupational exposure to coal. *Mutat Res*. 2013; 758(1-2): 23-28. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.08.006.
 38. Jiao J, Feng NN, Li Y, Sun Y, Yao W, Wang W, et al. Estimation of a safe level for occupational exposure to vinyl chloride using a benchmark dose method in central china. *J Occup Health*. 2012; 54(4): 263-270.
 39. Wang W, Qiu Y-L, Jiao J, Liu J, Ji F, Miao W-B, et al. Genotoxicity in vinyl chloride-exposed workers and its implication for occupational exposure limit. *Am J Ind Med*. 2011; 54(10): 800-810. DOI: 10.1002/ajim.20990.
 40. Migliore L, Parrini M, Sbrana I, Biagini C, Battaglia A, Loprieno N. Micronucleated lymphocytes in people occupationally exposed to potential environmental contaminants: the age effect. *Mutat Res*. 1991; 256(1): 13-20.
 41. Fenech M, Morley AA. The effect of donor age on spontaneous and induced micronuclei. *Mutat Res*. 1985; 148(1-2): 99-105.
 42. Bonassi S, Fenech M, Lando C, Lin YP, Ceppi M, Chang WP, et al. Human Micronucleus project: international database comparison for results with the cytokinesis-block micronucleus assay in human lymphocytes: I. Effect of laboratory protocol, scoring criteria, and host factors on the frequency of micronuclei. *Environ Mol Mutagen*. 2001; 37(1): 31-45.
 43. Fenech M, Bonassi S. The effect of age, gender, diet and lifestyle on DNA damage measured using micronucleus frequency in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*. 2011; 26(1): 43-49. DOI: 10.1093/mutage/geq050.
 44. Jensen A, Løhr M, Eriksen L, Grønbæk M, Dorry E, Loft S, et al. Influence of the OGG1 Ser326Cys polymorphism on oxidatively damaged DNA and repair activity. *Free Radic Biol Med*. 2012; 52(1): 118-125. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.038.
 45. Hartwig A, Schwerdtle T. Interactions by

- carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications. *Toxicol Lett.* 2002; 127(1-3): 47-54.
46. Great Britain. The fate of trace elements in pulverised fuel (PF) combustion systems. department of trade and industry, clear coal technology program.
47. Hanas JS, Gunn CG. Inhibition of transcription factor IIIA-DNA interactions by xenobiotic metal ions. *Nucleic Acids Res.* 1996; 24(5): 924-930.
48. Lankoff A, Banasik A, Duma A, Ochniak E, Lisowska H, Kuszewski T, et al. A comet assay study reveals that aluminium induces DNA damage and inhibits the repair of radiation-induced lesions in human peripheral blood lymphocytes. *Toxicol Lett.* 2006; 161(1): 27-36. DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.07.012.

Polimorfismo S19W (Ser19Ter) de la APOA5 y su relación con la hipertrigliceridemia en una población de Colombia

S19W polymorphism (Ser19Ter) of APOA5 and its relationship with hypertriglyceridemia in a Colombian population

Gerardo Mantilla M¹, Adriana Castillo P¹, Viviana L Pérez F^{1,2}, Clara I Vargas C¹, Fernando Rondón G¹

Forma de citar: Mantilla G, Castillo A, Pérez V, Vargas C, Rondón F. Polimorfismo S19W (Ser19Ter) de la APOA5 y su relación con la hipertrigliceridemia en una población de Colombia. Rev Univ Ind Santander Salud. 2017; 49(1) 29-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017003> 

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables del 29,69% de las muertes en Colombia. Se ha encontrado la hipertrigliceridemia, en diversos estudios como factor de riesgo independiente para la ECV. El polimorfismo S19W (Ser19Ter) de la ApoA5 se ha asociado en algunas poblaciones con la hipertrigliceridemia. Sin embargo, en Colombia esto ha sido poco estudiado. **Objetivo:** Estimar la asociación entre el polimorfismo S19W y la hipertrigliceridemia en población colombiana. **Metodología:** Estudio tipo Corte Transversal, con 400 individuos provenientes de Bucaramanga, Colombia. Se cuantificó los TAG y se genotificaron mediante la técnica de SNaPshot y mini secuenciación. Los resultados fueron analizados utilizando el software de análisis genético Arlequín 3.5.1.2. **Resultados:** El polimorfismo S19W (Ser19Ter) mostró tres perfiles, CC, GG y CG. El polimorfismo S19W se caracterizó tanto en afectados como en no afectados, mostrando que no existen diferencias significativas en esta distribución cuando se comparan los dos grupos. **Discusión:** Diversos mecanismos se han propuesto para sustentar la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo para ECV, entre los que se cuenta la APOA5. El estudio comprobó que la población estudiada se encuentra en equilibrio de Hardy Weinberg y al genotipo CC como el más frecuente. Los genotipos GG y el GC presentaron valores significativos en el grupo de sujetos afectados, ($p < 0,01$ y $p = 0,03$; respectivamente). Se demostró la existencia de una estrecha relación entre el polimorfismo Ser19Trp y la hipertrigliceridemia ($p < 0,01$). **Conclusión:** Se pudo demostrar la existencia de una relación entre el polimorfismo Ser19Trp de la Apo A5 con los niveles elevados de TAG ($p < 0,01$).

Palabras claves: Polimorfismo genético, hipertrigliceridemia, cardiopatía isquémica, Apo A.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) are responsible for 29.69% of the deaths in Colombia. Several studies have shown that hypertriglyceridemia is an independent risk factor for CVD. ApoA5 gene S19W (Ser19Ter) polymorphism has been associated with hypertriglyceridemia in some populations; however, their

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

2. Universidad de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Gerardo Mantilla M. Dirección: Carrera 32 N° 29 -31. Correo electrónico gmanti@uis.edu.co. Teléfono: +7 634 4000 ext. 3131

influence in Colombia is unknown. **Objective:** To determine the relationship between S19W polymorphism and hypertriglyceridemia in Colombian population. **Methodology:** Transversal crossover Study, included a total of 400 individuals. TAG was quantified and genotyped using the technique SnapShot and mini sequencing. The results were analyzed using genetic analysis software Arlequin 3.5.1.2. **Results:** S19W (Ser19Ter) polymorphism showed three profiles, CC, GG and CG. The S19W polymorphism was characterized both affected and not affected. There wasn't significant differences in the distribution when the two groups are compared. **Discussion:** Various mechanisms have been proposed to support hypertriglyceridemia as a risk factor for CVD, including the APOA5 counted. The study found that the study population is in Hardy Weinberg and CC genotype as the most frequent. The GG and GC genotypes showed significant values in the group of affected subjects ($p = 0.002$ and 0.03). It demonstrated the existence of a close relationship between the Ser19Trp polymorphism and hypertriglyceridemia ($p < 0,01$). **Conclusion:** It was possible to demonstrate the existence of a relationship between polymorphism Ser19Trp of ApoA5 with elevated levels of TAG ($p < 0,01$).

Keywords: Cardiovascular disease, polymorphism genetic, Hypertriglyceridemia, Cardiovascular Diseases, APOA5 protein, human

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el infarto, la trombosis, la diabetes y la hipertensión se cuentan entre las 10 primeras causas de muerte en Colombia. Durante el periodo 2005 - 2011, las enfermedades cardiovasculares (ECV) fueron la primera causa de muerte en la población colombiana, con 29,69% del total de muertes, siendo una de las primeras causas de discapacidad y pérdida laboral¹. El origen de estas patologías es multifactorial, con un componente genético y factores medio-ambientales que interactúan contribuyendo a la susceptibilidad individual a estas enfermedades.

Diversos estudios epidemiológicos y clínicos han logrado demostrar que los niveles elevados de triglicéridos (TAG), son un factor de riesgo independiente para ECV^{2,3}. Estos niveles están regulados por factores genéticos y medio-ambientales, produciendo variabilidad en la población⁴. Una molécula involucrada en el metabolismo de los TAG es la lipoproteína lipasa (LPL), enzima que se encarga de la hidrólisis de los TAG transportados por la VLDL y el quilomión hasta ácidos grasos libre y glicerol, con el objetivo de aportar sustrato energético a los tejidos periféricos⁵. La LPL es sintetizada por los tejidos periféricos y liberada a la circulación, posteriormente se ancla al endotelio vascular adyacente unido al heparán sulfato^{6,7}. Para llevar a cabo su actividad catalítica sobre las lipoproteínas ricas en TAG, la LPL necesita de varias moléculas entre las que se cuentan APOA5 y APOCII que permiten el anclaje y actividad de la enzima sobre los TAG presentes en las lipoproteínas^{6,7}.

La APOA5 es una proteína de la familia de las apoproteínas, formada por 366 aminoácidos, con un

peso molecular de 39 kDa. Es sintetizada en el hígado para luego aparecer en circulación asociada como dímero a lipoproteínas ricas en TAG como la VLDL, así como en la HDL. Aunque su mecanismo no es claro, funciona como activador de la LPL, contribuyendo al control de los niveles de TAG circulantes, presentes en el quilomión y la VLDL. El gen de la APOA5 hace parte del clúster APOA1/CIII/AIV localizado en el cromosoma 11 región q23 y está formada por cuatro exones que codifican para un marco de lectura de 1107 pb⁷. Cuatro polimorfismos de la APOA5 se han reportado asociados de manera diferencial a niveles anormales de TAG en humanos en diversos grupos étnicos^{8,9}. El polimorfismo S19W (rs 3135506), incluye la sustitución de una citosina por una guanina en el nucleótido 56 del codón 19, lo que resulta en el cambio de una serina por un triptófano¹⁰, ocasionando la disminución de la actividad de la APOA5; esto lleva a una hipertrigliceridemia marcada y a un riesgo mayor para ECV^{10,11}. Sin embargo, existen reportes sobre la no relación del polimorfismo S19W de la APOA5 con la ECV, por tanto, esta asociación no está del todo determinada¹². La prevalencia de este polimorfismo ha sido estimada en un 6% en individuos caucásicos, 7% en afroamericanos y 15% en hispanos¹³⁻¹⁵.

Hasta el momento no se ha reportado la prevalencia de este polimorfismo y su relación con la hipertrigliceridemia en la población colombiana. Si se tiene en cuenta las diferencias dietarias que caracterizan nuestra cultura y la variabilidad genética producto del mestizaje, la influencia de este polimorfismo puede ser diferente para la población colombiana en relación al resto del mundo. Este estudio tuvo como objetivo explorar la relación existente en población colombiana que porta el polimorfismo S19W (Ser19Ter) y la

hipertrigliceridemia, como un aporte inicial al estudio del impacto genético en el metabolismo de los lípidos.

Estudio tipo Corte Transversal, que incluyó 400 individuos con edades entre 19 y 69 años, colombianos, residentes en Bucaramanga, participantes en los estudios CARMEN (Conjunto de Acciones para la Reducción Multifactorial de Enfermedades Crónicas no Trasmisibles), e INEFAC (Incidencia de Enfermedades Cardiovasculares y de sus Factores de Riesgo), la muestra se seleccionó al azar a partir de la base de datos de CARMEN e INEFAC. Después de explicar las condiciones del ensayo y haber firmado un consentimiento informado, cada participante fue sometido a un periodo de ayuno de 10 a 12 horas, para posteriormente tomarle una muestra de sangre en tubo seco utilizada para el análisis bioquímico y en tubo EDTA como anticoagulante, para el análisis genético. El tubo seco fue centrifugado a 3000 rpm durante 15 minutos. El suero obtenido fue alicuotado y almacenado a -20°C hasta el momento de su análisis.

El proceso de análisis molecular, se inició con la extracción de ADN utilizando el kit ProFiler Forensic DNA®. Para la identificación del polimorfismo S19W (Ser19Trp) se amplificó un fragmento de 268 pb mediante técnica de PCR, utilizando como cebadores 5'-CCAGCTGTCTCCTCCCTTC-3'(F) y 5'-TCTCCGACCCTGACTTCAAC-3'(R). La

identificación del polimorfismo se efectuó mediante mini secuenciación del fragmento amplificado, empleando un kit de SNaPshot Multiplex® (Applied Biosystems), utilizando un secuenciador ABI PRISM® 310 (Applied Biosystems). Los tres perfiles característicos, se identificaron en el electroferograma por el color del marcador utilizado: negro para guanina (G), azul para citosina (C) y un patrón mixto para el heterocigoto guanina citosina (GC). Para cuantificar la concentración de triacilglicéridos en la muestra se utilizó la técnica colorimétrica, enzimática, GPO/POD (Wiener). Se consideró hipertrigliceridemia cuando los niveles plasmáticos de TAG son superiores a 150 mgr/dL.

El análisis de los datos obtenidos se realizó utilizando el programa de análisis genético poblacional Arlequín 3.5.1.2¹⁶; para las variables continuas se calculó la media \pm desviación estándar. Además, se utilizó el test de Chi² (X²) para el análisis de las variables no continuas y para verificar el equilibrio Hardy-Weinberg (EHW), el cual permitió corroborar que los individuos se aparearon al azar.

El control de calidad de los ensayos moleculares se hizo incluyendo en todas las pruebas controles positivos y negativos (**Figura 1**); la correcta genotipificación fue confirmada mediante la repetición al azar de un 20% de las muestras analizadas.

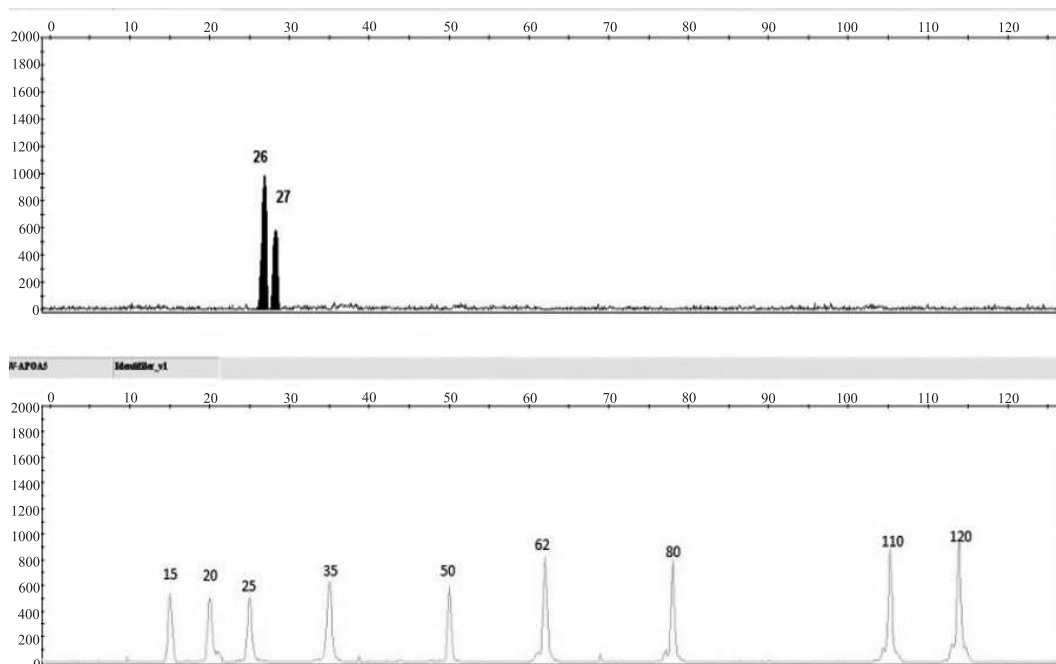


Figura 1. Control positivo polimorfismo S19W (Ser19Ter). En el recuadro A se muestra los dos picos del control de 26 y 27 pb (color negro), marcados con el fluorocromo amarillo. En el recuadro B se observa en color naranja, la imagen del marcador de peso molecular (The GeneScan™ 120 Lyz® size standard).

RESULTADOS

El estudio incluyó 400 participantes, 272 (68%) hombres con edad promedio de 37,6 años. El 39,8% de los participantes (159) presentaron hipertrigliceridemia, mientras que en el 60,2% (241) se encontraron niveles normales (**Tabla 1**). Se determinó que los grupos analizados se encuentran en equilibrio de Hardy Weinberg. (Afectado $X^2=1,53$; no afectado $X^2=0,58$) lo que permitió inferir que los mismos representan la población en general.

El polimorfismo S19W (Ser19Ter) mostró tres perfiles, dos genotipos homocigotos CC y GG y uno heterocigoto CG. El genotipo CC correspondiente al mutado, presenta un pico de 27 pb, se encontró en el 2% de la muestra, y el genotipo GG correspondiente al ancestral, exhibe un pico de 26 pb, se encontró en el 73.4% del grupo analizado. El perfil heterocigoto CG se caracteriza por un pico de 26 y otro de 27 pb, se detectó en el 24.6% de la población analizada (**Figura 2**).

Tabla 1. Concentraciones séricas de triglicéridos (TAG) de acuerdo con los genotipos de los sujetos afectados y no afectados.

Genotipo	TAG ^a < 150 mg/dL (No afectados) n=241 (60.2%)	TAG ^a ≥ 150mg/dL (Afectados) n=159 (39.8%)	Total N=400 (100%)
CC	3 (1)	6 (3.8)	9 (2.25)
CG	59 (24.5)	38 (23.9)	97 (24.25)
GG	179 (74.3)	115 (72.3)	294 (73.5)

Pearson $\chi^2(2) = 2.7854$ $p = 0,25$
Fisher's exact = $p = 0,29$

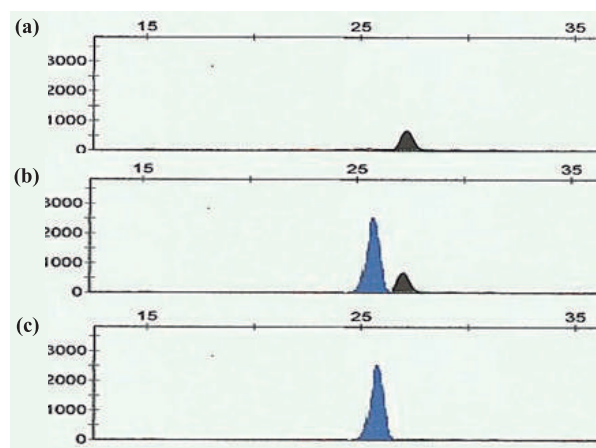


Figura 2. Electroferograma obtenido con los perfiles genéticos del amplificado del polimorfismo Ser19Trp de la ApoA5. La figura (a) muestra el perfil CC (pico en 27pb); (b) el perfil GC (picos en 26 y 27pb) y (c) el perfil GG (picos en 26 pb).

La distribución de los genotipos del polimorfismo S19W (Ser19Ter) se estableció para sujetos afectados con hipertrigliceridemia ($TAG \geq 150$ mg/dL) y no afectados. El genotipo GG fue el más frecuente en la población estudiada, tanto en afectados como no afectados, representando el 73,5% de la población estudiada, mientras el genotipo CC fue el menos frecuente para ambos grupos de individuos, representando solo el 2,2% de la población. No existen diferencias significativas en esta distribución cuando se comparan los dos grupos, (valor $X^2 = 2.7854$, $p = 0.248$). (**Tabla 2**).

Al comparar en la muestra analizada la distribución genotípica y la alélica, se encontró la forma ancestral del polimorfismo S19W (Ser19Ter), correspondiente a la forma homocigota GG, en el grupo de afectados, con un valor significativo ($p = 0,002$), igualmente se observó para la forma heterocigota CG ($p = 0,033$), en los dos grupos analizados. Este hallazgo se correlaciona con lo observado en la distribución alélica de la muestra analizada, para el alelo G en el grupo de afectados el valor de p fue inferior a $p < 0,01$. Las dos poblaciones, afectados y no afectados mostraron una distribución diferencial. (**Tabla 2**).

Al explorar la posible relación entre el polimorfismo Ser19Trp de la ApoA5 con los niveles elevados de TAG (≥ 150 mg/dL), se pudo demostrar la existencia de una estrecha relación entre estas dos variables ($p < 0,01$).

Tabla 2. Frecuencias de genotipos y alelos polimorfismo S19W en la población analizada; afectados por hipertrigliceridemia como no afectados.

Genotipo de S19W	Genotipo, n (%)			Frecuencias Alélicas, n (%)	
	CC	CG	GG	Alelo C	Alelo G
Afectados (n=159)	6 (3.8)	38 (23.9)	115 (72.3)	31 (0.11)	249 (0.89)
No afectados (n=241)	3 (1)	59 (24.5)	179 (74.3)	35 (0.08)	387 (0.92)
Valor de p	0,32	0,03	<0,01	0,62	<0,01

EHW Afectados: $\chi^2 = 1.534$ $p = 0,22$

EHW No afectados: $\chi^2 = 0.583$ $p = 0,45$

EHW en el grupo total bajo la H_0 : de EHW en casos dado que los controles están en EHW, $\chi^2(2) = 2.168$ $p = 0.3382$.

DISCUSIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan el 29,6% del total de muertes en Colombia¹, siendo las enfermedades isquémicas cardíacas la principal causa de estas muertes con un 8,16%, convirtiéndose en

un problema de salud pública con carga económica para el Sistema Nacional de Salud. Las causas de las ECV son multifactoriales por tanto la prevención y el manejo clínico requiere de la identificación y control tanto de factores genéticos como medio ambientales responsables de manera directa o indirecta de su origen y progresión.

Los recientes avances en el estudio del componente genético de la ECV han contribuido a conocer mejor la historia natural de la enfermedad, y han fortalecido el interés sobre el análisis de los posibles genes implicados en su desarrollo, las variantes polimórficas de estos genes y su potencial como marcador de riesgo o de protección.

La asociación entre la hipertrigliceridemia, enfermedad cardiovascular y mortalidad ha sido controversial^{17,19}. Diversos mecanismos se han propuesto para sustentar la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo para ECV, entre los que se cuenta su asociación con niveles bajos de cHDL, el incremento en las cLDL pequeñas y densas y la insulino resistencia periférica²⁰; adicionalmente la hipertrigliceridemia incrementa la producción de citoquinas pro inflamatorias, fibrinógeno y proteínas de la coagulación, fuertemente asociadas al aumento del riesgo de ECV^{21,22}. La APOA5, descrita en 2001⁶, alcanza concentraciones plasmáticas de 0,15µg/mL, y tienen un papel relevante en el metabolismo de los TAG. El Berkeley Lipid Study Population demostró que el polimorfismo S19W (Ser19Ter) de la APOA5 es tres veces más frecuente en varones y mujeres blancas con niveles elevados de triglicéridos al comparar con otras poblaciones similares¹⁰.

El estudio mostró que, en población colombiana, originada ésta en la mezcla de componente caucásico, negro, oriental y nativo, el genotipo GG de la ApoA5 es el más frecuente, tanto en afectados como no afectados, encontrándose en el 73,5% de sujetos analizados. El genotipo CC presentó la frecuencia más baja en ambas poblaciones, afectados y no afectados por hipertrigliceridemia (2,2%). Estos resultados no son similares a los encontrados en otras poblaciones²³⁻²⁷. Penachio reportó en norteamericanos e hispanos una frecuencia para el alelo mutado (C) del 15%, para caucásicos del 6%, para africanos y para americanos del 7%¹⁴. Ruiz, et al. informaron una frecuencia de 10,02% para el polimorfismo Ser19Trp (S19W), en población china, Malaya e hindú, 0,1%, 1% y 3% respectivamente. Andrade reportó que en poblaciones brasileras con componente mestizo la frecuencia del polimorfismo fue de 13,7%²⁸, resultados que no coinciden con los

obtenidos en este trabajo (73,26%), sin embargo, concuerdan con los datos reportados por el NCBI en una población de Estados Unidos (ESP) con 87,4%²⁹.

La población estudiada se encontró en equilibrio de Hardy Weinberg, lo que permite inferir que no estaba influenciada por factores externos como deriva genética, mutación o consanguinidad de los individuos³⁰.

Con relación a la distribución del polimorfismo S19W (Ser19Ter) de la APOA5 en el grupo de sujetos afectados con hipertrigliceridemia, se encontró que la forma homocigota GG y la heterocigota GC presentaron valores significativos ($p < 0,01$ y $p = 0,03$, respectivamente), resultado que concuerda con los hallazgos observados en otras poblaciones. Andrade demostró que la presencia del polimorfismo Ser19Trp del Gen de APOA5 influye significativamente en los niveles de triglicéridos y es un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad coronaria²⁸.

La importancia desde el punto de vista funcional del polimorfismo (S19W) Ser19Trp, radica en el cambio de un amino ácido hidrofílico, serina, por uno hidrofóbico, triptófano, en el péptido señal, dificultando su translocación al retículo endoplásmico, lo que sugiere que esto provoca un cambio funcional³¹. Todo parece indicar que la APOA5 actúa como un control para la secreción de TAG por parte del hígado^{32,33}. La dificultad que este polimorfismo provoca en la translocación de la proteína, reduce su secreción por parte del retículo endoplásmico, disminuyendo su disponibilidad y por tanto su asociación a las lipoproteínas ricas en TAG, lo que deprime su papel regulador en el crecimiento y depuración de las VLDL y quilomión, que se reflejaría en la producción de VLDL excesivamente cargadas de TAG, lo que explicaría su asociación con los altos niveles plasmáticos de TAG³⁴⁻³⁶.

Los hallazgos alcanzados en este trabajo nos obligan a seguir en la búsqueda de otros posibles marcadores de riesgo que permitan detectar tempranamente a los potenciales candidatos a una hipertrigliceridemia, de manera tal que se logre realizar una intervención temprana en su estilo de vida, mejorando la calidad de la misma, y quizás lograr aumentar su expectativa de vida.

Dentro de las limitaciones de este trabajo cabe señalar que se trata de un primer abordaje de los aspectos genéticos del metabolismo de los TAG, analizando un solo polimorfismo de un gen cuyo estudio hoy en día en otras poblaciones, es fuente de nuevas publicaciones en el tema, con el objetivo claro de conocer mejor a

la población afectada, de impactar en nuevas pruebas diagnósticas especialmente preventivas, siempre con el ánimo de llegar en un futuro a un número mayor de individuos involucrados. Las más recientes publicaciones muestran no solo un aumento sustancial en el número de sujetos analizados, sino como la relación existente entre diversos productos del metabolismo graso y un número creciente de marcadores genéticos de protección o riesgo, siempre con miras a tener herramientas diagnósticas predictores para selección de candidatos a campañas de prevención.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés.

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio, fue avalado por el comité de ética de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander según acta N° 18 del 11 de octubre del 2010; es considerado de riesgo mínimo según resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud, y los datos utilizados son de carácter anónimo para proteger la confidencialidad.

REFERENCIAS

1. Análisis de la situación de salud, Colombia 2013. Ministerio de Salud y Protección Social; Pág. 37-50: 2014.
2. Wang Q. Molecular genetics of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2005; 20(3): 182-188.
3. Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol*. 2000; 86(9): 943-949.
4. Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, Dahlen G, McClearn GE. Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1150-1156. DOI: 10.1056/NEJM199304223281603.
5. Korn ED. Clearing factor, a heparin-activated lipoprotein lipase. I. Isolation and characterization of the enzyme from normal rat heart. *J Biol Chem*. 1955; 215(1): 1-14.
6. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*. 2001; 294(5540): 169-173. DOI: 10.1126/science.1064852.
7. Van der Vliet HN, Sammels MG, Leegwater AC, Levels JH, Reitsma PH, Boers W, et al.

Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. *J Biol Chem*. 2001; 276(48): 44512-44520. DOI:10.1074/jbc.M106888200.


8. Ong KL, Jiang CQ, Liu B, Jin YL, Tso AW, Tam S, et al. Association of a genetic variant in the apolipoprotein A5 gene with the metabolic syndrome in Chinese. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 74(2): 206-213. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03899.x.
9. Henneman P, Schaap FG, Havekes LM, Rensen PC, Frants RR, van Tol A, et al. Plasma apoAV levels are markedly elevated in severe hypertriglyceridemia and positively correlated with the APOA5 S19W polymorphism. *Atherosclerosis*. 2007; 193(1): 129-134. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.030.
10. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek J, Krauss RM, Rubin EM, Cohen JC. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(24): 3031-3038.
11. Evans D, Bode A, Lippe G, Beil FU, Mann WA. Cerebrovascular atherosclerosis in type III hyperlipidemia is modulated by variation in the apolipoprotein A5 gene. *Eur J Med Res*. 2011; 16(2): 79-84.
12. Sôter MO, Gomes KB, Fernandes AP, Carvalho Md, Pinheiro PS, Bosco AA, et al. -1131T C and SW19 polymorphisms in APOA5 gene and lipid levels in type 2 diabetic patient. *Mol Biol Rep*. 2012; 39(7): 7541-7548. DOI: 10.1007/s11033-012-1588-x.
13. Olivier M, Wang X, Cole R, Gau B, Kim J, Rubin EM, et al. Haplotype analysis of the apolipoprotein gene cluster on human chromosome 11. *Genomics*. 2004; 83(5): 912-923. DOI: 10.1016/j.ygeno.2003.11.016.
14. Kisfali P, Mohas M, Maasz A, Hadarits F, Marko L, Horvatovich K, et al. Apolipoprotein A5 IVS3 +476A allelic variant associates with increased triglyceride levels confers risk for development of metabolic syndrome in Hungarians. *Circ J*. 2008; 72(1): 40-43.
15. Singmann P, Baumert J, Herder C, Meisinger C, Holzappel C, Klopp N, et al. Gene-gene interaction between APOA5 and USF1: two candidate genes for the metabolic syndrome. *Obes Facts*. 2009; 2(4): 235-242. DOI: 10.1159/000227288.
16. Excoffier L, Lischer HE. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour*. 2010; 10(3): 564-567. DOI: 10.1111/J.1755-0998.2010.02847.X.
17. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*.

- 2011; 123(20): 2292-2333. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0B013E3182160726>.
18. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384(9943): 626-635. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61177-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61177-6).
 19. Guérin M, Le Goff W, Lassel TS, Van Tol A, Steiner G, Chapman MJ. Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL (1) and dense LDL in type 2 diabetes: impact of the degree of triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(2): 282-288.
 20. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation*. 2002; 106(16): 2137-2142. DOI: 10.1161/01.CIR.0000035280.64322.31
 21. Brunzell JD: Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1009-1017. DOI:10.1056/NEJMcp070061.
 22. Lee KW, Ayyobi AF, Frohlich JJ, Hill JS. APOA5 gene polymorphism modulates levels of triglyceride, HDL cholesterol and FER(HDL) but is not a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2004; 176(1): 165-172. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.04.024.
 23. Ajjemami M, Ouattou S, Charoute H, Fakiri M, Rhaissi H, Benrahma H, et al. Haplotype analysis of the Apolipoprotein A5 gene in Moroccan patients with the metabolic syndrome. *J. Diabetes Metab Disord*. 2015; 14: 29. DOI: 10.1186/S40200-015-0160-3.
 24. De Castro-Orós I, Cenarro A, Tejedor MT, Baila-Rueda L, Mateo-Gallego R, Lamiquiz-Moneo I, et al. Common genetic variants contribute to primary hypertriglyceridemia without differences between familial combined hyperlipidemia and isolated hypertriglyceridemia. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014; 7(6): 814-821. DOI: 10.1161/circgenetics.114.000522.
 25. Li S, Hu B, Wang Y, Wu D, Jin L, Wang X. Influences of APOA5 variants on plasma triglyceride levels in Uyghur population. *PLoS One*. 2014; 9(10): e110258. DOI: 10.1371/journal.pone.0110258.
 26. Mattei J, Demissie S, Tucker KL, Ordova JM. Apolipoprotein A5 polymorphisms interact with total dietary fat intake in association with markers of metabolic syndrome in Puerto Rican older adults. *J Nutr*. 2009; 139(12): 2301-2308. DOI: 10.3945/jn.109.109900.
 27. Ahituv N, Akiyama J, Chapman-Helleboid A, Fruchart J, Pennacchio LA. In vivo characterization of human APOA5 haplotypes. *Genomics*. 2007; 90(6): 674-679. DOI:10.1016/j.ygeno.2007.08.003.
 28. De Andrade FM, Maluf SW, Schuch JB, Voigt F, Barros AC, Lucatelli JF, et al. The influence of the S19W SNP of the APOA5 gene on triglyceride levels in southern Brazil: Interactions with the APOE gene, sex and menopause status. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21(8): 584-590. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.12.013.
 29. Hsieh MC, Lin KD, Tien KJ, Tu ST, Hsiao JY, Chang SJ, et al. Common polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (Pro12Ala) and peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 (Gly482Ser) and the response to pioglitazone in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010; 59(8): 1139-1144. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.10.030.
 30. Hartl D, Clark AC. Genetic and phenotypic variation. In *Principles of population genetic*. Sinauer Associates Publishers Sunderland. 4th Ed. Massachusetts: Sinauer associates; 2007: p 4 – 38.
 31. Talmud PJ, Palmieri J, Putt W, Lins L, Humphries SE. Determination of the functionality of common APOA5 polymorphisms. *J Biol Chem*. 2005; 280(31): 28215-28220. DOI: 10.1074/jbc.M502144200.
 32. Schaap FG, Rensen PC, Voshol PJ, Vriens C, van der Vliet HN, Chamuleau RA, et al. ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. *J Biol Chem*. 2004; 279(27): 27941-27947. DOI: 10.1074/jbc.M403240200.
 33. Talmud PJ, Hawe E, Martin S, Olivier M, Miller GJ, Rubin EM, et al. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(24): 3039-3046. DOI: 10.1093/hmg/11.24.3039.
 34. Lookene A, Beckstead JA, Nilsson S, Olivecrona G, Ryan RO. Apolipoprotein A-V heparin interactions: implications for plasma lipoprotein metabolism. *J Biol Chem*. 2005; 280(27): 25383-25387. DOI: 10.1074/jbc.M501589200.
 35. Nilsson SK, Lookene A, Beckstead JA, Gliemann J, Ryan RO, Olivecrona G. Apolipoprotein A-V interaction with members of the low density lipoprotein receptor gene family. *Biochemistry*. 2007; 46(12): 3896-3904. DOI: 10.1021/bi7000533.
 36. Beigneux AP, Davies BS, Gin P, Weinstein MM, Farber E, Qiao X, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab*. 2007; 5(4): 279-291. DOI:10.1016/j.cmet.2007.02.002.

Adherencia terapéutica de pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 de Bucaramanga, Colombia

Adherence to therapeutic regimen of hypertension and type-2 diabetes patients in Bucaramanga, Colombia

Sandra L Romero G.¹, Dora I Parra¹, Javier M Sánchez R¹, Lyda Z Rojas¹

Forma de citar: Romero S, Parra D, Sánchez J, Rojas L. Adherencia terapéutica de pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 de Bucaramanga, Colombia. Rev Univ Ind Santander Salud. 2017; 49(1): 37-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017004> 

RESUMEN

Introducción: Existen múltiples métodos o instrumentos para medir adherencia, la mayoría de ellos enfocados en la toma de medicamentos. Sin embargo, también es importante evaluar otros aspectos relacionados con el cumplimiento del régimen terapéutico en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus como, la dieta, el ejercicio y otras recomendaciones dadas por los profesionales de la salud para controlar la enfermedad y evitar su progreso. **Objetivo:** Determinar y describir el nivel de adherencia al régimen terapéutico en pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus tipo 2. **Métodos:** Estudio de corte transversal analítico, realizado en pacientes de dos programas de riesgo cardiovascular. La adherencia fue medida con la etiqueta de resultado de enfermería “Conducta terapéutica: enfermedad o lesión (1609)”. Se llevó a cabo un análisis descriptivo del nivel de adherencia y adicionalmente analítico estratificando por edad, sexo y enfermedad que padece. **Resultados:** Se incluyeron 500 pacientes para este estudio. La mediana de edad fue de 68 años y el 69.0% eran mujeres. El promedio general de adherencia fue de 3.11±0.4 puntos. Cinco de doce indicadores se ubicaron en las categorías de nunca y raramente demostrado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al estratificar edad, sexo y enfermedad ($p=0.629$, $p=0.396$ y $p=0.535$, respectivamente). **Conclusiones:** Se estableció un promedio general de la adherencia al régimen terapéutico de a veces demostrada, con cinco indicadores bastante comprometidos. Evaluar el nivel adherencia con este instrumento permite identificar las áreas de menor cumplimiento con el propósito que el personal de enfermería pueda orientar su plan de cuidados.

Palabras clave: Cumplimiento de la medicación, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, evaluación en enfermería, prevención secundaria.

ABSTRACT

Introduction: Several methods or instruments exist for measuring adherence, and most of them focused on medication intake. However, it is also important to assess other aspects related to compliance with therapeutic

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Sandra L. Romero G. Dirección: Carrera 32 No 29-31 Escuela de Enfermería Universidad Industrial de Santander, Teléfono: (7) 6344000 Ext: 3152-3009, Correo electrónico: salurome@uis.edu.co

regimen in hypertension and type-2 diabetes patients, such as diet, exercise, and other recommendations by health professionals to control disease and avoid its progress. **Objective:** To determine and describe level of adherence to therapeutic regimen in hypertension and type-2 diabetes patients. **Methods:** Cross-sectional descriptive study conducted in patients of two cardiovascular risk programs. Adherence was measured through the nursing outcomes label “*Therapeutic behavior: illness or injury (1609)*”. A descriptive analysis of adherence level, including stratifications by age, sex and disease, was carried out. **Results:** A total 500 patients were included. Median age was 68 years and 69.0% were women. General mean adherence level was 3.11 ± 0.4 points. Five of twelve indicators were among the never-and-rarely-demonstrated categories. No statistically significant differences were found when stratifying age, sex and disease (p -value=0.629, p -value=0.396 and p -value=0.535, respectively). **Conclusions:** A general average level of adherence to therapeutic regimen in the category *sometimes demonstrated* was established with five indicators showing high compromise levels. Evaluation of adherence level with this instrument allows identification of areas with low compliance so that professional nursing staff can guide their care plans.

Keywords: Medication adherence, patient compliance, hypertension, Diabetes mellitus type 2, nursing assessment, secondary prevention.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM) son enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), que generan una alta carga de morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares¹. Según informe de 2014 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la situación mundial de las ECNT siguen siendo la principal causa de muerte en el mundo, responsables del 68% de muertes de los 56 millones de defunciones registradas en el 2012. Adicionalmente, 16 millones de ellas (40%) fueron muertes prematuras ocurridas antes de los 70 años de edad². Bajo este contexto, se prevé que tanto la HTA como la DM y sus complicaciones serán las principales amenazas de los recursos de la salud pública en todo el mundo, con un enorme costo económico y social^{1,3}.

Pese a las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para el control de la enfermedad, el 33-49% de los pacientes aún no cumplen las metas terapéuticas de glucemia, presión arterial o control del colesterol y sólo el 14% logran los objetivos para las tres medidas^{4,5}. Es así, que la prevalencia de adherencia a la medicación en pacientes con HTA oscila entre 52% y 74%⁶ y en personas con DM entre el 36% al 93%⁷. Este hecho ha llevado a la generación de diversos estudios con el propósito de evaluar la adherencia durante el proceso de atención⁶⁻⁸.

Existen múltiples métodos o instrumentos para medir la adherencia ya sea de forma directa o indirecta⁹⁻¹¹, la mayoría de ellos enfocados en la toma de medicamentos. Con el propósito de evaluar la adherencia desde un enfoque integral que incluya, tanto lo farmacológico

como lo no farmacológico tales como la dieta, el ejercicio y otras recomendaciones dadas por los profesionales de la salud para el control de la enfermedad, se realizó este estudio con el objetivo determinar y describir el nivel de adherencia al régimen terapéutico en pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus tipo 2, y adicionalmente establecer el nivel de adherencia estratificando por edad, sexo y enfermedad que padece.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal analítico en pacientes con diagnóstico médico de HTA o DM tipo 2 pertenecientes a programas de riesgo cardiovascular de dos instituciones de atención primaria (pública y privada), realizado en el periodo comprendido entre el 15 de enero y 15 mayo de 2013 en la ciudad de Bucaramanga-Colombia.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, totalmente independientes de su cuidado y asistentes activos a los programas de riesgo cardiovascular. Se consideraron activas todas aquellas personas que asistieron como mínimo a un control en los últimos seis meses, esto con el propósito de facilitar su ubicación y contacto. Fueron excluidas mujeres embarazadas y aquellas personas con alteración en la esfera mental, con alteraciones crónicas o graves y con limitaciones de la comunicación que le impedían responder la entrevista.

Se calculó un tamaño de muestra teniendo en cuenta una población disponible de 7.000 personas, una adherencia esperada al régimen terapéutico del 50% de acuerdo a parámetros de la OMS¹², una confianza del 95%, un efecto de diseño de 1 y pérdidas por tasa de no respuesta del 20%, resultando en un tamaño muestral del 438 personas. Finalmente, con el equipo investigador se

decidió tomar un total de 500 pacientes, con el fin de contar con un poder adecuado, considerando que el estudio tenía otros objetivos adicionales. La selección de la muestra se realizó de forma probabilística, a través de un muestreo aleatorio simple, utilizando números aleatorios generados en un software estadístico.

Una enfermera profesional fue la encargada de recolectar la información, quien con el listado de pacientes seleccionados aleatoriamente, los contactaba telefónicamente o mediante una visita domiciliaria. Una vez el paciente manifestaba su interés de participar en el estudio, se acordaba una cita para obtener el consentimiento informado por escrito y poder llevar a cabo la entrevista, la cual tenía una duración de aproximadamente 25 a 30 minutos. Si el paciente no deseaba participar, se tomaba la siguiente persona del listado.

El formato de recolección de datos contempló aspectos como: las características sociodemográficas, clínicas y la adherencia al régimen terapéutico. Esta última medida con la etiqueta de Clasificación de Resultados de Enfermería (*Nursing Outcomes Classification*) Conducta terapéutica: enfermedad o lesión¹³ definida como las “acciones personales para paliar o eliminar patología”, previamente validada en personas con HTA o DM, la cual cuenta con la validez de constructo realizada a través del análisis Rasch y la evaluación de la reproducibilidad prueba-reprueba donde se encontró un coeficiente de correlación intraclase de 0.70¹⁴. Esta etiqueta contempla 12 indicadores operacionalizados en 11 categorías, que contienen 85 ítems dicótomos que evalúan el cumplimiento al régimen terapéutico, medidos con una escala tipo likert de 1 a 5 puntos, donde 1 corresponde a nunca demostrado, 2=Raramente demostrado, 3=A veces demostrado, 4=Frecuentemente demostrado y 5=Siempre demostrado¹³.

Se realizó un análisis descriptivo de las características de la población estudio y de la adherencia al régimen terapéutico. Las variables en escala de medición cualitativa se describen las frecuencias absolutas y relativas, las variables continuas que presentaron una distribución normal en la prueba Shapiro Wilk se reportó la media y desviación estándar, de lo contrario se informó la mediana y primer y tercer cuartil (Q1-Q3). Usamos pruebas T-Student y ANOVA para identificar diferencias al estratificar por edad, sexo y enfermedad. Se consideró diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el software estadístico Stata versión 14 para el análisis.

RESULTADOS

Un total de 500 pacientes fueron estudiados. La mediana de edad de la población fue de 68 años (Q1=59 años; Q3=75 años), en cuanto a sus características sociodemográficas, el 69.0% eran mujeres, el 99.4% pertenecían al estrato socioeconómico bajo y medio, el 75.4% eran analfabetas o solo contaban con educación primaria, otras características sociodemográficas se pueden observar en la **TABLA 1**.

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus tipo 2 (n=500).

Variable	n (%)
Sexo	
Mujer	345 (69.0)
Hombre	155 (31.0)
Estado civil	
Soltero	85 (17.0)
Casado/Unión libre	261 (52.2)
Divorciado/Separado	34 (6.8)
Viudo	120 (24.0)
Estrato	
Bajo	290 (58.0)
Medio	207 (41.4)
Alto	3 (0.6)
Nivel educativo	
Analfabeta	55 (11.0)
Primaria	312 (65.4)
Secundaria	110 (22.0)
Técnico	17 (3.4)
Universitarios/postgrados	6 (1.2)
Ocupación	
Empleado	33 (6.6)
Independiente	75 (15.0)
Desempleado/Cesante	74 (14.8)
Pensionado/Jubilado	94 (18.8)
Hogar/Ama de casa	224 (44.8)
Institución de salud para la atención primaria	
Pública	244 (48.8)
Privada	256 (51.2)

Fuente: Autores.

En cuanto a las enfermedades de interés de la población estudiada, el 69.4% tenía HTA, el 9.0% DM y el 21.6% las dos patologías. El 90.0% tenía ausencia de comorbilidad según el índice de Charlson¹⁵ 12% (181) y el 48.47% tenía un riesgo alto y muy alto de enfermedad cardiovascular a 10 años según Framingham¹⁶. En relación con el número de medicamentos, la mediana de pastillas o presentaciones farmacéuticas que tomaba el paciente al día fue de cinco pastillas (Q1=3; Q3=7 pastillas), en la **Tabla 2** se puede apreciar el tratamiento farmacológico recibido.

Tabla 2. Características clínicas de pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus tipo 2 (n=500).

Variable	n (%)
Patología	
Hipertensión arterial	347 (69.4)
Diabetes mellitus tipo 2	45 (9.0)
Hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2	108 (21.6)
Hospitalizaciones en el último año	
Si	56 (11.24)
No	442 (88.76)
Índice de Charlson	
Ausencia de comorbilidad	450 (90.0)
Baja comorbilidad	41 (8.2)
Alta comorbilidad	9 (1.8)
Riesgo de enfermedad general cardiovascular a 10 años (Framingham)	
Bajo	186 (38.0)
Moderado	67 (14.0)
Alto	102 (20.0)
Muy alto	136 (28.0)
Tratamiento farmacológico	
Inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina	133 (26.6)
Betabloqueadores	130 (26.0)
Antagonistas de los receptores de angiotensina II	259 (51.8)
Calcioantagonistas	156 (31.2)
Diuréticos	171 (34.2)
Hipolipemiantes	241 (48.2)
Hipoglucemiantes	142 (28.4)
Antiagregantes plaquetarios	290 (58.0)

Fuente: Autores.

En relación con la adherencia al régimen terapéutico el promedio general fue de 3.11±0.4 puntos, indicando una adherencia de a veces demostrada. En cuanto a los indicadores, solo cuatro obtuvieron una media de calificación superior a 4.0, lo cual corresponde a frecuentemente adherente, entre ellos: cumple con el régimen de medicación (media 4.43±1.1), este indicador evalúa las indicaciones en la toma de medicamentos como la dosis, toma y horas indicadas; equilibra actividad y reposo (media 4.42±0.7 puntos) que indagó aspectos como las horas de sueño, las actividades de recreación y descanso; sigue la dieta prescrita (media 4.09±0.9 puntos) valora el cumplimiento de una dieta baja en sal, grasas, azúcares, harinas e incremento de consumo de frutas y verduras; evita conductas que potencian la patología (media 4.02±0.8 puntos) que evalúa hábitos y situaciones que influyen en la presión arterial y diabetes como el consumo de alcohol y tabaco, así como situaciones que generan disgusto o preocupación.

En un nivel de a veces demostrado, se encontraron dos ítems que evalúan aspectos como modificar o interrumpir actividades del hogar o trabajo para cumplir con el tratamiento y la asistencia a citas o controles con un profesional de salud por diversos motivos. El primero corresponde a alterar las funciones del rol para el cumplimiento terapéutico (media 3.62±1.1 puntos) y el segundo incluye los indicadores de solicitar cita con el profesional sanitario cuando es necesario y obtener asesoramiento de un profesional cuando es necesario (media 3.91±0.7 puntos).

De otra parte, tres indicadores se ubicaron en el rango de raramente adherente, entre ellos: supervisa los efectos terapéuticos (media 2.65±1.1 puntos), el cual evalúa la autosupervisión de la presión arterial o glucosa y control de peso; cumple el nivel de actividades prescritas (media 2.34±1.5) que indaga aspectos relacionados con la actividad física y supervisa los cambios en el estado de enfermedad (media 2.26±0.9 puntos) que valora el conocimiento de los síntomas de elevación de la presión arterial o glucosa.

Finalmente, las calificaciones más bajas de nunca adherente, fueron para los indicadores que evalúan aspectos relacionados con el conocimiento de las molestias generadas por el tratamiento farmacológico y el conocimiento de los síntomas que pueden estar indicando una complicación de ser diabético o hipertenso, entre ellos: supervisa los efectos secundarios de la enfermedad (media 1.23±0.5 puntos) y del tratamiento (media 1.19±0.4 puntos) **Tabla 3.**

Tabla 3. Nivel de adherencia al régimen terapéutico en pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus tipo 2 (n=500).

Código	Conducta terapéutica: enfermedad o lesión (1609)	Media/DE
160905	Cumple con el régimen de medicación	4.43±1.1
160904	Cumple el nivel de actividades prescritas	2.34±1.5
160919	Sigue la dieta prescrita	4.09±0.9
160906	Evita conductas que potencien la patología	4.02±0.8
160916	Solicita cita con profesional sanitario cuando es necesario	3.91±0.7
160921	Obtiene asesoramiento de un profesional cuando es necesario	2.65±1.1
160908	Supervisa los efectos terapéuticos	2.26±0.9
160911	Supervisa los cambios en el estado de enfermedad	1.19±0.4
160909	Supervisa los efectos secundarios del tratamiento	1.23±0.5
160910	Supervisa los efectos secundarios de la enfermedad	3.62±1.1
160913	Altera las funciones el rol para el cumplimiento terapéutico	4.42±0.7
160920	Equilibra actividad y reposo	
Adherencia general		3.11±0.4

DE=Desviación estándar

Fuente: Autores.

En cuanto a las características sociodemográficas y el proceso de enfermedad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media del nivel de adherencia al estratificar por edad, sexo y enfermedad. La media para el grupo etario de 35 a 59 años fue 3.08±0.38, de 60 a 68 años 3.11±0.40, de 69 a 75 años 3.13±0.31 y de 76 a 92 años 3.08±0.31,

con un valor de $p=0.629$. La media de adherencia para las mujeres fue de 3.09±0.35 vs 3.12±0.36 para los hombres, con una $p=0.396$. En cuanto a la patología, la media de adherencia para personas con HTA fue de 3.11±0.35, para DM 3.06±0.39 y para las personas con las dos patologías de 3.08±0.35, con un valor de $p=0.535$. **Figura 1.**

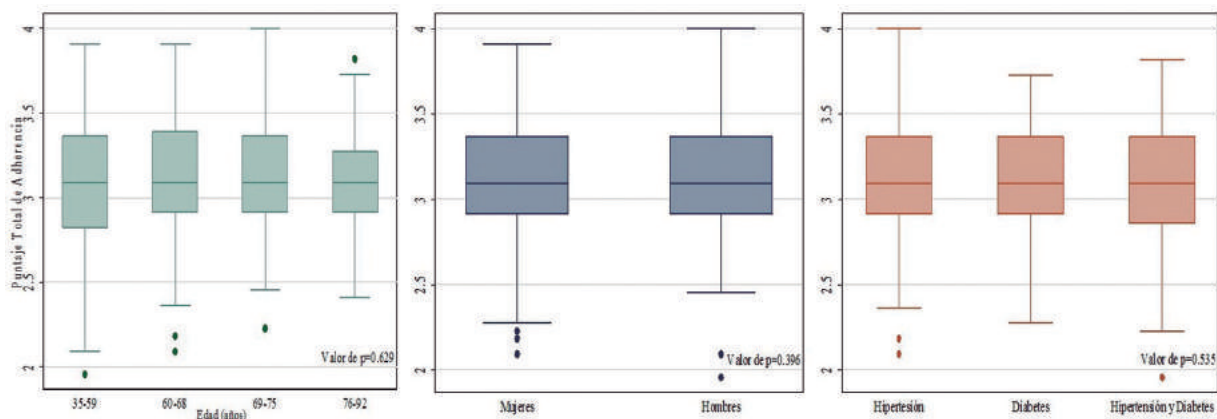


Figura 1. Nivel de adherencia al régimen terapéutico en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus según edad, sexo y enfermedad (n=500).

Fuente: Autores.

DISCUSIÓN

Dentro de los principales hallazgos de este estudio se encuentra la caracterización de la adherencia al régimen terapéutico más allá de lo farmacológico, evaluando el cumplimiento de 12 importantes aspectos para el control de la enfermedad en pacientes con HTA y DM.

Esta investigación permitió identificar aspectos en los cuales los pacientes no son adherentes (supervisa los efectos secundarios de la enfermedad y del tratamiento), raramente adherentes (supervisa los efectos terapéuticos, cumple el nivel de actividades prescritas y supervisa los cambios en el estado de enfermedad) y a su vez, aspectos en los que los pacientes son frecuentemente

adherentes (cumple con el régimen de medicación y equilibra actividad y reposo).

Por otra parte, la comparabilidad de nuestros hallazgos con otros estudios se hace difícil, debido a que el instrumento utilizado para medir la adherencia no ha sido empleado aun en otras investigaciones. A nivel mundial se han empleado diversos métodos directos e indirectos para medir el cumplimiento al régimen terapéutico, la mayoría de ellos centrados en el tratamiento farmacológico y expresados en términos de proporciones. Por lo tanto, para facilitar la comparabilidad con otros estudios, se adaptaron los resultados a una escala porcentual.

En consideración con lo anterior, al puntaje general de adherencia al régimen terapéutico en los pacientes con HTA fue de 62.2% (media de 3.11 puntos) y del 61.2% en los diabéticos (media de 3.06 puntos). Estos valores se encuentran dentro del rango de resultados previamente descritos en la literatura, donde la adherencia a la medicación en pacientes hipertensos oscila entre el 52% y el 74%⁶ y para los diabéticos entre el 36% y el 93%⁷. La variedad en estos resultados podría ser explicada por los múltiples métodos empleados para medir la adherencia^{11,17} y por el enfoque principalmente centrado en el tratamiento farmacológico^{4,9,10}.

El indicador que evalúa el cumplimiento del tratamiento farmacológico “*cumple con el régimen de medicación*” fue el de mayor puntaje (media 4.43 puntos, equivalente al 88.6%), lo cual coincide con varios estudios donde se ha reportado una alta adherencia a los medicamentos^{9,17,18}. Este alto porcentaje podría estar sobreestimado por tratarse de un autoreporte¹⁹, donde el paciente generalmente tiene conocimiento sobre la importancia de tomar los medicamentos para su tratamiento o puede ser producto del sesgo de deseabilidad social.

En relación al indicador de cumplimiento de la actividad prescrita se encontró una baja adherencia (media 2.34 puntos, equivalente al 46.8%), sin embargo, esta es superior a lo reportado en otros estudios como el de Thinyane, et al.²⁰, quienes hallaron una adherencia al ejercicio de 7.1% y el de Migneault, et al.²¹ quienes en la línea base de su ensayo clínico encontraron valores de 38.5% y 26.2% en la actividad física. Con respecto al indicador de dieta prescrita, el puntaje obtenido en nuestro estudio fue alto (media 4.09 puntos, equivalente al 81.8%) comparado con otros estudios como el de Thinyane, et al.²⁰ y el de Migneault, et al.²¹ quienes encontraron valores de 37.1% y de 55.8% respectivamente.

Los aspectos mencionados en el párrafo anterior, dejan ver que los cambios en la conducta para generar estilos de vida saludables en personas con HTA o DM, siguen siendo uno de los principales retos para lograr la adherencia al régimen terapéutico en poblaciones con enfermedades crónicas, como la hipertensión y la diabetes^{2,4,8,22,23}.

Respecto a los indicadores relacionados con la supervisión que deben hacer los pacientes sobre los efectos terapéuticos, los cambios en el estado de la enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento y los efectos secundarios de la enfermedad, no se encontraron estudios que evalúen estos aspectos, lo cual puede ser explicado por la poca educación brindada a los pacientes y el bajo conocimiento respecto a estos temas en personas con HTA o DM²⁴. Por otra parte, se ha documentado que aquellas personas con mayor conocimiento sobre su propia salud, tienen mayor adherencia a las recomendaciones dadas por los profesionales de la salud, lo que a futuro representa un mayor control de las complicaciones²⁵⁻²⁹.

En relación con la edad y el sexo, en este estudio no se encontraron diferencias en el nivel de adherencia al estratificar por estas condiciones, a diferencia de lo reportado en la literatura en donde se refiere que los hombres con menor edad y menor tiempo con la enfermedad tienden a tener una menor adherencia; algunos destacan que por cada 10 años con el proceso de enfermedad la adherencia aumenta, siendo los 60 años o más donde hay mejor cumplimiento²⁹⁻³³. A pesar de los resultados de nuestro estudio, consideramos que estas variables deben ser tenidas en cuenta al momento de brindar educación y de implementar estrategias para aumentar la adherencia en este tipo de población.

Dentro de las fortalezas de este estudio resaltamos la medición de aspectos más allá del abordaje farmacológico del régimen terapéutico en personas con HTA y DM tipo 2, incluyendo indicadores relacionados con la dieta, ejercicio, control de conductas que potencian la patología, supervisión del estado de enfermedad, efectos terapéuticos entre otros. También, esta investigación contó con un cálculo de tamaño de muestra seleccionada de forma probabilística, haciéndola representativa de la población estudio. Otro aspecto a destacar es el instrumento utilizado para evaluar la adherencia, al cual se le realizó validación facial, de constructo y reproducibilidad por los mismos autores de este estudio, resultados que se encuentra en proceso de publicación. De otra parte, dicho instrumento hace parte del lenguaje estandarizado en enfermería.

Una posible limitación de estudio fue haber considerado solo pacientes activos en los programas de riesgo cardiovascular, hecho que podría representar una población con mayor adherencia con respecto a los no activos, sin embargo, la captación y participación de los no asistentes hubiese significado mayor complejidad y riesgo para el cumplimiento de los objetivos del estudio. Otra posible limitación es el autoreporte que puede sobreestimar el cumplimiento, sin embargo, consideramos que otros métodos más objetivos no son prácticos ni económicos tanto para el paciente como para el personal de salud y no facilitan su uso en programas de riesgo cardiovascular en países en vía de desarrollo y en poblaciones con un bajo nivel educativo.

En relación con las implicaciones de este estudio para la práctica, el uso de este instrumento en conjunto con otros indicadores de control de la enfermedad, como lo es la medición de presión arterial, hemoglobina glucosilada y medidas antropométricas, entre otras, podría acercarnos un poco más a ese constructo que denominamos adherencia.

En conclusión, este estudio evaluó la adherencia con un enfoque que supera lo farmacológico, encontrando un promedio general de adherencia al régimen terapéutico de a veces demostrada y un nivel de cumplimiento bastante comprometido en cinco indicadores. Lo anterior permite a los profesionales de salud y en particular a enfermería, identificar las necesidades de educación y los aspectos en los que requieren ser apoyadas las personas con HTA y DM tipo 2, para un adecuado control de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto hace parte de la Unión Temporal CARDIECOL, una alianza de varias instituciones educativas y de salud entre ellas la Universidad Industrial de Santander. Financiado por COLCIENCIAS-CARDIECOL convocatoria No 998-2014, código 47755.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio contó con el aval de los Comités de Ética en Investigaciones de las instituciones participantes. Todos los pacientes dieron el consentimiento informado por escrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS


1. OMS. Información general sobre la HIPERTENSIÓN en el mundo. *OMS*. 2013:1-39.
2. WHO. GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014: "Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility." *WHO*. 2014: 9-33.
3. Bener A, Kim EJ, Mutlu F, Eliyan A, Delghan H, Nofal E, et al. Burden of diabetes mellitus attributable to demographic levels in Qatar: an emerging public health problem. *Diabetes Metab Syndr*. 2014; 8(4): 216-220. DOI: 10.1016/j.dsx.2014.09.005.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes - 2016. *Diabetes Care*. 2016; 39(suppl 1): s6-s12. DOI: 10.2337/dc16-S003.
5. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med*. 2013; 368(17): 1613-1624. DOI: 10.1056/NEJMSa1213829.
6. Sandy R, Connor U. Variation in medication adherence across patient behavioral segments: a multi-country study in hypertension. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9: 539-1548. DOI: 10.2147/PPA.S91284.
7. Chang PY, Chien LN, Lin YF, Chiou HY, Chiu WT. Nonadherence of oral antihyperglycemic medication will increase risk of end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(47): 1-8. DOI: 10.1097/MD.0000000000002051.
8. Néboa Z, Renata V, Álvaro H, Juan O, Marta R. Guía Metodológica Para Estimar Los Costos Asociados a La Diabetes. (Instituto Max Weber, ed.). Madrid; 2015.
9. Dobbels F, Berben L, De Geest S, Drent G, Lennerling A, Whittaker C, et al. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. *Transplantation*. 2010; 90(2): 205-219. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e346cd.
10. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, Simoni JM, Czajkowski S, Hilliard ME, et al. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med*. 2015; 5(4): 470-482. DOI: 10.1007/s13142-015-0315-2.
11. López Romero LA, Romero Guevara SL, Parra DI, Rojas Sánchez LZ. Adherencia al tratamiento: Concepto y medición. *Hacia Promoc salud*. 2016; 21(1): 117-137. DOI: 10.17151/hpsal.2016.21.1.10.
12. Organización Mundial de la Salud (OMS). Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. *OMS-OPS*. 2004: 127-132.
13. Sue Moorhead MJ. Clasificación de Resultados de Enfermería (NOC). Cuarta Ed. Elsevier Health

- Sciences; 2009.
14. Romero Guevara S, Parra D, Lyda Zoraya R, Orozco O. Validación de la etiqueta de resultado de enfermería para la medición de la adherencia al tratamiento. In: II Congreso Latinoamericano NANDA-Internacional; 2015.
 15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5): 373-383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 16. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the framingham heart study. *Circulation.* 2008; 117(6): 743-753. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
 17. Natarajan N, Putnam W, Van Aarsen K, Lawson B, Burge F. Adherence to antihypertensive medications among family practice patients with diabetes mellitus and hypertension. *Can Fam Physician.* 2013; 59(2): 93-100. DOI: 59/2/e93 [pii].
 18. Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, Mcmanus RJ. The effect of self-monitoring of blood pressure on medication adherence and lifestyle factors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2015; 28(10): 1209-1221. DOI: 10.1093/ajh/hpv008.
 19. García Pérez AM, Leiva Fernández F, Martos Crespo F, García Ruiz AJ, Prados Torres D, Sánchez de la Cuesta y Alarcón F. ¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? *Med Fam.* 2000; 1: 13-19.
 20. Thinyane KH, Mothebe T, Sooro M, Namole LD, Cooper V. An observational study of hypertension treatment and patient outcomes in a primary care setting. *Pan Afr Med J.* 2015; 8688: 1-10. DOI: 10.11604/pamj.2015.20.424.5040.
 21. Migneault JP, Dedier JJ, Wright JA, Heeren T, Campbell MK, Morisky DE, et al. A culturally adapted telecommunication system to improve physical activity, diet quality, and medication adherence among hypertensive African-Americans: a randomized Controlled Trial. *Ann Behav Med.* 2012; 43: 62-73. DOI: 10.1007/s12160-011-9319-4.
 22. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012; 33(13): 1635-1701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092.
 23. van Bruggen R, Gorter KJ, Stolk RP, Verhoeven RP, Rutten GE. Implementation of locally adapted guidelines on type 2 diabetes. *Fam Pract.* 2008; 25(6): 430-437. DOI: 10.1093/fampra/cmn045.
 24. McGill M. La necesidad de tacto, franqueza y honestidad al hablar sobre las complicaciones. *Diabetes Voice.* 2007; 52: 29-32.
 25. da Silva Barreto M, Oliveira Reiners AA, Marcon SS. Conocimiento sobre hipertensión arterial y factores asociados a la no adhesión a la farmacoterapia. *Rev Lat Am Enferm.* 2014; 22(3): 491-498. DOI: 10.1590/0104-1169.3447.2442.
 26. Ma C. A cross-sectional survey of medication adherence and associated factors for rural patients with hypertension. *Appl Nurs Res.* 2016; 31: 94-99. DOI: 10.1016/j.apnr.2016.01.004.
 27. Ahn YH, Ham OK. Factors associated with medication adherence among medical-aid beneficiaries with hypertension. *West J Nurs Res.* 2016; 38(10): 1298-1312. DOI: 10.1177/0193945916651824.
 28. Boima V, Ademola AD, Oduola AO, Agyekum F, Nwafor CE, Cole H, et al. Factors associated with medication nonadherence among hypertensives in Ghana and Nigeria. *Int J Hypertens.* 2015; 2015: 205716. DOI: 10.1155/2015/205716.
 29. Nazir SU, Hassali MA, Saleem F, Bashir S, Aljadhey H. Disease related knowledge, medication adherence and glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in Pakistan. *Prim Care Diabetes.* 2016; 10(2): 136-141. DOI: 10.1016/j.pcd.2015.09.004.
 30. Magnabosco P, Calavari Teraoka E, Meirelles de Oliveira E, Aparecida Felipe E, Freitas D, Marchi-Alves LM. Análisis comparativa de la no adhesión al tratamiento medicamentoso de la hipertensión arterial sistémica en población urbana y rural 1. *Rev Lat Am Enferm.* 2015; 23(1): 20-27. DOI: 10.1590/0104-1169.0144.2520.
 31. Yassine M, Al-Hajje A, Awada S, Rachidi S, Zein S, Bawab W, et al. Evaluation of medication adherence in Lebanese hypertensive patients. *J Epidemiol Glob Health.* 2016; 6(3): 157-167. DOI: 10.1016/j.jegh.2015.07.002.
 32. Hashmi SK, Afridi MB, Abbas K, Sajwani DS, Saleheen D, Frossard P, et al. Factors associated with adherence to anti-hypertensive treatment in Pakistan. *Plos One.* 2007; 2(3). e280. DOI: 10.1371/journal.pone.0000280.
 33. Al-ramahi R. Adherence to medications and associated factors : A cross-sectional study among Palestinian hypertensive patients. *J Epidemiol Glob Health.* 2015; 5(2): 125-132. DOI: 10.1016/j.jegh.2014.05.005.

Inducción del parto versus manejo expectante en ruptura prematura de membranas pretérmino: revisión sistemática y metanálisis

Induction of labor versus expectant management in patients with preterm premature rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis

Diego A Téllez G¹, Santiago Ramírez F¹, Nathalia S Parada B¹, Julián A Fernández-Niño¹

Forma de citar: Téllez DA, Ramírez S, Parada NS, Fernández-Niño JA. Inducción del parto versus manejo expectante en ruptura prematura de membranas pretérmino: revisión sistemática y metanálisis. Rev Univ Ind Santander Salud. 2017; 49(1): 45-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017005> 

RESUMEN

Introducción: La ruptura prematura de membranas pretérmino (PPROM) es una patología obstétrica que genera un alto riesgo de morbilidad fetal. Pese a esto, actualmente prevalece la incertidumbre ante el manejo adecuado para esta entidad. **Objetivo:** Comparar los desenlaces materno-fetales de la inducción del parto (IL) y manejo expectante (EM) **Metodología:** Revisión sistemática y metanálisis Fuentes de datos: Se buscó en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, SCIELO y Google Académico. Criterios de elección, pacientes e intervenciones: Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados controlados y estudios de cohortes que compararan el EM e IL en pacientes con PPRM entre la semana 24 a 36 6/7, y que adicionalmente tuvieran en cuenta como desenlaces analizados: sepsis neonatal (NS), síndrome de distrés respiratorio (SDR), muerte neonatal y corioamionitis. Recolección de datos y análisis: La extracción y registro de datos se ejecutó por dos revisores de forma independiente. La evaluación de calidad se realizó con CONSORT y STROBE, según corresponda. Metanálisis: Para cada desenlace, se realizó la estimación del Riesgo Relativo (RR) consolidado, usando modelos de efectos aleatorios. **Resultados:** Un total de 3378 mujeres con PPRM fueron incluidas en los 9 estudios (8 ensayos clínicos). En el meta-análisis no se encontraron diferencias significativas en la ocurrencia de SDR (RR= 1,08; IC 95%: 0,89-1,31), ni de sepsis neonatal (RR= 0,92; IC 95%: 0,61-1,39), en los tratados con IL comparados con el EM. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la ocurrencia de muertes neonatales (RR= 1,34; IC 95%: 0,93-1,93) ni corioamionitis (RR= 0,88; IC 95%: 0,58-1,35). **Conclusiones:** Los resultados sugieren que no existe evidencia de diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de los principales desenlaces cuando se compara EM con IL. Más estudios y con mayores tamaños de muestras son necesarios.

Palabras clave: Ruptura prematura de membranas pretérmino, Inducción del parto, Síndrome de distrés respiratorio neonatal, Corioamionitis, Manejo expectante.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia

Correspondencia: Nathalia Stefania Parada Botello. Estudiante de medicina. Cll 32 28-51 Edificio Astoria Plaza. Bucaramanga, Colombia. Tel: (+57)7 6900206. Correo electrónico: nparadab@hotmail.com.

Recibido: 12/05/2016

Aprobado: 24/01/2017

Publicado online: 18/01/2017

ABSTRACT

Introduction: Preterm premature rupture of membranes (PPROM), is an obstetric pathology that causes a high-risk of morbidities and higher rate of hospital readmission in the first month of life. However, the management of this pathology is still uncertain. **Objective:** To compare maternal-fetal outcomes of induction of labor (IL) and expectant management (EM) in order to determine the actions to follow. **Methodology:** Systematic review and meta-analysis Data collection: We searched MEDLINE, EMBASE, SCIELO and Google Scholar. Selection Criteria, patients and interventions: Controlled randomized clinical trial and cohort studies were included. These studies compared the EM and IL in patients with PPRM within 24 to 36 6/7 weeks and take into account outcomes such as neonatal sepsis (NS), respiratory distress syndrome (RDS), neonatal death or chorioamnionitis. Analysis and data collection: Two authors independently executed the extraction and recording of data. Quality assessment was performed with the CONSORT or STROBE score, accordingly. Meta-analysis: For each outcome, a pooled Relative Risk was estimated using random effects models. **Results** 3378 women with PPRM were included in 9 studies (8 clinical trials). In the meta-analysis, we did not find a statistically significant differences in the occurrence of RDS (RR = 1.08; 95% CI: 0.89-1.31 or NS (RR= 0.92; IC 95%: 0.61-1.39), in the IL group in comparison with EM. We did not find either differences in the occurrence of neonatal deaths (RR= 1.34; IC 95%: 0.93-1.93) or chorioamnionitis (RR= 0.88; IC 95%: 0.58-1.35). **Conclusions:** The results suggest that there is no evidence of statistically significant differences in the occurrence of major outcomes when comparing MS with IL. Further studies and larger sample sizes will be necessary.

Keywords: Preterm Premature Rupture of Membranes, Induction of labor, Watchful Waitings, Neonatal Respiratory Distress Syndrome, Chorioamnionitis.

INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas pretérmino (PPROM) se define como la ruptura de las membranas previa al inicio de actividad uterina antes de la semana 37 de gestación¹. Este suceso presenta una incidencia a nivel mundial cercana al 3%, y se encuentra asociado con estatus socioeconómico bajo², antecedente de parto pretérmino, infecciones de vías urinarias y hemorragias durante el embarazo³. La PPRM es considerada actualmente como el principal agente causal del 30% de los partos pretérmino⁴, representando un alto riesgo de morbilidad fetal y una alta tasa de hospitalización asociada en el primer mes de vida comparados con los recién nacidos a término⁵. Asimismo, genera un aumento en la posibilidad de producir efectos adversos en el desarrollo fetal secundario a un estado de oligoamnios prolongado⁶.

En Colombia, durante el año 2014, según estadísticas del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), el 19% de los partos fueron pretérmino de los cuales el 9% se asoció a mortalidad fetal⁷. Estas estadísticas han venido en aumento comparadas con las presentadas en el año 2004, donde la incidencia de parto pretérmino fue del 16,1%³, siendo la mayoría de estos partos producto de PPRM.

Por lo que refiere al manejo óptimo de los embarazos complicados con PPRM, a pesar de la existencia

de revisiones sistemáticas y metanálisis previos, en la actualidad, este sigue siendo un asunto de gran controversia en la obstetricia⁸ pues no existe un consenso que indique con certeza el modo exacto de proceder ante esta situación para generar el mejor desenlace para el binomio madre-neonato. Entre las opciones que actualmente se emplean al inicio de la presentación del cuadro se encuentran el uso de tocolíticos, la administración de antibiótico de profilaxis y esquema de maduración pulmonar; además del manejo expectante (EM) versus la inducción del trabajo de parto (IL)⁹, siendo estos dos últimos los más debatibles en cuestión dado que se encuentran directamente ligados con la edad gestacional¹⁰ al momento del parto; y por lo tanto las complicaciones que esto acarrea.

Es por todo lo anterior, que consideramos de gran importancia continuar con la búsqueda, evaluación y síntesis de literatura más actualizada para establecer si existen diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces de sepsis neonatal (NS), síndrome de distrés respiratorio (SDR), muerte neonatal y corioamnionitis, en las gestantes tratadas con IL comparadas con las manejadas con EM, con el fin de determinar basados en la mejor evidencia disponible, cuál sería la mejor conducta terapéutica a seguir con mayores resultados favorables, y menores riesgos, tanto para la madre y el neonato.

METODOLOGÍA

PICO y Estrategia de búsqueda: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura tomando como guía la realización de la pregunta PICO, con el fin de identificar publicaciones científicas que incluyeran nuestra población diana, esta es: pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino; en donde se comparan las dos alternativas de manejo mencionadas: Inducción del trabajo de parto (IL) y manejo expectante (EM); y que considerarán al menos uno de los siguientes cuatro desenlaces: sepsis neonatal, síndrome de distrés respiratorio, muerte neonatal y corioamnionitis.

La búsqueda se realizó en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y SCIELO hasta septiembre del 2016, combinando 8 palabras claves utilizando operadores booleanos que representaban en su totalidad el problema planteado en la PICO: “preterm premature rupture of membranes”, “neonatal outcome”, “microbial invasion of the amniotic cavity”, “neonatal respiratory distress syndrome”, “fetal outcome”, “watchful waiting” e “induction of labor”. No se determinó un límite para la antigüedad de los estudios, ni se hizo ninguna restricción de lenguaje. Para tratar de abarcar la evidencia no publicada existente (literatura gris), se realizó además una búsqueda en Google Académico, como también se escribió a algunos autores más representativos sobre el tema consultando sobre la existencia de otros trabajos no publicados, y se hizo una búsqueda en bola de nieve en otras revisiones, usando listas de referencias de los artículos elegidos.

El proceso de selección de artículos se produjo de manera pareada e independiente, en primera instancia por título – desde la base de datos, dos miembros del equipo escogían artículos según su criterio y un tercero revisaba esa inclusión valorando otra vez dicha selección – y posteriormente por “abstract”, a través del mismo sistema.

Criterios, y procedimientos de selección de los estudios: Se escogieron publicaciones que compararan la inducción del parto y el manejo expectante en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino; que asimismo cumplieran las siguientes condiciones: (I) La PPRM ocurriera entre la semana 24 a 36 6/7 en las pacientes incluidas; (II) Inclusión del análisis de al menos una de las cuatro complicaciones mencionadas previamente (SDR, NS, muerte neonatal y corioamnionitis); (III) Estudios de tipo ensayo clínico aleatorizado controlado (ECAC) o estudios de cohortes; (IV) Presencia de manejo expectante e inducción de labor de parto como grupos de comparación.

Se excluyeron estudios donde la muestra de estudio presentara comorbilidades previas u otras complicaciones asociadas al embarazo distintas a la ruptura prematura de membrana pretérmino (trastornos hipertensivos, diabetes gestacional, trastornos hepáticos, infección materna y perinatal) (n=2) y aquellas investigaciones que sólo incluyeran exclusivamente pacientes con embarazo múltiple (n=2).

Extracción de datos y evaluación de calidad: De cada artículo se extrajo la siguiente información: autores, año de publicación, país, tipo de estudio, periodo de estudio, número de intervenidos y eventos en cada grupo; y los resultados medidos, haciendo énfasis en sepsis neonatal y síndrome de distrés respiratorio como desenlaces primarios y, corioamnionitis y mortalidad neonatal como secundarios. La extracción y registro de datos se ejecutó por dos revisores de forma independiente. Cada uno de ellos fue cegado a los nombres de revistas, instituciones o donaciones de fondos. Cualquier discrepancia entre estos dos revisores se resolvió mediante un tercer revisor, que también extrajo los datos y participó en la discusión con ellos y fue encargado de la decisión final. Finalmente, para los ensayos clínicos se evaluó la calidad de cada estudio, aplicando la escala CONSORT, y para los estudios de cohortes la escala STROBE. Esta evaluación también fue realizada de manera pareada, y se presenta el promedio obtenido de ambos evaluador. Dada la poca evidencia disponible, no se realizaron exclusiones con el criterio de calidad; aunque todos los estudios tuvieron un nivel moderado o alto.

Análisis estadístico: El metanálisis se realizó para cada uno de los cuatro desenlaces de interés: síndrome de distrés respiratorio, sepsis neonatal, corioamnionitis y muerte neonatal. En primer lugar, a partir de la información primaria de los estudios, se reconstruyeron las tablas de contingencia y se estimaron los Riesgos Relativos (RR) con su respectivo intervalo de confianza. La mayoría de los estudios no reportaban ningún estimador de asociación, así que estos debieron ser construidos por los autores, a partir de los datos originales de cada estudio. Para cada desenlace, se aplicaron pruebas tipo ji-cuadrada de heterogeneidad y la prueba Tau-cuadrada y se estimó la I². Debido a que se encontró una heterogeneidad moderada (50 -75%) para todos los desenlaces, y dado que las pruebas de heterogeneidad fueron estadísticamente significativas a un alfa de 0,05, se decidió ajustar modelos de efectos aleatorios para estimar los RR consolidados.

Los RR consolidados fueron estimados para cada desenlace y son presentados en Forest- Plot. Los estimadores obtenidos en cada metanálisis fueron

comparados, con y sin incluir el estudio de cohorte, en un análisis de sensibilidad, y no se encontraron diferencias sistemáticas en los resultados, lo cual hizo razonable su inclusión, especialmente dada su alta calidad, y que no afecta el estimador obtenido. Una meta-regresión para cada desenlace fue realizada, usando una variable indicadora de la edad gestacional al momento del PPROM como variable independiente principal, donde “1” era 28 a 34 semanas, y “0” mayor de 34 semanas; esta categorización fue realizada así por corresponder a los rangos reportados en los estudios. Otras potenciales fuentes de heterogenidad no pudieron ser analizadas al no estar disponible la información en la mayoría de estudios. Finalmente, se realizó el test de Egger para explorar el potencial sesgo de publicación. Todos los análisis fueron realizados en STATA 14 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

RESULTADOS

Estudios obtenidos y seleccionados: En la búsqueda se incluyeron las palabras (MESH) mencionadas, combinadas con operadores booleanos, en MEDLINE, EMBASE, SCIELO y Google Académico, obteniendo inicialmente un total de 524 artículos. En un primer momento, se realizó la selección pareada por títulos, donde fueron seleccionados 72 artículos, de los cuales sólo 15 estudios cumplieron con los criterios de inclusión especificados en la sección de métodos. Posteriormente, cuatro estudios fueron eliminados por tratarse de presentaciones en congreso, y dado que no se logró encontrar el trabajo final de ninguno de ellos. Finalmente dos estudios fueron excluidos, uno por presentar población con comorbilidades de base y un segundo estudio por no poseer los grupos de tratamiento requeridos para esta revisión. En total, se obtuvieron al final nueve estudios, de los cuales ocho fueron ensayos clínicos. Los artículos seleccionados se publicaron entre 1981 y 2015. El flujograma del procedimiento de selección es presentado en la **Figura 1**.

Descripción general de los diseños encontrados y análisis de calidad: La **Tabla 1** muestra las características generales de cada uno de los estudios seleccionados. *Aleatorización:* Los estudios incluidos en la revisión realizaron aleatorización en su mayoría (7/9), excepto los realizados por Eroiz-Hernandez J, et al.¹¹; y Pasquier J, et al.¹², este último obviamente por tratarse de un estudio de cohortes. A pesar de que no hay grandes diferencias entre el número de pacientes en los dos grupos de intervención de cada estudio,

Van der Ham DP, et al.¹³, Morris J, et al.¹⁴ y un segundo estudio de Van der Ham DP, et al.¹⁵ especifican que la aleatorización se realizó 1:1 mediante una base de datos computarizada, este mismo sistema fue usado por Mercer BM, et al.¹⁶, pero no indicaron en qué proporción se realizó la aleatorización, o la estrategia utilizada; por su parte Cox S, et al.¹⁷ y Iams JD, et al.¹⁸ especifican que realizaron la aleatorización mediante asignación al azar por medio de una tabla de números aleatorios. *Ciegos:* La aplicación de ciegos en los estudios sólo se realizó al momento de la aleatorización en siete de los nueve estudios, pero los pacientes y los cuidadores en todos los estudios si conocían al final a que grupo de tratamiento fueron asignados. Pasquier J, et al.¹² y Iams JD, et al.¹⁸ no mencionan la realización de ningún tipo de ciegos. *Seguimiento:* El seguimiento de las pacientes se realizó dentro del ámbito hospitalario por lo cual en la mayoría de los estudios no se presentaron pérdidas en el seguimiento. Únicamente los estudios realizados por Morris J, et al.¹⁴ y Iams JD, et al.¹⁸ presentaron dos y tres pérdidas en el seguimiento respectivamente, en el caso de Iams JD, et al.¹⁸ la pérdida se presentó en pacientes asignadas en el grupo de EM donde las pacientes solo eran admitidas en el centro hospitalario antes del parto. *Evaluación de calidad:* Los resultados de la evaluación de la calidad del estudio pueden ser solicitados a los autores. De los nueve artículos, siete son de calidad alta y de dos de calidad moderada.

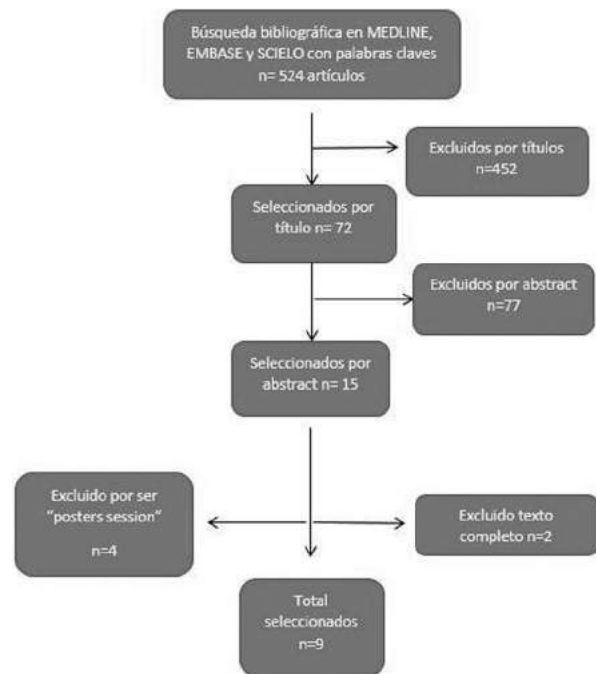


Figura 1. Flujograma de búsqueda.

Características de la muestra estudiada: Un total de 3378 mujeres con PPRM fueron incluidas en los nueve estudios, de las cuales 1672 fueron tratadas con IL y 1706 con EM. La **Tabla 1** presenta también las características de la muestra en cada estudio. En la totalidad de las publicaciones incluidas se presentaron mujeres embarazadas complicadas con PPRM de diferentes edades gestacionales. Van der Ham DP, et al.¹³, Morris J, et al.¹⁴ y un segundo estudio de Van der Ham DP, et al.¹⁵ incluyeron pacientes con PPRM entre las semanas 34 y 36 6/7, mientras que los pacientes incluidas en los estudios Iams JD, et al.¹⁸, Garite TJ, et al.¹⁹ y Eroiz-

Hernández J, et al.¹¹ sufrieron PPRM entre la semana 28-34. Cox S, et al.¹⁷ y Mercer BM, et al.¹⁶ incluyeron pacientes con PPRM en las semanas 30-34 y 32-36 respectivamente. Por otro lado, Pasquier J, et al.¹² fueron los únicos que incluyeron pacientes con PPRM desde la semana 24 hasta la 33 6/7. Cox S, et al.¹⁷ y un estudio de Van der Ham DP, et al.¹⁵ incluyeron dos y seis pacientes con embarazo gemelar, respectivamente. La edad gestacional en las pacientes incluidas en todos los estudios fue determinada por la fecha de última menstruación o por la ecografía más temprana, proporcionando de esta manera una mayor precisión.

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos en la revisión

Primer autor; año	País	Tipo de estudio	Periodo de estudio	Rango de edad gestacional a PPRM ^a	Muestra (I ^b /E ^c)
David P. van der Ham, 2012 ¹³	Multicentro	ECAC ^d	Dic 2009 - Ene 2011	34- 36 6/7	95/100
Jonathan M Morris, 2015 ¹⁴	Multicentro	ECAC ^d	May 28, 2004, - Jun 2013	34 – 36 6/7	923/912
Susan M. Cox, 1995 ¹⁷	EE.UU	ECAC ^d	May 1991 - Abr 1994	30-34	61/68
Jean Pasquier, 2009 ¹²	NA	Cohorte prospectivo	Abr 1999 -Abr 2001	24 -33 6/7	133/170
Jay D. Iams, 1985 ¹⁸	EE.UU	ECAC ^d	Sep 1979 - Nov 1982	28-34	38/35
Brian M. Mercer, 1993 ¹⁶	EE.UU	ECAC ^d	Mar 1 1991 - Jul 31, 1992	32-36	46/47
David P. van der Ham, 2012 ¹⁵	Holanda	ECAC ^d	Ene 2007- 9 Sep 2009	34-36 6/7	266/266
Garite TJ, 1981 ¹⁹	EE.UU	ECAC ^d	May 1977 - Jul 1980	28- 34	80/80
Eroiz-Hernández J 1997 ¹¹	México	ECAC ^d	NA	28- 34	30/28

(^a) Ruptura prematura de membranas pretérmino. (^b) Inducción del parto. (^c) Manejo expectante. (^d) Ensayo clínico aleatorizado controlado.

Resultados de cada estudio: La **Tabla 2** muestra los riesgos relativos (RR) con su respectivo intervalo de confianza que presentó cada desenlace en los diferentes estudios incluidos en la revisión. **Desenlaces primarios: Síndrome de distrés respiratorio:** La incidencia de SDR fue también evaluada en los nueve estudios incluidos. En el estudio de Eroiz-Hernández J, et al.¹¹ se encontró un mayor riesgo asociado al manejo con IL (RR= 2,01; IC 95%: 1,25-3,25), un resultado en el mismo sentido fue reportado por Morris J, et al.¹⁴ (RR= 1,25; IC 95%: 1,08-1,45). Sin embargo, opuesto a estos dos estudios, Cox S, et al.¹⁷ encontraron una asociación protectora del IL (RR= 0,61; IC 95%: 0,42-0,90), y los otros seis estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas en este evento entre ambos manejos. En el metanálisis, para esta exploración, el I² fue de 60.5%, siendo estadísticamente significativas la prueba ji-cuadrada

de heterogeneidad y la prueba Tau-cuadrada (p<0.05). El estimador de asociación consolidado de IL versus EM no fue estadísticamente significativo (RR= 1,08; IC 95%: 0,89-1,31). **Figura 2A. Sepsis neonatal:** El riesgo de presentar NS fue evaluado en todos los nueve estudios revisados. En el estudio de Garite TJ, et al.¹⁹ se encontró un mayor riesgo de NS en las mujeres tratadas con IL comparadas con las tratadas con EM (RR= 1,85; IC 95%: 1,32-2,58). En contraste, en el estudio realizado por Mercer BM, et al.¹⁶ se encontró un menor riesgo asociado al manejo con IL comparado con EM (RR= 0,58; IC 95%: 0,38-0,89). Los demás estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas. En consecuencia, en el metanálisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de este evento según el tratamiento administrado (RR= 0,92; IC 95%: 0,61-1,39). Para esta asociación, el I² fue de 77.6%,

siendo estadísticamente significativas la prueba ji-cuadrada de heterogeneidad y la prueba Tau- cuadrada ($p < 0.05$). **Figura 2B. Desenlaces secundarios: Muerte neonatal:** La mortalidad neonatal no fue la excepción en presentar variabilidad según cada estudio, y fue evaluada en ocho de los nueve trabajos incluidos. Solamente Cox S, et al¹⁷ (RR= 1,90; IC 95%: 1,25-2,88) y Eroiz-Hernández J, et al.¹¹ (RR= 2,06; IC 95%: 1,40-3,01) hallaron un riesgo mayor y estadísticamente significativo de presentar muerte neonatal en pacientes con IL comparado con EM. Adicionalmente, en el estudio realizado por Van der Ham DP, et al¹⁵ no se presentaron muertes neonatales, y por eso fue excluido del metanálisis al no ser estimable su RR. El resto de estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas. En consecuencia, en el metanálisis no se encontraron tampoco diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de muertes neonatales entre ambos

eventos (RR= 1,34; IC 95%: 0,93-1,93), en este caso el I^2 fue de 67.0%, siendo estadísticamente significativas la prueba ji-cuadrada de heterogeneidad y la prueba Tau- cuadrada ($p < 0,05$). **Figura 2C. Corioamnionitis:** La corioamnionitis fue evaluada en cinco de los nueve estudios revisados. Se encontró que el IL es un factor protector con un valor marginalmente significativo en el estudio de Van der Ham DP, et al.¹⁵ con un (RR= 0,78; IC 95%: 0,61-1,00), en contraste del trabajo de Garite TJ, et al.¹⁹ donde el IL incremento el riesgo de corioamnionitis (RR= 1,37; IC 95%: 1,02-1,86), en el resto de estudios no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. **Figura 2D.** En consecuencia, el estimador obtenido en el metanálisis tampoco fue estadísticamente significativa (RR= 0,88; IC 95%:0,58-1,35). Para esta última asociación evaluada, I^2 fue de 74.5%, siendo estadísticamente significativas la prueba ji-cuadrada de heterogeneidad y la prueba Tau- cuadrada ($p < 0,05$).

Tabla 2. Estimadores de efecto para cada desenlace analizado en cada estudio revisado.

Estudio	Síndrome de distrés respiratorio			Sepsis neonatal			Coriamnionitis			Muerte neonatal		
	I ^a (%)	E ^b (%)	(RR; IC95%)	I ^a (%)	E ^b (%)	(RR; IC95%)	I ^a (%)	E ^b (%)	(RR; IC95%)	I ^a (%)	E ^b (%)	(RR; IC95%)
David P. van der Ham ¹³	6 (6)	5 (5)	(1,13; 0,64-1,97)	1 (1)	2 (2,0)	(0,68; 0,14-3,4)	NA	NA	NA	1 (1)	0,0	(1,55;0,69-3,49)
Jonathan M Morris ¹⁴	76 (8)	47 (5)	(1,25; 1,08-1,45)	23 (2)	29 (3)	(0,88;0,64-1,19)	NA	NA	NA	73 (8)	61(7)	(1,09;0,93-1,28)
Susan M.Cox ¹⁷	23 (37)	41 (59)	(0,61; 0,42-0,90)	2 (3)	5 (7)	(0,59;0,18-1,93)	1 (2)	10 (15)	(0,18;0,3-1,17)	3 (5)	0 (0)	(1,90;1,25-2,88)
Jean Pasquier ¹²	36(27,1)	40(23,5)	(1,11; 0,84-1,47)	2(1,5)	10 (5,9)	(0,37;0,10-1,32)	NA	NA	NA	2 (1,5)	5 (2,9)	(0,65;0,20-2,10)
Jay D. Iams ¹⁸	10(26,3)	12(34,3)	(0,83; 0,49-1,39)	4(10,5)	3 (8,6)	(1,11;0,56-2,20)	NA	NA	NA	1 (2,6)	1 (2,9)	(0,96;0,24-3,91)
Brian Mercer ¹⁶	2 (4,4)	1 (2,1)	(1,36; 0,60-3,12)	18(39)	31(65)	(0,58;0,38-0,89)	5 (10,9)	13(27,7)	(0,51;0,23-1,10)	NA	NA	NA
David P. van der Ham ¹⁵	21 (7,8)	17 (6,3)	(1,11; 0,83-1,50)	7(2,6)	11(4,1)	(0,77;0,43-1,39)	43 (22)	62 (32)	(0,78;0,61-1,0)	0 (0)	0 (0)	NA
Garite TJ ¹⁹	14(17,5)	17(21,3)	(0,88; 0,58-1,35)	4 (5)	0 (0)	(2,05;1,75-2,41)	34(42,5)	22(27,5)	(1,37;1,02-1,86)	2 (2,5)	4 (5)	(0,66;0,21-2,06)
Eroiz-Hernández J ¹¹	16 (53)	5 (18)	(2,01; 1,25-3,25)	2 (7)	0 (0)	(2,00;1,54-2,60)	10 (33)	7 (25)	(1,21;0,73-2,00)	9 (30)	1 (4)	(2,06;1,40-3,01)

(^a)Inducción de parto. (^b)Manejo expectante.

La **Tabla 3**, presenta la meta-regresión para cada desenlace, usando como predictor la edad gestacional categorizada (1= 28-34 semanas, 0=mayor de 34). No se observó impacto de la variable edad gestacional sobre el estimador meta-analítico obtenido para ninguno de los desenlaces estudiados.

Finalmente, en la **Figura 3**, se presenta los Funnel-plot del test de Egger, observándose una simetría en la distribución de los estimadores que no es compatible con el sesgo de publicación, aunque el bajo número de estudios para los últimos dos desenlaces dificulta su interpretación.



Figuras 2. Metanálisis por evento.

Tabla 3. Estimadores de obtenidos de la meta-regresión de cada desenlace usando como variable independiente principal (1= 28-34 semanas, 0=mayor de 34).

Evento	Beta (IC 95%)	Valor de p
Síndrome de distrés respiratorio	0.74 (0.38-1.45)	0.37
Sepsis neonatal	1.42 (0.72-2.82)	0.30
Muerte neonatal	2.18 (0.18-25.79)	0.52
Corioamnionitis	2.05 (0.80-5.21)	0.12

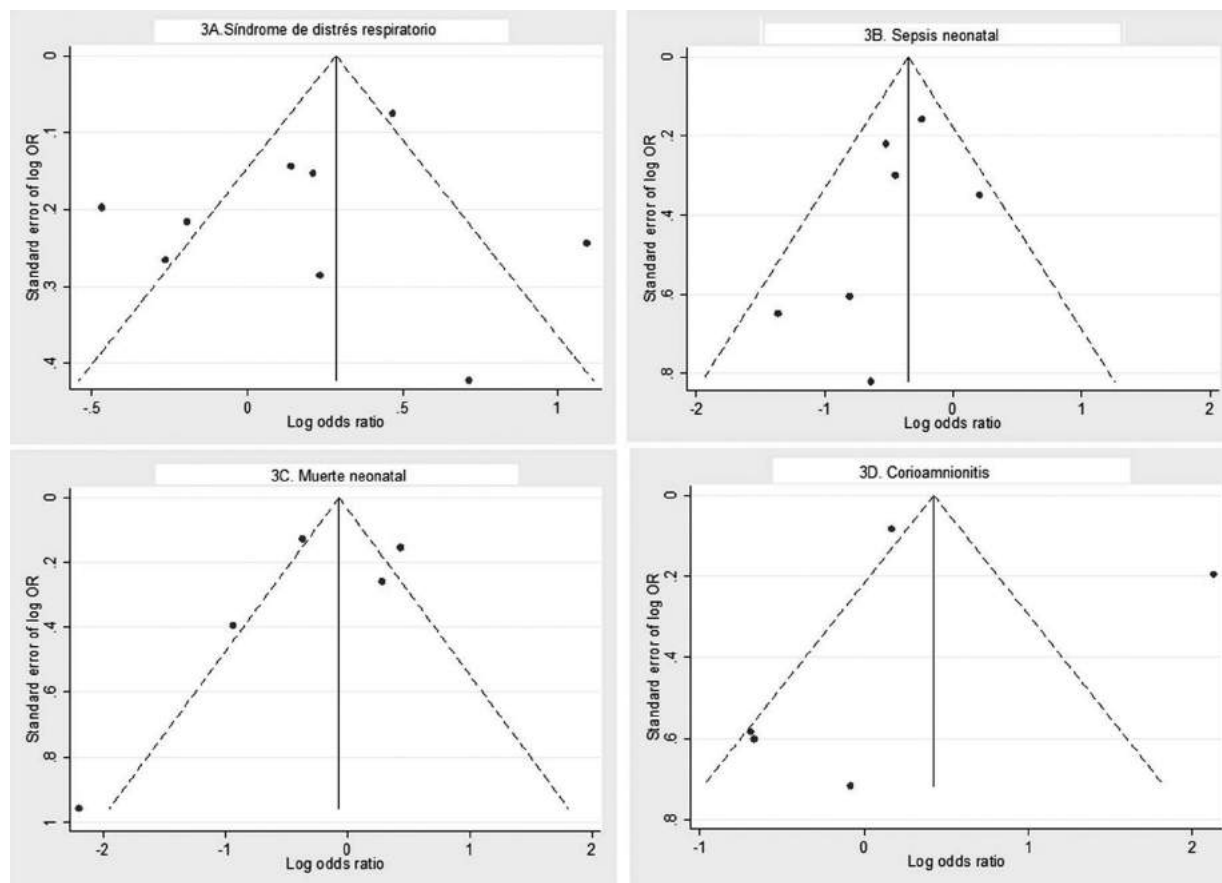


Figura 3. Egger test para cada desenlace analizado.

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en esta revisión y meta-análisis, para lograr determinar el manejo óptimo para las pacientes complicadas con PPRM siguen siendo controversiales. Los resultados sugieren que no existe evidencia de diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de los principales desenlaces cuando se compara EM con IL. Esto se debe a los diferentes hallazgos de los estudios analizados, los cuales están directamente relacionados, en primer lugar con las divergencias entre ellos; ya sea por la semana gestacional donde se presentó la PPRM, como por el uso de antibióticos profilácticos, el uso de esteroides para maduración pulmonar, el llevar a término las pacientes con manejo expectante, las horas de latencia desde la ruptura de membranas hasta el parto, el uso de tocolíticos u oxitocina. Es decir, parte de la alta heterogeneidad encontrada en esta revisión, se explica por las diferencias metodológicas entre los estudios, así como porque las intervenciones no se aplican estrictamente en las mismas condiciones, pero dado el bajo tamaño de muestra, y la no escasez de

información en la mayoría de estudios, estas fuentes de heterogeneidad no pudieron ser evaluadas en esta metanálisis, exceptuando la edad gestacional, en la cual en todo caso, no se encontró un impacto sobre los estimadores encontrados.

Entre los hallazgos de esta revisión, se observó que las pacientes tratadas con IL no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de SDR comparado con aquellas pacientes que recibieron EM. Si observamos estudio por estudio en la mayoría de estos se encontró un riesgo de presentar SDR, sin embargo no en todos ellos fue estadísticamente significativo y a su vez, otros estudios encontraron resultados divergentes. No obstante, el manejo complementario dado y las circunstancias propias de la población pudieron haber condicionado las diferencias de los resultados. Por ejemplo, en el ensayo clínico desarrollado por Morris J, et al.¹⁴, las pacientes con EM fueron llevadas a término cumpliendo así con la maduración pulmonar mientras que las gestantes con IL no recibieron esteroides antenatales. Un caso similar, es el de Eroiz-Hernández J, et al.¹⁸, quienes realizaron

maduración pulmonar, pero las pacientes incluidas en el estudio presentaban PPRM temprana (semanas 28-34). Esta falta de asociación estadística también fue encontrada en un metanálisis realizado por Buchanan S, et al.²⁰, donde el riesgo fue de (RR= 0,98; IC 95%: 0,74-1,29) y en otro realizado por Hazem Al-Mandeeel, et al.²¹ con un (RR= 1,13; IC 95 0,78–1,63) para el grupo tratado con IL frente al EM.

Al igual que con el SDR se evidenció que la IL no presentaba diferencia estadísticamente significativas con respecto a la ocurrencia de NS frente a las pacientes a quienes se les fue realizado un EM. Llama la atención los resultados obtenidos por Mercer BM, et al.¹⁶, los cuales asocian la IL con una reducción en el riesgo para la aparición de NS, sin embargo, hay que tener en cuenta que en el desarrollo de este estudio no se realizó profilaxis antibiótica y, una de las indicaciones para el parto en las pacientes con EM fue la presencia de corioamnionitis, razón por la cual se pudo haber aumentado la relación de NS con EM. Los metanálisis de Buchanan S, et al.²⁰ y Al-Mandeeel H, et al.²¹ tampoco obtuvieron asociación con significancia estadística para el desenlace de sepsis neonatal al compara la IL y el manejo expectante con un (RR= 1,33; IC 95%: 0,72-2,47) y (RR= 1,49; IC 95%: 0,57–3,88) respectivamente.

Por lo que se refiere a corioamnionitis, no se encontró una asociación estadísticamente significativa en las pacientes a quienes se les realizó IL en comparación con aquellas pacientes que fueron tratadas con un EM, cabe resaltar que para este desenlace el estudio realizado por Garite TJ, et al.¹⁹ encontró un riesgo aumentado en las pacientes manejadas con IL, esto puede ser el resultado de una larga latencia desde la PPRM hasta el momento del parto de éste grupo, y a la no administración de antibióticos de manera profiláctica. Respecto a corioamnionitis Al-Mandeeel H, et al.²¹ realizaron dos estimaciones una con todos los estudios incluidos en la revisión y otro solo con los estudios que no usaron esteroides antenatales y en ninguna de las dos encontraron asociación estadística (RR= 1,22; IC 95%: 0,69–2,25 y (RR= 0,83; IC 95%: 0,35-1,95). Buchanan S, et al.²⁰, de igual manera que en nuestro estudio ellos no evidencian que la IL se encuentre asociada con corioamnionitis (RR=0,44; IC 95%: 0,17-1,14) al comparar con el EM. Ellos realizaron un análisis de subgrupos y compararon el IL temprano (menor a 24h) y el tardío (mayor a 24h) revelando una asociación estadísticamente significativa mostrando como factor protector a la IL temprana (RR= 0,25; IC del 95%: 0,10-0,61), lo que

sugiere que entre más corto sea el tiempo de latencia entre la PPRM y el parto menor va a ser la incidencia de infección materna.

Por último, la mortalidad fetal tampoco presentó asociación estadísticamente significativa al comparar ambos grupos de tratamiento. Cox S, et al.¹⁷ y Eroiz-Hernández J, et al.¹¹ asociaron de manera significativa la IL con un aumento del riesgo de presentar muerte neonatal, estos dos estudios poseen similitudes en cuanto a la edad gestacional en la cual se presentó la PPRM de las pacientes incluidas, la cual es menor a 34 semanas y que en ambos estudios no se usaron esteroides antenatales, lo que nos sugiere que el uso de esteroides antenatales en las pacientes tratadas con PPRM antes de la semana 34 puede disminuir el riesgo de presentar muerte neonatal. El hallazgo de Al-Mandeeel H, et al.²¹ en su metanálisis, al igual que en nuestra revisión no encontraron un relación significativa entre la muerte neonatal y la IL, adicionalmente ellos realizaron otro metanálisis donde solo incluyeron los estudios que no usaron esteroides antenatales encontrando una asociación estadísticamente significativa entre IL y la muerte neonatal comparada con el EM (RR= 5,81; IC 95%: 1,35–25,08).

El único estudio de cohorte incluido, fue el de Pasquier J, et al.¹², destacando que el grupo IL incluyó pacientes con más de 24 horas post-ruptura de membranas, al igual que el estudio Iams JD, et al.¹⁸, Garite TJ, et al.¹⁹ y Eroiz-Hernandez J, et al.¹¹, mientras que en el resto de estudios la inducción se realizó dentro de las primeras 24 horas, posterior a la aleatorización. Por otra parte, en el estudio de cohortes la muestra estaba compuesta de pacientes que cursaban PPRM con una edad gestacional entre 24 y 34 semanas de edad gestacional, resaltando que fue el estudio con inclusión de pacientes con ruptura más temprana y por ende, menor desarrollo fetal y más complicaciones para el neonato debido a la prematuridad extrema. Otra de las diferencias de este trabajo con respecto a la totalidad de los estudios, fue la en el tamaño de la muestra entre el grupo de intervención y el de comparación.

De todos los artículos, cinco tuvieron una asociación estadísticamente significativa para la inducción del parto, como factor de riesgo o factor protector en alguno de los cuatro desenlaces a excepción de los estudios de Iams JD, et al.¹⁸, Pasquier J, et al.¹² y ambos estudios de Van der Ham DP, et al.^{13, 15}. En el caso de Iams JD, et al.¹⁸, esto puede ser debido a que en el grupo de IL se emplearon esteroides antenatales además de tocolíticos hasta completar el esquema de maduración y, se dio

terapia antibiótica anteparto a las pacientes con signos de infección materna (corioamnionitis clínica, urocultivo positivo); De igual forma, en el estudio de Pasquier J, et al¹², esto puede verse explicado por el hecho de ser un estudio de cohortes, y por lo tanto, dificultad en el establecimiento de un manejo determinado y comparable para cada grupo de intervención, o a confusión. Por último, en cuanto a los estudios de Van der Hamm DP, et al.^{13,15}, ambos poseen una metodología muy similar, tomando como muestra pacientes con PPRM tardía además del uso de medidas adicionales como terapia antibiótica ante signos de infección y monitoreo continuo, consideraciones que pudieran llevar a disminuir alguno de los desenlaces a evaluar y, por ello no encontrar una asociación significativa.

Cabe mencionar además que en países en desarrollo como Colombia, la costo-efectividad que implica el manejo de la PPRM es un aspecto importante a tener en cuenta. Vijgen SM, et al.²² elaboraron un análisis secundario de un ECAC, encontrando que las pacientes tratadas con IL tuvieron un tratamiento más costoso comparado con EM. Esta diferencia se dio principalmente en los costos del parto y del periodo post-parto. A su vez, los costos del manejo anteparto fueron más altos en las pacientes tratadas con EM.

Fortalezas y limitaciones: Las limitaciones de nuestro estudio se basan principalmente en los escasos estudios existentes para realizar la revisión. Este problema también lo presentaron Buchanan S, et al.²⁰ y Al-Mandeel H, et al.²¹, añadiendo a sus revisiones siete y cinco estudios respectivamente, nosotros incluimos nueve, haciendo la salvedad que uno de ellos fue un estudio de cohortes. Otro problema identificado fue la diversidad del manejo dado a cada uno de los grupos de comparación en los artículos revisados puesto que variaba en cuanto a los cuidados adicionales, generando así disparidad en los hallazgos. Otra limitación tiene que ver con el bajo tamaño de la muestra incluida, y el hecho de que la mayoría de eventos son raros. Adicionalmente la no existencia de información en la mayoría de trabajos sobre otras covariables relevantes como uso de antibióticos, uso de corticoides u horas de latencia entre la PPRM y el parto, impidieron estudiar la modificación de la asociación por estas covariables; y así mismo esto pudo afectar el poder estadístico de las meta-regresiones realizadas para la edad gestacional. Con respecto a las fortalezas, nuestro artículo se desarrolló sin limitación de lenguaje ni espacio temporal; la selección de artículos de forma pareada con un tercer examinador final; y el proceso de redacción se hizo bajo los lineamientos de la escala PRISMA, cumpliendo con 23 de los 27 ítems propuestos.

CONCLUSIONES

En los estudios analizados no se encontraron diferencias significativas en cuanto al SDR, NS, muerte neonatal y corioamnionitis según el manejo realizado (IL o EM) a pacientes embarazadas complicadas con PPRM. No obstante, los escasos de los estudios disponibles para la revisión no son suficientes y su variabilidad en la metodología impide que se puedan realizar recomendaciones para guiar el tratamiento de paciente complicadas con PPRM. Por lo mencionado anteriormente, se hace necesario la realización de ECAC con uniformidad en los procedimientos realizados a cada grupo de exposición para de esta manera lograr que los resultados obtenidos puedan ser comparables entre estudio y estudio, y de esta manera poder corroborar los resultados encontrados en esta revisión y despejar las dudas que no pudieron ser resueltas.

AGRADECIMIENTOS

Le agradecemos a la Universidad Industrial de Santander por propiciar espacios de investigación que nos motivaron a realizar esta revisión.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no reportan conflicto de intereses.

REFERENCIAS


1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005; 32(3): 411. DOI: 10.1016/j.ogc.2005.03.003.
2. Dars S, Malik S, Samreen I, Kazi R. Maternal morbidity and perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes before 37 weeks gestation. *Pak J Med Sci.* 2014; 30(3): 626-629. DOI: 10.12669/pjms.303.4853.
3. Joy S, Nair S, Radhamany K. Impact of fetal presentation on pregnancy outcome in preterm premature rupture of membranes. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(11): OC03-OC06. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9553.5114.
4. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The Worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010; 88:31-38. DOI: 10.2471/BLT.08.062554.
5. Kacerovsky M, Musilova I, Andrys C, Hornychova H, Pliskova L, Kostal M, et al. Prelabor rupture

- of membranes between 34 and 37 weeks: the intraamniotic inflammatory response and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210(4): 325.e1-325.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.10.882.
6. Gezer A, Parafit-Yalciner E, Guralp O, Yedigöz V, Altinok T, Madazli R. Neonatal morbidity mortality outcomes in pre-term premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol.* 2013; 33(1): 38-42. DOI: 10.3109/01443615.2012.729620.
 7. DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Bogotá. DANE; Defunciones fetales por tiempo de gestación, según departamento de residencia de la madre y grupos de causas de defunción.
 8. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG.* 2005; 112(1): 32-37. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00582.x.
 9. Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ, Soepatmi S. Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 146(4): 395-400.
 10. Mateus J, Fox K, Jain S, Jain S, Latta R, Cohen J. Preterm Premature Rupture of Membranes: Clinical Outcomes of Late-Preterm Infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2010; 49(1): 60-65. DOI: 10.1177/0009922809342460.
 11. Eroiz-Hernandez J, Trejo-Acuña MA, Alvarez-Tarín MH. [Conservative management of premature rupture in pregnancy of 28-34 weeks. Aleatory clinical trial]. *Ginecol Obstet Mex* 1997; 65: 43-47.
 12. Pasquier J, Picaud J. Neonatal outcomes after elective delivery management of preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks' gestation (DOMINOS study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 143(1): 18-23. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.10.017.
 13. Van der Ham D, Van der Heyden J, Opmeer B. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(4): 276.e1-276.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.07.024.
 14. Morris J, Roberts C, Bowen J. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10017): 444-452. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00724-2.
 15. van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder AL, et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 a 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2012; 9(4): e1001208. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001208.
 16. Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(4): 775-782.
 17. Cox S, Leveno K. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30 – 34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 1995; 86(6): 875-879. DOI: 10.1016/0029-7844(95)00303-9.
 18. Iams JD, Talbert ML, Barrows H, Sachs L. Management of preterm prematurely ruptured membranes: A prospective randomized comparison of observation versus use of steroids and timed delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 151(1): 32-38.
 19. Garite TJ, Freeman RK, Linzey EM, Braly PS, Dorchester WL. Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of the membranes and the premature gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 141(5): 508-515.
 20. Buchanan S, Crowther C, Levett K, Middleton P, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (3): CD004735. DOI: 10.1002/14651858.CD004735.pub3.
 21. Al-Mandeel H, Alhindi MY, Sauve R. Effects of intentional delivery on maternal and neonatal outcomes in pregnancies with preterm prelabour rupture of membranes between 28 and 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(1): 83-89. DOI: 10.3109/14767058.2012.718388.
 22. Vijgen SM, van der Ham DP, Bijlenga D, van Beek JJ, Bloemenkamp KW, Kwee A, et al. Economic analysis comparing induction of labor and expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks (PPROMEXIL trial). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 93(4): 374-381. DOI: 10.1111/aogs.12329.

Percepción de desórdenes musculoesqueléticos y aplicación del método RULA en diferentes sectores productivos: una revisión sistemática de la literatura

Perception of musculoskeletal disorders and RULA method application in different productive sectors: a systematic review of literatura

Aanh Eduardo Dimate¹, Diana Carolina Rodríguez¹, Anderson Ivan Rocha¹

Forma de citar: Dimate AE, Rodríguez DC, Rocha AI. Percepción de desórdenes musculoesqueléticos y aplicación del método RULA en diferentes sectores productivos: una revisión sistemática de la literatura. Rev Univ Ind Santander Salud. 2017; 49(1): 57-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017006> 

RESUMEN

Introducción: Los desórdenes musculoesqueléticos (DME) constituyen una de las principales causas de enfermedad relacionadas con el trabajo. Numerosos esfuerzos se han realizado a fin de prevenir su aparición; por tanto, múltiples instrumentos de evaluación ergonómica han sido usados. Esta revisión tiene como objetivo identificar la información disponible en bases de datos sobre evaluación del riesgo biomecánico (RULA) y percepción de DME en trabajadores de diversos sectores económicos (Cuestionario Nórdico), para el periodo 2004-2015. **Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de los estudios recientes enfocados en la evaluación del nivel de riesgo ergonómico y percepción de DME. Asimismo, fueron tenidas en cuenta las recomendaciones de la declaración PRISMA, tras obtener los artículos en las bases de datos Science direct, Scopus, Pubmed, Springer link, Embase y Ebsco. 13 estudios que cumplieron con los criterios de selección fueron incluidos; se identificaron dos tipos de estudios: de diagnóstico y de intervención. **Resultados:** Prevalencias altas en espalda alta-baja, cuello, tronco, hombros, mano/muñeca y rodilla fueron evidenciadas, siendo el género femenino el más afectado. **Conclusiones:** Los hallazgos sugieren asociación entre índice de masa corporal, edad (≥ 25 años), antigüedad en el trabajo (≥ 3 años), trabajo por destajo, horas de trabajo diario ≥ 8 horas, número de pacientes atendidos, RULA (nivel 3 y 4) y DME en cuello, tronco, brazos, antebrazos, espalda baja y zonas corporales del grupo B.

Palabras clave: Kuorinka (questionnaire nordic), Video terminales (VDTs), Rapid Upper Limb Assesmente (RULA), Desórdenes Musculoesqueléticos (DME), Trabajadores.

ABSTRACT

Introduction: Musculoskeletal disorders (MSD) are one of the main causes of work-related diseases; numerous efforts have been made in order to prevent its occurrence. Therefore, multiple ergonomic evaluation instruments have been used. This review aims to identify the available information in databases related to biomechanical risk

1. Fundación Universitaria del Área Andina. Bogotá, Colombia

Correspondencia: Aanh Eduardo Dimate. Dirección: Carrera 14A 71-19. Correo electrónico: aadimate@areandina.edu.co. Teléfono: 3017895125.

assessment (RULA) and perception of DME in workers from various economic sectors, period 2004-2015 (Nordic Questionnaire). **Materials and Methods:** A Systematic review about the recent studies focused on the evaluation of the level of ergonomic risk and perception of DME was performed. The recommendations of the PRISMA statement were taken into account after obtaining the studies from the Science Direct, Scopus, Pubmed, Springer link, Embase and Ebsco databases. 13 studies that complied the selection criteria were included; 2 types of studies were identified: diagnosis and intervention. **Results:** High prevalence in upper and lower back, neck, trunk, shoulders, hand/wrist, and knee were evidenced, being the female gender the most affected. **Conclusions:** These findings suggest an association between body mass index, age (≥ 25 years), seniority at work (≥ 3 years), piecework, daily hours of work ≥ 8 hours, number of patients attended, RULA (level 3 And 4) and DME in the neck, trunk, arms, forearms, lower back and group B body areas.

Keywords: Kuorinka (Nordic questionnaire), Video terminals (VDTs), Rapid Upper Limb Assessment (RULA), Musculoskeletal Disorders (DME), Workers.

INTRODUCCIÓN

La mayor parte de los DME de origen laboral se van desarrollando con el tiempo y son provocados por el propio trabajo o por el entorno en el que éste se lleva a cabo; las condiciones internas y externas del ser humano inciden en la aparición de estos, aumentando la predisposición de padecerlos por lo que su origen es multifactorial¹. Estos desordenes incluyen afecciones de los músculos, tendones, vainas tendinosas, síndromes de atrapamiento nervioso, alteraciones articulares y neurovasculares², y por lo general afectan la espalda, cuello, hombros y extremidades superiores e inferiores (con menor frecuencia). Siendo los DME una de las principales causas de absentismo laboral, entrañan por consiguiente un costo considerable para el sistema de salud pública de los países³; por ello, se han propuesto modelos mundiales, en los cuales, se busca proteger y promover la salud, seguridad y bienestar de los trabajadores por medio de estrategias dirigidas a mejorar las condiciones laborales⁴.

Los DME de origen laboral constituyen una de las principales causas de enfermedad relacionadas con el trabajo⁵. En Europa, el 24% de los trabajadores afirmó sufrir dolor de espalda y el 22,8% se quejó de dolores musculares; específicamente, en Alemania las bajas se estimaron en 24.000 millones de marcos alemanes⁶. Por otro lado, en Estados Unidos (EU) se reportó que las cifras disminuyeron de 435.180 casos en 2003 a 335.390 en 2007, siendo los costos directos de US\$1.5 mil millones y los indirectos de US\$1,1 billones para el mismo años⁷. De esta forma, se confirma según la NIOSH, que el costo asociado con los DME es muy alto: más de US\$ 2,1 billones en compensaciones y US\$ 90 millones en costos directos anuales⁸. Asimismo, la incidencia se ha incrementado, pasando de 141000 casos en 2012 a 184000 en 2013, evidenciando en el 2015 que

los DME en conjunto con el estrés y la depresión o la ansiedad representaron la mayoría de los días perdidos debido a problemas de salud relacionados con el trabajo con 9,9 y 9,5 millones de días respectivamente⁹.

Estos trastornos se consideran la nueva epidemia de enfermedades crónicas en el mundo actual¹⁰ y su origen es multifactorial^{8,11}, por lo que se han abordado de manera interdisciplinaria en la búsqueda del máximo confort de las personas en sus estaciones de trabajo¹² y el equilibrio entre el sistema hombre, máquina – sistema de trabajo y ambiente¹³. La pérdida de dicho equilibrio puede ocasionar daños en la salud, entre ellos, los DME. Múltiples instrumentos^{14,15} han sido usados para valorar el riesgo biomecánico (carga dinámica¹⁶ y la carga estática¹⁷⁻¹⁹), entre los que se encuentran el cuestionario Rapid Upper Limb Assessment (RULA)²⁰, desarrollado con el objeto de evaluar la exposición de trabajadores a factores de riesgo (biomecánico) que originan una elevada carga postural estática en donde se considera la peor postura adoptada en el lugar de trabajo (la duración, frecuencia y las fuerzas ejercidas cuando se mantienen) que puede ocasionar trastornos en algunos segmentos corporales. A partir de éste, se obtiene una puntuación que determina el nivel de Actuación e indica si la postura es aceptable o no, y si es necesario cambios o rediseños en el puesto de trabajo; este método permite detectar posibles problemas ergonómicos derivados de una carga postural excesiva¹⁷.

Aunado a lo anterior, la ergonomía participativa surge como una estrategia particularmente atractiva para la prevención de DME a fin de intervenir sobre la exposición a riesgos ergonómicos en el trabajo en los países de renta baja¹². En dicha estrategia, los diversos actores implicados participan de manera activa en el diagnóstico y en las propuestas para la minimización de factores de riesgo ergonómicos, entre ellos los

biomecánicos. Algunos métodos han sido usados para conocer la percepción de los síntomas musculoesqueléticos en trabajadores que están expuestos a factores de riesgo de este tipo; ejemplo de ello es el Cuestionario Nórdico²¹⁻²³, el cual identifica los segmentos corporales críticos (en términos de frecuencia y severidad) con existencia de síntomas iniciales, que aún no han constituido enfermedad o no han llevado a consultar al médico. Este instrumento arroja información valiosa para estimar el nivel de riesgos de manera proactiva y permite una actuación precoz (preventiva)²⁴; adicional a ello, ha sido usado en múltiples sectores productivos y entre éstos, en operativos²⁵, administrativos²⁶ y trabajadores de oficina²⁵⁻²⁸. Además, el Cuestionario Nórdico es auto administrado, por lo que puede ser un complemento al método RULA, los cuáles aplicados en conjunto permiten identificar los segmentos corporales críticos en cuanto a nivel de riesgo biomecánico y DME referidos, para así tomar medidas preventivas.

Por lo tanto, se formuló la siguiente pregunta usando la metodología PICO (participantes del interés, la intervención, el control y el resultado primario de interés): ¿Cuál es la información disponible en bases de datos sobre la evaluación de riesgo ergonómico (método RULA) y la percepción de desórdenes musculoesqueléticos (DME) con el Cuestionario Nórdico en trabajadores de diversos sectores económicos, periodo 2014-2015? Para resolver dicha incógnita, se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo la declaración “PRISMA”²⁹.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Una búsqueda sistemática de la literatura³⁰⁻³² dirigida por las preguntas PICO fue utilizada para identificar artículos sobre el uso del método RULA y Cuestionario Nórdico en trabajadores de diversos sectores productivos. A partir de esta pregunta se realizó una búsqueda de datos en bases de datos como Science direct, Scopus, Pubmed, Springer link, Embase y Ebsco con la combinación de los siguientes términos MeSH de búsqueda: “workers” OR “employment” OR “employed” AND “Nordic/Kuorinka” AND “Rula”; también se realizaron las búsquedas con términos DeCS y términos del lenguaje libre (Tabla 1). La búsqueda se limitó a estudios publicados de enero de 2004 a diciembre de 2015, a fin de recolectar evidencia científica reciente acerca de la valoración del riesgo ergonómico (biomecánico) y percepción de DME. La

búsqueda se realizó con la restricción del lenguaje en texto completo en inglés, español o portugués y el alcance fue ampliado según las listas de referencias de los artículos recuperados; los artículos originales fueron cribados manualmente por dos revisores independientes (AEDG) y (DCRR). Si el texto completo de un artículo no estaba disponible en línea para realizar el cribado se procedió a contactar el primer autor del artículo por correo electrónico (e-mail) solicitando una copia de su trabajo.

Selección de estudios

Los estudios relacionados con la asociación entre el nivel de riesgo ergonómico (carga estática) identificado con RULA y la sintomatología percibida por los trabajadores (Cuestionario Nórdico) se incluyeron si cumplían con las siguientes condiciones: 1) Cualquier estudio que describe la asociación entre nivel de riesgo biomecánico (carga postural estática) y sintomatología osteomuscular con los instrumentos seleccionados para esta revisión; 2) Tipo de publicación: Especializada en ergonomía, salud pública, ciencias médicas, odontología y aplicaciones científicas; 3) Población estudio: Personal que labora en diferentes sectores productivos; 4) Área geográfica: Mundial; 5) Artículos de revistas indexadas de las bases de datos seleccionadas; y 6) Artículos publicados en los cuales simultáneamente se utilizó las dos metodologías (Cuestionario Nórdico y método RULA) sin implementar métodos adicionales. Este último criterio se debe a la limitada concordancia entre estudios sobre asociación del riesgo biomecánico (método RULA) y percepción de DME (Cuestionario Nórdico) en trabajadores de diversos sectores económicos. Por tanto, el objetivo principal de este estudio fue identificar la información disponible en bases de datos sobre evaluación del riesgo biomecánico (RULA) y percepción de DME (Cuestionario Nórdico) en trabajadores de diversos sectores económicos, periodo 2004-2015.

El evento de interés del presente estudio fue revisar la literatura disponible acerca de evaluación del nivel de riesgo biomecánico y la asociación con la percepción de los DME. Particularmente, todos los estudios seleccionados debían contener como principal resultado la asociación antes descrita en cualquier nivel de actuación y reporte de sintomatología. En los estudios que cumplieron con los criterios de selección. La versión de los instrumentos utilizados según se expresa en su metodología fueron: método RULA de McAtamney, et al.³³ y para el Cuestionario Nórdico de Kuorinka, et al.²¹.

Tabla 1. Registro de revisión de datos.

Nombre de la base de datos	Science direct	Scopus	Pubmed	Springer link	Embase	Ebsco
Años consultados:	2004-2015					
Términos de búsqueda en todas las bases	<p>Término en lenguaje libre VDT y cuestionario nórdico y RULA; VDT y Kuorinka y RULA; Video terminales y cuestionario nórdico y RULA; Video terminales y Kuorinka y RULA; Trabajo Video terminales y cuestionario nórdico y RULA; Trabajo Video terminales y Kuorinka y RULA; Trabajadores de oficina y cuestionario nórdico y RULA; Trabajadores de oficina y Kuorinka y RULA; Trabajo de oficina y cuestionario nórdico y RULA; Trabajo de oficina y Kuorinka y RULA; Trabajadores Administrativos y Cuestionario nórdico y RULA; Trabajadores Administrativos y Kuorinka y RULA; Trabajo administrativo y Cuestionario nórdico y RULA; Trabajo administrativo y Kuorinka y RULA; Los trabajadores o empleo o empleado y Cuestionario Nordico y RULA.</p> <p>Término MeSH VDT and/or nordic questionnaire and RULA; VDT and/or Kuorinka and RULA; Video terminals and/or nordic questionnaire and RULA; Video terminals and/or Kuorinka and RULA; Video terminals job and/or nordic questionnaire and RULA; Video terminals job and/or Kuorinka and RULA; Office workers and/or nordic Questionnaire and RULA; Office workers and/or Kuorinka and RULA; Office job and/or nordic Questionnaire and RULA; Office job and/or Kuorinka and RULA; Administrative workers and/or nordic Questionnaire and RULA; Administrative workers and/or Kuorinka and RULA; Administrative job and/or nordic Questionnaire and RULA; Administrative job and/or Kuorinka and RULA; workers OR employment OR employed AND Nordic AND Rula.</p> <p>Término DeCS VDT y/o cuestionario nórdico y RULA; VDT y/o Kuorinka y RULA; Video terminales y/o cuestionario nórdico y RULA; Video terminales y/o Kuorinka y RULA; Trabajo Video terminales y/o cuestionario nórdico y RULA; Trabajo Video terminales y/o Kuorinka y RULA; Trabajadores de oficina y/o cuestionario nórdico y RULA; Trabajadores de oficina y/o Kuorinka y RULA; Trabajo de oficina y/o cuestionario nórdico y RULA; Trabajo de oficina y/o Kuorinka y RULA; Trabajadores Administrativos y/o Cuestionario nórdico y RULA; Trabajadores Administrativos y/o Kuorinka y RULA; Trabajo administrativo y/o Cuestionario nórdico y RULA; Trabajo administrativo y/o Kuorinka y RULA; Los trabajadores o empleo o empleado y Cuestionario Nordico y RULA.</p>					
RESULTADOS						
Idioma (s)						
Cualquier campo.	149	22	10	0	443	743
Materia (Major Topic)	45	12	10	0	20	56
Título	45	12	10	0	20	56
Seleccionados	1	6	0	0	1	5

Fuente: Elaboración propia.

Extracción de datos

Se extrajeron los siguientes datos de cada artículo: Autor, año de publicación, país, revista, factor de impacto e indicadores de resultado, sector productivo, el diseño del estudio, afiliación institucional, análisis estadístico utilizado, nivel de riesgo (RULA) y reporte de sintomatología. Los datos fueron registrados en dos bases de datos por dos revisores (AEDG y DCRR) de forma independiente y cualquier discrepancia entre estos dos investigadores (expertos en la materia) se resolvió mediante discusión con un tercer revisor (AIRB), quien también extrajo los datos y participó en la discusión, tomando hizo la decisión final.

Análisis de los datos

En la fase de análisis de datos se realizó: 1) Análisis bibliométrico con el propósito de brindar un panorama general y un conteo según el lugar de publicación, idioma y tipo de revista; 2) Clasificar el grado de riesgo biomecánico detectado bajo metodología RULA y morbilidad sentida (Cuestionario Nórdico) en trabajadores de diversos sectores económicos; 3) Revisar la asociación entre el nivel de riesgo biomecánico (carga postural estática) y la percepción de DME en trabajadores de diversos sectores económicos. Los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión son en su mayoría de corte trasversal (n=11;

85%), seguido de experimentales (n=1; 7.5%) y de casos y controles (n=1; 7.5%). Debido a la considerable heterogeneidad y diseño de los estudios encontrados en la búsqueda no fue posible llevar a cabo un meta-análisis para proporcionar un porcentaje global del nivel de riesgo ergonómico como predictor de DME.

RESULTADOS

En la búsqueda de los estudios elegibles, se introducen las palabras clave mencionadas en Pubmed, Science Direct, Scielo, Redalyc, Springer link, Ebrary, EBSCO,

Proquest, Scopus y se obtuvo un total de 145 estudios. Al aplicar los filtros de idioma y año de publicación, se obtuvieron 144 estudios para ser evaluados, con un total de 38 estudios que cumplieron con los criterios especificados en la sección de metodología tras ser evaluados en texto completo; de estos, 2 artículos fueron excluidos debido a la obtención del texto completo, 10 artículos no utilizaron las dos metodologías en conjunto, 13 documentos no se incluyeron puesto que aplicaron los dos instrumentos en cuestión en combinación con otros métodos (Diagrama 1).

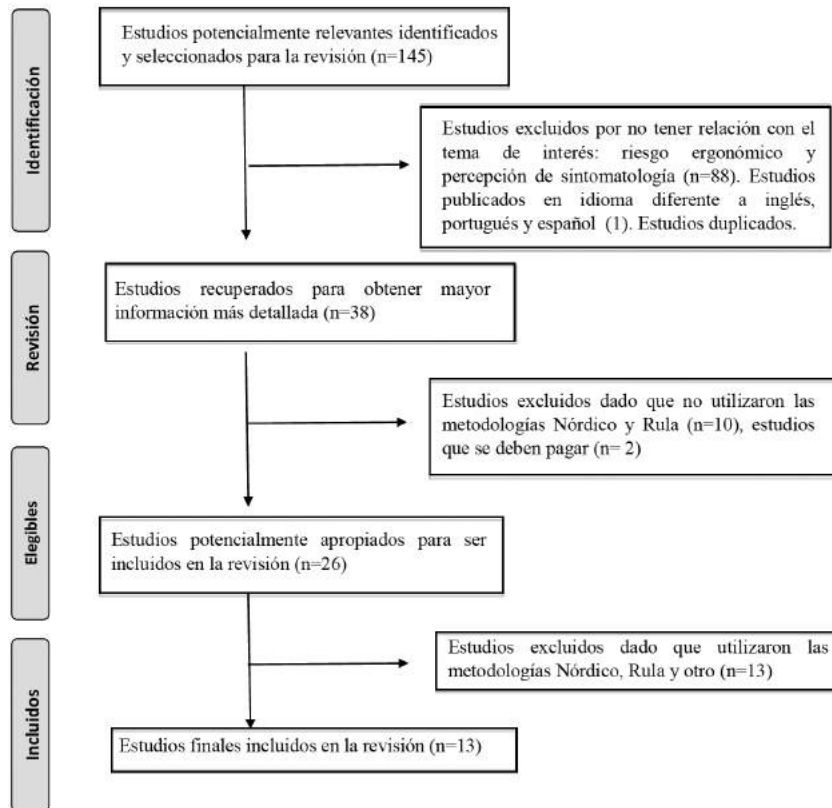


Diagrama 1. Diagrama de flujo del estudio - proceso de selección de los estudios.
Fuente: Elaboración propia.

Análisis bibliométrico

Se agruparon los resultados en cinco características de acuerdo a representatividad según sectores económicos: 1. Administrativos / video terminales (VDT) (n=3), 2. Operarios de empaque de alimentos (n=1), 3. Odontólogos (n=2), 4. Operarios de industria (n=5), 5. Farmacéutico (n=1). De los artículos encontrados, el 38,46% corresponden al año 2015 y 7.69% (n=1) para los años 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2010, 2013 y 2014 (Tabla 2). El rango de autores por publicación es de dos a seis, con un promedio de 3.6 autores por publicación;

se identificaron 30 autores de género masculino y 12 de femenino, lo que implica que aproximadamente por cada 1 mujeres hay 3 hombres que publicaron sobre la temática estudiada.

Según el lugar de publicación se identificaron 22 autores en Irán, 6 en Malasia, 8 en India y en menor número en Israel (2), México (2) y Colombia (2), quienes estaban adscritos a 32 instituciones y universidades lo que refleja el trabajo interinstitucional (Tabla 2). Dos trabajos cuentan con colaboración internacional: Amin, et al. (2009) establecida entre Malasia y Canadá, y

Dianat, et al. (2015) realizado en colaboración de Irán y Reino Unido. Todos los artículos cuentan con coautoría. En lo relacionado al idioma de publicación, la mayor parte de los artículos están publicados en idioma inglés (n=11, 84.6%) y el resto en español (n=15,4%). 12

artículos fueron publicados en su idioma oficial, 10 en inglés (India 2; Irán 6 y Malasia 2), 2 en español (México 1 y Colombia 1) y 1 artículo en inglés, siendo el idioma oficial persa. No se encontraron estudios en portugués (completos) **Figura 1**.



Figura 1. Número de estudios revisados por país.
Fuente: Elaboración propia.

Factor de impacto

La publicación de los artículos por tipo de revista es diversa. En medicina se identificaron cinco publicaciones, dos en salud pública, tres en ergonomía, una de aplicaciones científicas, una de investigación y una en odontología; según la clasificación del Factor de Impacto Scimago Journal & Country Rank, se identificaron cuatro revistas en Q2 (Journal of Mechanical Engineering and Sciences, Journal of Environmental and Public Health, International Journal of Industrial Ergonomics y Indian Journal of Community Medicine), tres en Q3 de psicología (International Journal of Occupational Safety and Ergonomics (JOSE), Indian Journal of Dental Research: Official Publication of the Indian Society for Dental Research, Pakistan Journal of Medical Sciences y Journal of Applied Science), 2 en Q4 de medicina (Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences y Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine) y una en Q1 en Ergonomía (Applied Ergonomics). Según Publindex la revista Investigaciones Andina Clasificó en A2 y es una revista no cuenta con factor de impacto.

Indicadores de desempeño

Se identificó que el trabajo de Shuvala, et al. (2005) tiene 60 citas identificadas en ISSI, seguidos por Choobineha, et al. (2004) con 53 citas, Choobineh, Tabatabaei & Cols (2007) con 41 citas; Pourmahabadian, et al.

(2008) con 12 citas; Pourmahabadian, et al. (2006) con 10 citas; Arenas, et al. (2013) con 8 citas; así como Dianat, et al. (2015), Golchha, et al. (2015) con cinco citas respectivamente; Rafie, et al. (2015) con dos citas; Anita, et al. (2014) con una cita. El resto de autores no son reconocidos en la base de ISSI.

Método y temas centrales de los estudios incluidos en la revisión

Los 13 estudios incluidos en la revisión variaron en términos de temas abordados, mientras los métodos y técnicas utilizadas se mantuvieron constantes; sin embargo, todos usaron una metodología cuantitativa. Las técnicas utilizadas en los estudios cuantitativos, diseño, muestra, población y análisis de resultados se describen en la **Tabla 2**. Tres estudios no describen el análisis estadístico y uno la selección de la muestra.

Análisis de resultados

Resultados trabajadores administrativos: Tras analizar los estudios, se encontró que para la metodología RULA en los trabajadores administrativos, la puntuación Global se clasificó en Nivel 4; por lo cual, en las estaciones de trabajo evaluadas se hizo necesaria profundizar en el estudio, así como realizar las adaptaciones según fuera el caso. De otro lado, al depurar la información por la sintomatología, se encontraron prevalencias altas según Shuval, et al.³⁴ y

Rodríguez, et al.²⁷ en cuello 46,9% y 47,6%, seguido por Hombro 27,1% y 47,6%, espalda baja 46,9%, espalda alta 42.7% y mano muñeca 32,1% **Tabla 3**.

Resultados trabajadores operativos: En lo referente a estudios que incluían trabajadores operativos se encontró en la puntuación de nivel de acción 4 (23%) arrojando cambios urgentes en la tarea. Con relación a la prevalencia de síntomas según Nawawi et al.³⁵, Golchha, et al.³⁶ y Ghosh et al.³⁷ se encontró en cuello desde 48,3% hasta 92,9%; espalda alta 7,7%-48,4% y espalda baja 65,9%-75%; hombro 10,6%-79,5%; mano muñeca 32,1%-45%; y piernas 59,3% (**Tabla 3**).

No obstante, un 46% de los estudios arrojaron nivel de actuación 3 para RULA, requiriéndose el rediseño de la tarea. Con relación a la prevalencia de síntomas, según Abd Rahman et al. (2014)³⁸ (38), Dianat, et al.³⁹, Choobineh et al. (2014)⁴⁰, Arenas-Ortiz & Cantú-Gómez (2015)⁴¹, Choobineh, et al.⁴² y Shuval, et al.³⁴, se encontró en cuello desde 32,2% hasta 64,7%; espalda alta 31%-66.7%; espalda baja 37.8%-66.7%;

hombro 27.8%-73%; mano muñeca 32,1%-65.5% (**Tabla 3**).

Con relación al nivel de actuación 2 para RULA (pueden requerirse cambios en la tarea, es conveniente profundizar en el estudio) y teniendo en cuenta la prevalencia de síntomas según Pourmahabadian, et al.⁴³, se encontró en espalda baja 54.8%, miembros inferiores o muslos 26.2% y espalda alta un 19%, en este último segmento en trabajadores de embalaje (**Tabla 3**).

Resultados estudios trabajadores administrativos-trabajadores operativos: En el estudio de casos (operativos) y control (administrativos), el 52% puntuaron en nivel 3 para RULA. Con relación a la prevalencia de síntomas según Pourmahabadian, et al., se encontró en el personal operativo de prensa mayor prevalencia de síntomas en espalda (60%), rodillas (40%), cuello (32%) y hombros (22%) frente a los trabajadores administrativos, en los cuales los segmentos con mayores prevalencias fueron: cuello (44%), rodillas (24%) y piernas (22%) (**Tabla 3**).

Tabla 2. Metodología utilizada en estudios seleccionados, 2004-2015.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	INSTRUMENTO	POBLACIÓN FUENTE Y PAÍS	MUESTRA	MUESTREO	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Anita et al (2014)	Corte transversal	Método Rula y Cuestionario Nórdico	MALASIA, trabajadores en una línea de ensamble de la industria automotriz	232	MAS	Estadística descriptiva para edad, género, estado civil, dominancia manual, nivel educativo, tipo de trabajo, estilos de vida, sintomatología y RULA; Chi cuadrado para edad, género, estado civil, dominancia manual, nivel educativo, tipo de trabajo vs sintomatología, RULA vs sintomatología; análisis de regresión logística edad, tipo de trabajo, nivel de riesgo RULA vs sintomatología.
Dianat et al (2015)	Estudio transversal, descriptivo-estudio analítico	Método Rula y Cuestionario Nórdico	5000 operarios, en 3 provincias del oeste de Irán (p. ej. Azerbaiyán Oriental, Kermanshah y Kurdistan)	251 operadores de máquinas de coser iraní. (151 hombres y 100 mujeres)	MMAS	Estadística descriptiva para género, edad, IMC, estado civil, nivel educativo, actividad física, consumo de cigarrillos, años de experiencia, horas de trabajo diario, horas de trabajo semanal, rapidez en el trabajo, nivel de satisfacción en el trabajo, uso de sillas ajustables, satisfacción entre las tareas que debe desarrollar, RULA); análisis de regresión logística múltiple de factores (género, edad, IMC, estado civil, nivel educativo, actividad física, consumo de cigarrillos, años de experiencia, horas de trabajo diario, horas de trabajo semanal, rapidez en el trabajo, nivel de satisfacción en el trabajo, uso de sillas ajustables, satisfacción entre las tareas que debe desarrollar, RULA) asociados con la sintomatología de cuello, hombro y mano/muñeca.
Nawawi, et al (2015)	Corte transversal	Método Rula y Cuestionario Nórdico.	Operadores de máquinas de coser de Costa Este, Costa oeste, así como el Norte y el sur de la península de Malasia	337 operadores de máquinas de coser hombres n=122, mujeres=215, edades entre 18-54 años de edad; la media de 30.74±8.44 salario (n=246) y destajo (n=91).	MAE.	Estadística descriptiva para tiempo de trabajo diario y semanal, años de experiencia laboral, descansos, sensación de agotamiento y presión, experiencia de la exposición física y forma de pagos de salarios; Chi-cuadrado para evaluar las asociaciones entre variables como el tipo de salario y factores de riesgo ergonómico; Física (tipos de salarios y factores de riesgo físico) y tipos de salarios y síntomas musculo esqueléticos); modelo de regresión logística entre tipos de salario y prevalencia de síntomas.
Choobineha et al (2004)	Estudio de Intervención	Método Rula y Cuestionario Nórdico	Irán	72 operarios de zurcido de alfombras distribuidos en 12 estaciones de trabajo	NE.	Estadísticos descriptivos para edad, años de experiencia, horas de trabajo semanal, sintomatología y RULA); Prueba de proporciones de una muestra entre las condiciones de trabajo (forma tradicional y una mesa) vs diferentes tipos de trabajos (hechura de alfombra, unión de alfombra, embalaje, anudado y tejido).

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	INSTRUMENTO	POBLACIÓN FUENTE Y PAÍS	MUESTRA	MUESTREO	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Golchha et al (2015).	Corte trasversal	Método Rula y Cuestionario Nórdico.	Odontólogos de Nueva Delhi, India	104 odontólogos, dentro de ellos 70 hombres y 34 mujeres de Nueva Delhi	MAS	Descriptivo para género, Rula y sintomatología; Chi Cuadrado de Pearson para género, RULA vs sintomatología.
Rodríguez & Dimaté (2015)	Corte trasversal	Método Rula y Cuestionario Nórdico.	Administrativos de una Universidad Bogotá, Colombia	96 trabajadores administrativos de la Universidad,	C.	Estadísticos Descriptivos para edad, peso, estatura, IMC, estado civil, ocupación, escolaridad, antecedentes familiares, pausas activas programadas, dominancia manual, sintomatología y RULA; Medidas de Riesgo (OR) (Woolf y Cornfield) entre edad, peso, estatura, IMC, estado civil, ocupación, escolaridad, antecedentes familiares, pausas activas programadas, dominancia manual, RULA vs sintomatología.
Pourmahabadian & Azam (2006)	Casos y control	Método Rula y Cuestionario Nórdico.	Industria de fabricación de automóviles en Teherán durante 2004-2005. 50 trabajadores de prensa y 50 administrativos.	Cincuenta trabajadores hombres de prensa (en flexión, impacto y tiendas prensa hidráulica) se inscribieron en el estudio como grupo de casos y 50 personal administrativo como grupo control en una industria de fabricación de automóviles en Teherán durante 2004-2005	C.	Estadística descriptiva para prevalencia de síntomas a 12 meses, RULA, tipo de trabajo; Pruebas de Fisher para sintomatología y RULA (Brazo, muñeca y grupo B); Chi Cuadrado para sintomatología y RULA (cuello y tronco).
Arenas-Ortiz & Cantú-Gómez (2013)	Corte trasversal	Método Rula y Cuestionario Nórdico.	México, Zapopan, Jalisco	90 los trabajadores de una planta de producción donde se elabora y empaqueta frijol para consumo instantáneo en Zapopan, Jalisco	C.	Estadística descriptiva para género, tipo de trabajo, RULA y sintomatología.
Pourmahaba et al (2008).	Corte trasversal	Método Rula y Cuestionario Nórdico.	Trabajadores de tres unidades farmacéuticas, productos de higiene y administrativos.	950 trabajadores, 66,7 hombres y 33,3 mujeres, en tres unidades farmacéuticas, productos de higiene y administrativos. En este estudio, 84 trabajadores masculinos y femeninos de las operaciones de embalaje (antibióticos, Tablet, ampolla, jarabe y povidona) fueron seleccionados aleatoriamente y participado.	MAS	Estadística descriptiva para género, tipo de trabajo, sintomatología y RULA; Chi Cuadrado de Pearson (1df) para género, puntuación RULA, tipo de trabajo vs sintomatología; prueba exacta de Fischer para género, puntuación RULA vs sintomatología; Pruebas de hipótesis (P ²) puntuación RULA vs sintomatología.
Choobineh et al (2007).	Corte trasversal	Método Rula y Cuestionario Nórdico.	Trabajadores de una empresa de comunicaciones en IRAN	85 trabajadores de la Línea de producción del circuito de televisión	MAS	Estadística descriptiva para edad, permanencia en el empleo, sintomatología y RULA; Test de Mann-Whitney para permanencia en el empleo, género, Nivel de riesgo RULA vs sintomatología.
Rafie et al (2015).	Corte trasversal	Método Rula y Cuestionario Nórdico.	Kerman	130, 84 hombres y 46 mujeres.	C.	Estadística descriptiva para sexo, IMC, edad, experiencia en años, horas de trabajo por semana, número de pacientes por semana, sintomatología y RULA; Chi Cuadrado para RULA vs tipos de trabajo y género, características de la ocupación vs síntomas; T Student para género vs RULA.

Percepción de desórdenes musculoesqueléticos y aplicación del método RULA en diferentes sectores productivos: una revisión sistemática de la literatura

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	INSTRUMENTO	POBLACIÓN FUENTE Y PAÍS	MUESTRA	MUESTREO	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Shuvala & Donchinb (2005).	Corte trasversal	Método Rula y Cuestionario Nórdico.	84 trabajadores de VDT; Israel	91 trabajadores de VDT	C.	Estadística Descriptiva para edad, genero, estado civil, número de hijos, uso de gafas, uso de Computador los fines de semana, Actividad Física, Modificación de Puesto de Trabajo, Características Ocupacionales (Descripción de Trabajo, Tiempo de trabajo diario, Tiempo de Trabajo Semanal, Tiempo de experiencia en la compañía, experiencia en Hi-Tech, tareas adicionales), sintomatología y RULA; Regresión logística y ANOVA para las variables anteriores;
Ghosh et al (2010).	Corte trasversal	Método Rula y Cuestionario Nórdico.	Davangere distrito de Karnataka.	120 hombres orfebres informales.	MAS	Análisis Descriptivo para sintomatología y Método RULA.

C: conveniencia. NE: no Especifico. MAE: Muestreo Aleatoria Estratificado. MAS: Muestreo aleatorio simple. MMAS=multinivel muestreo aleatorio simple.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Estudios sobre la percepción de DME y método rula medidas tomadas.

#	AUTOR	NIVEL DE RIESGO RULA	REPORTE DE SINTOMATOLOGÍA KUORINKA	Variable	Segmento	χ^2	Fisher χ^2 Test Exact	P	P2	P E-Value	OR	IC – 95%	Nivel de evidencia Sackett y OCEBM		
1	Anita et al (2014)	La Metodología RULA fue aplicada para la evaluar la peor postura, se encontró en los niveles de riesgo: Bajo e Intermedio + síntomas 26 (42,6%) - síntomas 35 (57,3%) Alto + síntomas 87 (87,0%) - síntomas 13 (13,0%) muy alta + síntomas 69 (97,2%) - síntomas 2 (2,8%)	La prevalencia de MSD 78,2%, espalda baja 118 (50,9%), seguido por el hombro 88 (37,9%), la muñeca / mano 79 (34,1%), el cuello 77 (32,2%), espalda alta 72 (31%), la rodilla 59 (25,4%), el tobillo / pies 56 (24,1%), cadera / muslo 38 (16,4%) y el codo 21 (9,1%).	> 25 años	Probabilidad DME	-	-	-	-	-	-	2,25	1,14-4,46	C4	
				Antigüedad > 3 años	Probabilidad DME	-	-	-	-	-	-	-	2,44		1,04-5,63
				RULA 4 y3 (riesgo muy alto e intermedio)	Probabilidad DME	-	-	-	-	-	-	-	69,38		14,51-331,73
				RULA 4 y <3 (riesgo muy alto y bajo).	Probabilidad DME	-	-	-	-	-	-	-	12,42		5,21-29,58
				RULA	Sintomatología	65,37	d.f. =2	-	-	0,001	-	-	-		-
2	Diamat et al (2015)	Se encontraron significancias estadísticas al hacer el cruce entre el nivel de riesgo RULA, variables sociodemográficas como género, edad, antigüedad, etc.; así mismo al hacer el cruce entre RULA y sintomatología.	Al hacer los descriptivos se encontró que: Espalda Alta n= 148 (58.9%), Cuello n= 136 (54.1%), Mano muñeca n= 101 (40.2%), la espalda baja (37,8%) y los hombros (27,8%). Dolor hombros Vs prevalencia en todas edades (>18 años) (n=70) 27,8 % Dolor mano muñeca Vs prevalencia en todas edades (>18 años) (n=101) 27,8 % Dolor rodillas Vs prevalencia en todas edades (>18 años) (n= 51) 20.3%; Síntomas en cuello y severidad calificado de 0-5 3.3 (0.93). Síntomas en espalda baja y severidad calificado de 0-5 3.8 (0.92). Síntomas en rodillas y severidad calificado de 0-5 2.6 (0.89).	Género Hombre	Mano Muñeca U	-	-	0.004	-	-	-	0.63	0.38-0.95	C3	
					Espalda Alta U	-	-	0.001	-	-	-	-	11.4		5.75-20.5
					Espalda Alta M	-	-	0.001	-	-	-	-	10.9		5.1-18.2
					Cuello U	-	-	0.044	-	-	-	-	1.03		1.01-1.06
					Hombro U	-	-	0.001	-	-	-	-	1.04		1.01-1.07
					Espalda Alta U	-	-	0.001	-	-	-	-	0.88		0.82-0.94
					Cuello U	-	-	0.035	-	-	-	-	1.93		1.04-3.58
					Hombro U	-	-	0.002	-	-	-	-	0.24		0.09-0.58
					Espalda Alta U	-	-	0.001	-	-	-	-	0.08		0.03-0.20
					Mano Muñeca U	-	-	0.001	-	-	-	-	0.29		0.15-0.55
	Mano Muñeca M	-	-	0.001	-	-	-	-	0.3	0.15-0.60					
	Cigarrillo	-	-	0.001	-	-	-	-	6.06	2.93-12.5					

# AUTOR	NIVEL DE RIESGO RULA	REPORTE DE SINTOMATOLOGÍA KUORINKA	Variable	Segmento	χ^2	Fisher χ^2 Test Exact	P	P2	P E-Value	OR	IC – 95%	Nivel de evidencia Sackett y OCEBM
2 Dianat et al (2015)	Se encontraron significancias estadísticas al hacer el cruce entre el nivel de riesgo RULA, variables sociodemográficas como género, edad, antigüedad, etc.; así mismo al hacer el cruce entre RULA y sintomatología.	Al hacer los descriptivos se encontró que: Espalda Alta n= 148 (58.9%), Cuello n= 136 (54.1%), Mano muñeca n= 101 (40.2%), la espalda baja (37,8%) y los hombros (27,8%). Dolor hombros Vs prevalencia en todas edades (>18 años) (n=70) 27,8 % Dolor mano muñeca Vs prevalencia en todas edades (>18 años) (n=101) 27,8 % Dolor rodillas Vs prevalencia en todas edades (>18 años) (n= 51) 20.3%; Síntomas en cuello y severidad calificado de 0-5 3.3 (0.93). Síntomas en espalda baja y severidad calificado de 0-5 3.8 (0.92). Síntomas en rodillas y severidad calificado de 0-5 2.6 (0.89).	# años trabajados como operador	Cuello U	-	-	0.037	-	-	1.03	1.01-1.07	C3
				Cuello M	-	-	0.021	-	-	1.04	1.01-1.08	
				Hombro U	-	-	0.001	-	-	1.07	1.04-1.11	
				Hombro M	-	-	0.001	-	-	1.06	1.03-1.10	
				Espalda Alta U	-	-	0.001	-	-	1.08	1.04-1.11	
				Hombro U	-	-	0.001	-	-	1.63	1.25-2.13	
				Espalda Alta U	-	-	0.001	-	-	2.93	2.19-3.93	
			Horas diarias de Trabajo	Espalda Alta M	-	-	0.002	-	-	1.17	1.21-2.43	
				Espalda Baja U	-	-	0.019	-	-	1.06	1.03-1.12	
				Espalda Baja M	-	-	0.028	-	-	1.04	1.01-1.09	
			Trabajo muy pesado si	Espalda Alta U	-	-	0.019	-	-	2.45	1.16-5.17	
			Satisfacción del trabajo bajo moderado	Hombro U	-	-	0.003	-	-	0.42	0.24-0.75	
				Espalda alta U	-	-	0.001	-	-	0.27	0.16-0.47	
			Duración del Trabajo continuo sin Break 1-2 horas	Hombro U	-	-	0.044	-	-	3.02	1.07-6.71	
				Hombro M	-	-	0.032	-	-	3.07	1.10-8.58	
			Sentir Presión por el Trabajo	Espalda Alta U	-	-	0.003	-	-	2.35	1.78-3.23	
				Espalda Alta M	-	-	0.006	-	-	1.89	1.55-2.99	
			Satisfacción Con el diseño de la máquina de coser Bajo Moderado	Hombro U	-	-	0.004	-	-	2.52	1.34-4.72	
				Espalda Alta U	-	-	0.001	-	-	5.23	2.67-9.12	
				Espalda Alta U	-	-	0.006	-	-	3.59	1.44-8.95	
				Cuello U	-	-	0.040	-	-	1.81	1.02-3.21	
				Cuello M	-	-	0.019	-	-	1.92	1.21-3.84	
			RULA puntaje alto Grupo A >= 5	Hombro U	-	-	0.001	-	-	5.23	2.07-9.22	
				Hombro M	-	-	0.001	-	-	4.13	2.03-8.39	
				Espalda Alta U	-	-	0.001	-	-	4.83	1.84-8.42	
			RULA puntaje alto Grupo B >= 5	Espalda Alta U	-	-	0.036	-	-	1.25	1.07-1.41	
	Espalda Alta U	-	-	0.035	-	-	1.26	1.09-1.20				
RULA Puntaje Final >= 5	Espalda Alta M	-	-	0.032	-	-	1.29	1.12-1.27				
	Espalda Baja U	-	-	0.002	-	-	1.67	1.18-2.41				
	Espalda Baja M	-	-	0.004	-	-	1.56	1.14-2.50				

Percepción de desórdenes musculoesqueléticos y aplicación del método RULA en diferentes sectores productivos: una revisión sistemática de la literatura

#	AUTOR	NIVEL DE RIESGO RULA	REPORTE DE SINTOMATOLOGÍA KUORINKA	Variable	Segmento	χ^2	Fisher χ^2 Test Exact	P	P2	P E-Value	OR	IC – 95%	Nivel de evidencia Sackett y OCEBM		
3	Nawawi, et al (2015).	Para pago por planta Nivel de Riesgo RULA puntuación siete, nivel de riesgo 4: n= 148 (60.16%), Para pago al destajo Nivel de Riesgo RULA puntuación siete, nivel de riesgo 4: n= 66 (72.53%),	Método de Pago vs. Reporte de sintomatología en cuello fue 92.9%, hombros 79.5%, espalda baja 65.9%, piernas 59.3%, espalda alta 48.4%.	Tipo de Pago	Hombros	-	-	-	-	-	-	2.94	1.39-6.20	C4	
					Espalda baja	-	-	-	-	-	-	1.36	1.74-5.74		
					Antebrazo	-	-	-	-	-	-	2.55	1.56-5.15		
					Cadera	-	-	-	-	-	-	2.49	1.52-4.07		
					Piernas	-	-	-	-	-	-	2.97	1.72-5.15		
					Hombros	-	-	-	-	-	-	2.939	1.392-6.205		
					Espalda baja	-	-	-	-	-	-	3.157	1.738-5.734		
					Riesgo estimado	Antebrazo	-	-	-	-	-	-	2.545		1.555-4.167
					Cadera	-	-	-	-	-	-	-	2.486		1.520-4.065
Pierna	-	-	-	-	-	-	-	2.974	1.719-5.146						
4	Chooibneha et al (2004).	Al hacer el descriptivo entre nivel de riesgo en RULA puntuó en 3 para las estaciones de trabajo: los fabricantes de las alfombras, empaque, doble nudo y tejido	Luego de la intervención ergonómica en los puestos de trabajo el 78% de los trabajadores percibieron mejora en las condiciones, 75% reportó comodidad, el 57% de los trabajadores reporto que el trabajo en mesa es mejor que en condiciones tradicionales	-	Síntomas de las rodillas, la espalda y los hombros en los últimos 12 meses fueron significativamente más frecuentes en comparación con otras regiones del cuerpo	-	-	-	0.01	-	-	-	C4		
5	Golehha et al (2015).	En la puntuación RULA se encontró que en Nivel de riesgo 3 para espalda alta 19.2%, cuello 16.3%, hombros 10.6%, para nivel de actuación 4: espalda alta: 7.7%, cuello 4.8% y hombros 3.8% del total de los trabajadores	Dentro del documento no está claramente discriminados los descriptivos para NMQ.	Género	Cuello	4.573	-	0.05	-	-	-	-	-	C4	
					Hombros	1.879	-	0.05	-	-	-	-			
					Espalda Alta	1.275	-	0.05	-	-	-	-			
					Espalda Baja	0.267	-	0.05	-	-	-	-			
6	Rodriguez & Dimaté (2015)	grupo A, más de la mitad (55%) de ellos obtuvieron una calificación media alta (5 de 9); en el grupo B, el 27% calificación baja (3 de 9); en el grupo C, 41% obtuvieron una puntuación media baja (5 de 12); grupo D, el 32% obtuvieron una puntuación máxima (7/7)	La sintomatología para los últimos siete días fue: cuello 46.9%, espalda Baja 46.9%, espalda alta 42.7%, hombro derecho 27.1%, la molestia en los últimos seis meses fue: cuello 52.1%, espalda baja 50%, espalda alta 44.8%, Hombro derecho 25%.	Sobrepeso	Rodilla derecha	-	-	-	-	-	2.921	1.020-8.362	C4		

#	AUTOR	NIVEL DE RIESGO RULA	REPORTE DE SINTOMATOLOGÍA KUORINKA	Variable	Segmento	χ^2	Fisher χ^2 Test Exact	P	P2	P E-Value	OR	IC – 95%	Nivel de evidencia Sackett y OCEBM
7	Pourmahabadian & Azam (2006)	En el nivel de riesgo para RULA: nivel 2 y 4 con el 24% respectivamente y nivel 3 con el 52%	La prevalencia de dolor de espalda baja 60%, hombro 16% y el dolor de espalda 18%. En otros segmentos corporales como los muslos y las piernas, las muñecas y el cuello que varía entre el 22% -44%. Con relación a sintomatología vs ponderación RULA para Grupo A: los dobladores: 12%, los neumáticos: 16%, sección hidráulicos: 34%. Con relación a grupo B: los dobladores: 10%, los neumáticos: 16%, sección hidráulicos: 48%.	RULA cuello	NMQ	6.41	-	-	-	0.011	-	-	C3
				RULA tronco	NMQ	4.94	-	-	-	0.026	-	-	
				-	Brazo	-	0.009	<0,05	-	-	-	-	
				-	Muñeca	-	0.442	<0,05	-	-	-	-	
8	Arenas-Ortiz & Cantú-Gómez (2013)	Para Nivel de Riesgo RULA la muestra puntuó Nivel de riesgo 3 73% y riesgo 4 27%	El 67.8% de la población refirieron algún tipo de sintomatología; mano-muñeca derecha (65.5%, 40 de 61 casos), espalda (62.2%, 38 de 61 casos) y mano-muñeca izquierda (44.2%, 27 de 61 casos).	-	-	-	-	-	-	-	-	-	C4
				Trabajos para todas las regiones del cuerpo	Dolor todos los segmentos excepto codos y Tobillo	-	-	0.05	-	-	-	-	-
9	Pourmahaba et al (2008).	El nivel de acción para las áreas de Tabletas, antibióticos, Jarabes, Ampolletas, Povidonas fue nivel 2	El segmento corporal con mayor reporte de sintomatología es espalda con 54.8%, el segmento con menor reporte en muslos con 26.2%. El envasado en forma de tabletas, la tasa de prevalencia de la parte superior de la espalda es mayor (19%) que el resto de las operaciones de embalaje	Segmentos Corporales Vs. Reporte de Dolor en Diferentes puestos de trabajo	Cuello	0.001	-	-	18.55 (4df)	-	-	-	C3
					Hombros	0.001	-	-	18.66 (4df)	-	-	-	
					Mano Muñeca	0.000	-	-	21.92 (4df)	-	-	-	
					Espalda Alta	0.000	-	-	24.67 (4df)	-	-	-	
					Espalda Baja	0.008	-	-	13.90 (4df)	-	-	-	
					Muslos	0.045	-	-	9.75 (4df)	-	-	-	
					Rodillas	0.012	-	-	12.88 (4df)	-	-	-	
					Piernas	0.009	-	-	13.42 (4df)	-	-	-	
					Cuello	0.002	0.003	-	9.80 (1df)	-	-	-	
					Hombros	0.004	0.007	-	8.34 (1df)	-	-	-	
Sexo Vs Reporte de dolor Embalaje	Codo	0.01	0.01	-	6.55 (1df)	-	-	-					
	Muslos	0.02	0.02	-	5.25 (1df)	-	-	-					
	Piernas	0.001	0.002	-	10.70 (1df)	-	-	-					

Percepción de desórdenes musculoesqueléticos y aplicación del método RULA en diferentes sectores productivos: una revisión sistemática de la literatura

#	AUTOR	NIVEL DE RIESGO RULA	REPORTE DE SINTOMATOLOGÍA KUORINKA	Variable	Segmento	χ^2	Fisher χ^2 Test Exact	P	P2	P E-Value	OR	IC – 95%	Nivel de evidencia Sackett y OCEBM
9	Pourmahaba et al (2008).	El nivel de acción para las áreas de Tabletas, antibióticos, Jarabes, Ampolletas, Povidonas fue nivel 2	El segmento corporal con mayor reporte de sintomatología es espalda con 54.8%, el segmento con menor reporte en muslos con 26.2%. El envasado en forma de tabletas, la tasa de prevalencia de la parte superior de la espalda es mayor (19%) que el resto de las operaciones de embalaje	RULA Nivel de Riesgo ≥ 1 vs Dolor	Cuello	-	-	0.001	3.69 (1df)	-	-	-	C3
					Antebrazo	-	-	0.000	13.38 (1df)	-	-	-	
					Grupo A	-	-	0.001	10.86 (1df)	-	-	-	
10	Choobineh et al (2007)	Para RULA el 75.2% puntuó en nivel 3, el 12.9% puntuó 2 y el 11.7% restante puntuó en Nivel de Riesgo 2	Para NMQ: hombros (73%), las rodillas (67,1%), baja de la espalda (66,7%), superior de la espalda (66,7%), las muñecas / manos (64,7%) y el cuello (64,7).	Nivel de riesgo RULA	Espalda Baja	-	-	-	-	0.037	-	-	C4
11	Rafie et al (2015)	El 57% de la n puntuó en nivel de riesgo 3, el 24.8% riesgo 4 y el 18.2% restante Nivel de actuación 2.	NMQ: la sintomatología durante los últimos doce meses en la muestra fue: cuello 55.9%, hombros 43.8%, cintura 34.5%, muñeca 34.5% región lumbar 32.5%	Cruce Rula Reporte de Dolor NMQ	Cuello	-	-	0.017	-	-	-	-	
					Hombros	-	-	0.027	-	-	-	-	
				Prevalencia de Dolor Musculo esquelético y características personales	Número de pacientes por semana	0.02	-	-	-	-	-	-	C3
				Trabajo en horas por semana	Reporte síntomas	0.007	-	-	-	-	-	-	
				Género Femenino		-	-	0.003	-	-	-	-	
12	Shuvata & Donchinb (2005).	Se encontraron asociaciones entre el cuello y el hombro síntomas (o ¼ de 4,5; IC del 95%: 1,4 a 14,6), y de la mano/ muñeca y dedos síntomas (o 1/4 5.0; IC 95% 1.1-22.9)	La mayor tasa de prevalencia de dolor musculo esquelético o incomodidad fue en el cuello/hombros: 47,6% informó de tener un problema en el último año y el 15,5% en la última semana. La prevalencia de UEMSD en mano/muñeca/dedo región fue del 32,1% en el último año, frente al 4,8% en la última semana.	Experiencia en la Compañía entre 1-24 meses	Prevalencia de Sintomatología Hombro y Cuello U	-	-	-	-	0.044	-	-	
				Experiencia en Hi- Tech	Prevalencia de Síntomas Mano Muñeca U	-	-	-	-	0.022	-	-	
				Estado Civil		-	-	-	-	-	5.24	1.18-19,84	
				Experiencia en meses en la Compañía >25 m.	Síntomas Hombro Cuello un Año	-	-	-	-	-	5.41	1.46-19.95	C3
				Experiencia en meses en la Compañía <24 m.		-	-	-	-	-	5.16	1.15-23.07	
				Tiempo de Trabajo Diario horas 10.1-12h/d	Síntomas Hombro Cuello siete Dias	-	-	-	-	-	3.91	1.04-14.59	
				No Confort de Trabajo		-	-	-	-	-	6.38	1.54-26.47	

#	AUTOR	NIVEL DE RIESGO RULA	REPORTE DE SINTOMATOLOGÍA KUORINKA	Variable	Segmento	χ^2	Fisher χ^2 Test Exact	P	P2	P E-Value	OR	IC – 95%	Nivel de evidencia Sackett y OCEBM
12	Shuvala & Donchimb (2005).	Se encontraron asociaciones entre el cuello y el hombro síntomas (o ¼ de 4,5; IC del 95%: 1,4 a 14,6), y de la mano/ muñeca y dedos síntomas (o 1/4 5,0; IC 95% 1.1-22.9)	La mayor tasa de prevalencia de dolor musculoesquelético o incomodidad fue en el cuello/hombros: 47,6% informó de tener un problema en el último año y el 15,5% en la última semana. La prevalencia de UEMSD en mano/muñeca/dedo región fue del 32,1% en el último año, frente al 4,8% en la última semana.	Tiempo de trabajo Diario VDT 7.1-9 h/d		-	-	-	-	-	4.39	1.27-15.17	C3
				Experiencia en Años en Hi Tech 2.1-4 Años	Síntomas Dedos Mano Muñeca un año	-	-	-	-	-	6.28	1.52-25.96	
				Experiencia en Años en Hi Tech 4.1-30 Años		-	-	-	-	-	4.85	1.20-19.50	
				RULA = 1 muñeca		-	-	-	-	-	3.18	1.14-8.85	
13	Ghosh et al (2010).	Grupo A (9); Grupo B (9) Grupo C (12); Grupo D, (7) Se encontraron asociaciones entre el cuello y el hombro síntomas (o ¼ de 4,5; IC del 95%: 1,4 a 14,6), y de la mano/ muñeca y dedos síntomas (o 1/4 5,0; IC 95% 1.1-22.9)	Dentro del documento no está claramente discriminados los descriptivos para NMQ. La mayor tasa de prevalencia de dolor musculoesquelético o incomodidad fue en el cuello/hombros: 47,6% informó de tener un problema en el último año y el 15,5% en la última semana. La prevalencia de UEMSD en mano/muñeca/dedo región fue del 32,1% en el último año, frente al 4,8% en la última semana.		Cuello (80%)	-	-	-	-	-	-	-	C4
				Sintomatología Cuestionario NMQ	Hombros (20%)	-	-	-	-	-	-	-	
					Muñeca (45%)	-	-	-	-	-	-	-	
					Espalda baja (75%)	-	-	-	-	-	-	-	

U: Univariado. M: Multivariado; NMQ: Cuestionario Nórdico
Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

Los Principales hallazgos de la presente revisión sugieren que existe asociación entre el nivel de riesgo medio y alto arrojado por el método RULA para reporte de sintomatología en los trabajadores de los sectores económicos incluidos. Asimismo, se registró que en los segmentos donde la puntuación RULA es alta para grupo A (brazos y antebrazos) y zonas corporales del grupo B (cuello y tronco), hubo mayor reporte de sintomatología en los trabajadores de diversos sectores económicos.

Grado de Riesgo Biomecánico con Método RULA en diversos sectores

Al clasificar el grado de riesgo Biomecánico (RULA), se encontró en los trabajadores (operadores de máquina de coser en Malasia) que en su mayoría puntuaron en nivel 3, hubo asociación entre presencia de factores de riesgo ergonómico y método de pago de salario (destajo)³⁵, resultados similares a los registrados en los operarios de una industria de alfombras en la primera

medición. Una vez se realizaron los ajustes sobre los puestos de trabajo la puntuación de RULA en dichas estaciones disminuyó a grado 2⁴⁰.

De igual forma, grados altos de puntuación en el método RULA fueron encontrados en trabajadores de empaque de alimentos, nivel 3 y 4⁴¹, similar a los hallazgos encontrados en la industria automotriz³⁸; lo anterior no difiere de los hallazgos en los operadores de máquina donde el nivel de riesgo fue alto (muñeca, cuello y tronco puntuaron 2 y 3) y puntuaciones globales de nivel 3 y 4; la media en la puntuación de Brazo y muñeca fue más alta en hombres (4.9) que en mujeres (4.5); sin embargo, la media para mujeres (4.1) en el Grupo B (cuello, tronco, piernas) fue más alta respecto a hombres (2.9). Además, se encontró una puntuación final media de 6,1 para mujeres y 5,4 para hombres³⁹.

En operarios de prensa hidráulica (prensa de flexión y prensa de impacto), la puntuación final fue 2 (52%), 3 y 4 (42%)⁴⁴, similar a lo obtenido en la industria farmacéutica con nivel 2 para todos los operadores de embalaje⁴³; esto difiere de los hallazgos en trabajadores

administrativos²⁷ y trabajadores de orfebrería en quienes el nivel de riesgo fue 4³⁷.

Los hallazgos son similares a los encontrados en una compañía de comunicaciones en donde la puntuación final fue nivel 3 y 4⁴², resultados similares a los obtenidos en trabajadores de una empresa de alta tecnología en quienes la puntuación media en muñeca fue 2.3, cuello 1.9 y la puntuación media final 4.5, lo cual indica que las posturas de los operarios en sus puestos de trabajo deben ser investigadas y modificadas. En el análisis de la variable sexo, las puntuaciones fueron similares en hombres y mujeres en brazo/muñeca³⁴, lo que se asemeja a lo encontrado en un grupo de odontólogos donde las puntuaciones fueron altas 3 (57%), muy altas 4 (24.8%) e intermedias 2 (18.2%)⁴⁵, posiblemente por las demandas motrices de las tareas que implican carga postural estática.

Asociaciones entre nivel de Riesgo Biomecánico y percepción de DME

Según Dianat, et al. (2015) (operarios de máquina), los hombres reportaron mayor sintomatología en espalda alta mientras que la frecuencia de síntomas en mano/muñeca fue mayor en mujeres; a su vez, se evidenció aumento de la sintomatología con la edad³⁹, resultados similares fueron encontrados por Pourmahabadian, et al. (2008) (industria farmacéutica) con una asociación significativa entre el sexo (femenino) y el dolor (trabajadores de embalaje) en cuello, hombros, codo, muslos, rodillas y piernas⁴³; lo anterior se contrapone a lo hallado por Shuval, et al. (empresa de alta tecnología), dado que la media del brazo/muñeca RULA fue idéntica en hombres y mujeres (4,0); sin embargo, la puntuación fue mayor para mujeres en cuello/tronco/piernas (4.7 y 4.2 respectivamente, $p=0,057$) y en la puntuación final en RULA (media de 4.7 y 4.4 respectivamente, $p=0,132$)³⁴. Lo antes descrito, posiblemente se deba al tamaño de la muestra y la representatividad en la misma.

En lo concerniente al Índice de Masa Corporal (IMC), según Rodríguez, et al. (administrativos de una universidad), se encontró diferencias estadísticamente significativas entre IMC y sintomatología en la rodilla izquierda²⁷, lo que es contrario a los hallazgos de Rafie, et al. (odontólogos)⁴⁵, posiblemente por diferencias en las variables sociodemográficas de edad y sexo, y en otras como actividad física.

En relación a las variables sociodemográficas, que son abordadas en todos los estudios revisados, escasa es la información que contiene asociaciones estadísticas.

No obstante, en el estudio realizado por Abd Rahman, et al. (Industria automotriz), se encontraron tres factores significativamente asociados con DME: edad, antigüedad y puntuaciones altas de RULA³⁸. Por otra parte, en el estudio de Nawawi, et al. (operarios de máquina de coser), se encontró que trabajar por destajo tiene asociación con la aparición de DME en hombro, espalda baja, antebrazo, cadera y pierna³⁵; asimismo, Rafie, et al. (odontólogos) observaron relaciones significativas entre DME y horas de trabajo diario y el número de pacientes⁴⁵.

Si bien, en los estudios incluidos en la presente revisión se hizo uso del método RULA y Cuestionario Nórdico, solo en el 46% de ellos se hallaron asociaciones estadísticamente significativas (pese a los diseños metodológicos). Lo anterior es el caso del estudio realizado en trabajadores de prensa hidráulica donde hubo asociación significativa entre RULA y el dolor en cuello, tronco, brazos y zonas corporales del grupo B⁴⁴, similar a lo encontrado en odontólogos, en quienes se identificaron asociaciones entre RULA y síntomas en cuello y hombros⁴⁵, y entre el nivel de riesgo y DME en espalda baja (compañía de comunicaciones)⁴²; aunado a lo anterior, en la industria farmacéutica se estableció asociación entre la puntuación 1 (RULA) por segmento y reporte de síntomas en cuello, antebrazo y grupo A, además de encontrarse relación estadística entre RULA (≥ 1) y molestia en cuello, antebrazo, muñeca/manos, y reportándose también asociación entre dolor y nivel de riesgo en las regiones del cuerpo, excepto para codos y tobillo⁴³.

Paralelamente, en la Industria automotriz se identificó asociación entre trabajadores calificados con nivel 3 y 4 (RULA) y DME³⁸, resultados relativamente altos en relación con otras industrias. Sin embargo, en el estudio de Nawawi, et al. al comparar la puntuación final de RULA con la aparición de DME en operadores de máquina, se encontró asociación estadísticamente significativa para hombro, espalda baja, antebrazo, cadera y pierna³⁵. Estos resultados, posiblemente están dados por los ciclos de trabajo y la repetitividad en las tareas en las líneas de trabajo analizadas para los dos sectores.

La revisión sugirió que el uso del método RULA y Cuestionario Nórdico pueden tener una relación y son susceptibles de ser usadas para la evaluación de los DME de origen laboral. La propuesta de enfoque integrador puede ayudar en el desarrollo de estrategias de intervención para los DME de origen laboral, en el que RULA puede utilizarse como una herramienta de tamizaje para riesgo postural siguiendo una breve

sesión de entrenamiento, independientemente de la experiencia del asesor en las evaluaciones de riesgo postural³⁶.

Las principales limitaciones de la presente revisión son la no inclusión de artículos publicados en otros idiomas diferentes al inglés, español y portugués, y el uso del material que se encontró de acceso libre y con el texto completo. Cabe mencionar que una de las limitantes que tiene el método RULA es que evalúa la peor postura registrada durante el trabajo habitual, por lo que no se tiene en cuenta la carga total durante los diferentes ciclos de las tareas. Otra de las limitantes en términos del análisis radicó en la poca homogeneidad en el análisis estadístico realizado en los estudios, debido al tamaño de la muestra, muestreo y otras variables, entre ellas, sociodemográficas y organizacionales.

CONCLUSIONES

La revisión sistemática muestra el limitado uso del método RULA para la detección del grado de riesgo biomecánico en conjunto con la aplicación del Cuestionario Nórdico (percepción de los DME) en diversos sectores económicos; sin embargo, los resultados sugieren que hay nivel de riesgo alto o muy alto identificado con RULA (grado 3 o 4) y presencia de DME en trabajadores de la industria automotriz, prensa hidráulica, odontólogos, administrativos, operarios de empaque de alimentos, máquina de coser, industria farmacéutica, alta tecnología e industria manufacturera (como orfebres y tejedores de alfombras), existiendo una situación de relativa desventaja para el género femenino.

Se encontraron prevalencias altas de DME en espalda alta (industria farmacéutica, empresa de alta tecnología, ensambladores de la industria automotriz y tejedores de alfombras), espalda baja (ensambladores de la industria automotriz, industria de comunicaciones y odontólogos), cuello, hombros, la región de mano/muñeca (operarios de máquina de coser, orfebres, operadores de máquinas, empresa de alta tecnología, administrativos de una universidad, industria de empaquetado de frijol y odontólogos) y rodilla, siendo el género femenino el que presenta mayor presencia de sintomatología.

Los trabajadores de la industria manufacturera muestran una percepción adversa de su salud influenciada por la presencia de posturas inadecuadas y carga estática elevada; asimismo, se puede sugerir asociación entre índice de masa corporal (administrativos), edad mayor a

25 años (industria automotriz), antigüedad en el trabajo (≥ 3 años) (industria automotriz), trabajo por destajo (operarios de máquina de coser), horas de trabajo diario ≥ 8 horas (odontólogos), número de pacientes atendidos (odontólogos) y sintomatología. Aunado a lo anterior, hubo asociación entre RULA (nivel 3 y 4) y dolor reportado en: cuello, tronco, brazos, antebrazos, zonas corporales del grupo B (trabajadores de prensa hidráulica, odontólogos e industria farmacéutica) y espalda baja (industria automotriz, compañía de comunicaciones y operadores de máquinas de coser). No obstante, debido al diseño metodológico de algunos estudios no es concluyente la relación entre el grado de riesgo biomecánico y la sintomatología.

Así pues, hay datos de calidad insuficiente para recomendar el uso frecuente del método RULA en combinación con el Cuestionario Nórdico de Kuorinka para la evaluación de tareas las cuales demanden carga combinado. A pesar de ello, estos dos métodos pueden ser buenos predictores de aparición de DME en presencia de carga estática. Según la presente esta revisión sistemática, la aplicabilidad de los dos instrumentos se encuentra limitada debido al sesgo de publicación y las limitaciones del diseño de estudio de los documentos individuales hallados; por lo anterior, se recomienda desarrollar estudios de mayor grado de evidencia para poder establecer la efectividad de los métodos aplicados en conjunto.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran ningún conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue apoyada por la Maestría en Salud Pública de la Fundación Universitaria del Área Andina y la Universidad Nacional de Colombia (Bases de datos).

REFERENCIAS

1. Kanchanomai S, Janwantanakul P, Pensri P, Jiamjarasrangi W. Prevalence of and factors associated with musculoskeletal symptoms in the spine attributed to computer use in undergraduate students. *Work*. 2012; 43(4): 497-506. DOI: 10.3233/WOR-2012-1387.
2. Ministerio de la Protección Social. Guías de Atención Basadas en la Evidencia (Gatiso) Desórdenes Musculo Esqueléticos DME Relacionados con los movimientos repetitivos de Miembros Superiores. Documento Técnico. Bogotá: Ministerio de la

- Protección Social; 2007. Report No.: 978-958-98067-4-6.
3. Organización Mundial de la Salud. Prevención de trastornos musculoesqueléticos en el lugar de trabajo. Serie protección de la salud trabajadores # 5. Documento Técnico. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2004. Report No.: ISBN:9243591002.
 4. Organización Mundial de la Salud. Crear Lugares de Trabajo Saludables y Equitativos para Hombres y mujeres. Documento. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2011. Report No.: ISBN: 9789243501734.
 5. Asensio-Cuesta , Sabina MJ, Bastante Ceca JAD. Evaluación ergonómica de puestos de trabajo. 1st ed. Madrid: Editorial Paraninfo; 2012.
 6. Díaz C, de Vicente A, Zimmermann M, Galiana L. El trastorno musculo-esquelético en el ámbito laboral en cifras. Documento técnico. Madrid: Ministerio de Empleo y Seguridad Social España; 2012. Report No.: NIPO272-13-027-7.
 7. Bhattacharya A. Costs of occupational musculoskeletal disorders (MSDs) in the United States. *Int J Ind Ergon*. 2014; 44(3): 448 - 454. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ergon.2014.01.008>.
 8. Bernard BP. Musculoskeletal disorders and workplace factors: a critical review of epidemiologic evidence for work-related musculoskeletal disorders of the neck, upper extremity, and low back. Documento. Cincinnati: U.S. Department of Health and Human Services; 1997. Report No.: Publicación 97B141.
 9. Health and Safety Executive. Health and safety statistics Annual Report for Great Britain. Informe Estadísticas. Health and Safety Executive; 2015.
 10. Doulliet P, Aptel M. Prevención de los Trastornos Musculo esqueléticos: hacia un planteamiento Global. *magazin*. 2001.
 11. Janwantanakul P, Pensri P, Jiamjarasranqsi W, Sinsongsook T. The relationship between upper extremity musculoskeletal symptoms attributed to work and risk factors in office workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010; 83(3): 273-281. DOI: 10.1007/s00420-009-0466-x.
 12. Riihimäki H, Viikari-Juntura E. Enciclopedia salud y seguridad en el trabajo Sociales MdTyA, editor. Madrid: Chantal Dufresne, BA; 1998.
 13. Cañas JJ, Waerns Y. Ergonomía cognitiva: aspectos psicológicos de la interacción de las personas con la tecnología de la información.: Ed. Medica Panamericana; 2001.
 14. Romero JCR. Métodos de evaluación de riesgos laborales Trabajo INdHySee, editor. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2004.
 15. Corlett EN, Madeley SJ, Manenica I. Posture targeting: a technique for recording working postures. *Ergonomics*. 1979; 22(3): 357-366. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00140137908924619>
 16. Mondelo PR, Torada EG, Bombardo PB. Fundamentos de Ergonomía; Universidad Politécnica de Catalunya. Universitat Politecnica de Catalunya ed. Catalunya: Mutua Universal; 2010.
 17. Universidad Politécnica de Valencia. Evaluación Postural Rápida EPR. 2006.
 18. Occhipinti E. OCRA: a concise index for the assessment of exposure to repetitive movements of the upper limbs. *Ergonomics*. 1998; 41(9): 1290-1311.
 19. Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE, Karasek A, Schluskel , Devereux B, et al. The relationship between 'job strain,' workplace diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. *JAMA*. 1992; 263(14): 1929-1935.
 20. McAtamney L, Corlett EN. RULA: a survey method for the investigation of work-related upper limb disorders. *Appl Ergon*. 1993; 24(2): 91-99.
 21. Kuorinka I, Jonsson B, Kilbom A, Vinterberg H, BieringSorensen F, Andersson G, et al. Standardised nordic questionnaires for the analysis of musculoskeletal symptoms. *Appl Ergon*. 1987; 18(3): 233-237. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0003-6870\(87\)90010-X](http://dx.doi.org/10.1016/0003-6870(87)90010-X).
 22. Kuorinka I, Forcier L. Work Related Musculoskeletal Disorders (WRMDs): A Reference Book for Prevention. Taylor & Francis. 1995.
 23. Dawson P, Steele J, Hodges PW, Stewart. Development and test-retest reliability of an extended version of the Nordic Musculoskeletal Questionnaire (NMQ-E): a screening instrument for musculoskeletal pain. *J Pain*. 2009; 10(5): 517-526. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.11.008.
 24. Crawford JO. The Nordic musculoskeletal questionnaire. *Occup Med*. 2007; 57(4): 300-301. DOI: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqm036>.
 25. Vernaza Rincón P, Sierra Torres C. Dolor Musculo esquelético y su asociación con factores de riesgo ergonómicos, en trabajadores administrativos. *Rev Sal Pública*. 2005; 7(3): 317-326.
 26. Cook C, Burgess-Limerick R, Chang S. The prevalence of neck and upper extremity musculoskeletal symptoms in computer mouse users. *Int J Ind Ergon*. 2000; 26(3): p. 347-356. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-8141\(00\)00010-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-8141(00)00010-X).
 27. Rodríguez-Romero D, Dimaté-García AE. Evaluación de riesgo biomecánico y percepción de desórdenes músculo esqueléticos en administrativos


- de una universidad Bogotá (Colombia). *Inv Andina*. 2015; 17(31): 1284-1299.
28. Mishra W, Amitabha D, Iqbal R, Gangopadhyay S, Chandra AM. An integrative approach for evaluating work related musculoskeletal disorders. *Work*. 2012; 43(4): 437-446. DOI: 10.3233/WOR-2012-1460.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009; 339: B2535. DOI: 10.1136/bmj.b2535.
30. Hernandez Sampieri R, CFCMdpBL. *Metodología de la Investigación*: McGrawHill; 2010.
31. Beltrán OA. Revisiones sistemáticas de la literatura. *Rincón Epidemiol*. 2005; 20(1): 60-69.
32. Ferreira González I, Urrutia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(8): 688-696. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2011.03.029>.
33. McAtamney L, Nigel CE. RULA: a survey method for the investigation of work-related upper limb disorders. *Appl Ergon*. 1993; 24(2): 91-99.
34. Shuval K, Donchin M. Prevalence of upper extremity musculoskeletal symptoms and ergonomic risk factors at a Hi-Tech company in Israel. *Rev Int Ergon Ind*. 2005; 35(6): 569-581. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ergon.2005.01.004>.
35. Nawawi R, Deros B, Daruis D, Ramli A, Zayn R, José L. Effects of payment method on work control, work risk and work-related musculoskeletal health among sewing machine operators. *Journal of Mechanical Engineering and Sciences*. 2015; 9: p. 1705-1713. DOI: 10.15282/jmes.9.2015.16.0164.
36. Golchha , Sharma , Wadhwa , Yadav , Paul. Ergonomic risk factors and their association with musculoskeletal disorders among Indian dentist: a preliminary study using Rapid Upper Limb Assessment. *Indian J Dent Res*. 2014; 25(6): 767-771.
37. Ghosh T, Das B, Gangopadhyay S. Work-related musculoskeletal disorder: an occupational disorder of the goldsmiths in India. *Ind J Community Med*. 2010; 35(2): 321-325. DOI: 10.4103/0970-0218.66890.
38. Abd Rahman A, Yazdani A, Kadir Shahar H, Adon MY. Association between awkward posture and musculoskeletal disorders (MSD) among assembly line workers in an automotive industry. *Malaysian J Med Health Sci*. 2014; 10(1): 22-28.
39. Dianat I, Kord M, Yahyazade P, Karimi MA, Stedmon AW. Association of individual and work-related risk factors with musculoskeletal symptoms among Iranian sewing machine operators. *Appl Ergon*. 2015; 51: 180-188. DOI: 10.1016/j.apergo.2015.04.017.
40. Choobineh , Tosian R, Alhamdi, Davarzanie. Ergonomic intervention in carpet mending operation. *Appl Ergon*. 2004; 35(5): 493-496.
41. Arenas-Ortiz L, Cantú-Gómez Ó. Factores de riesgo de trastornos músculo-esqueléticos crónicos laborales. *Med Int Méx*. 2013; 29(4): 370-379.
42. Choobineh A, Tabatabaei SH, Tozihian M, Ghadami F. Musculoskeletal problems among workers of an Iranian communication company. *Indian J Occup Environ Med*. 2007; 11(1): 32-36. DOI: 10.4103/0019-5278.32462.
43. Pourmahabadian M, Akhavan M, Azam K. Investigation of risk factors of work-related upper-limb musculoskeletal disorders in a pharmaceutical industry. *J Appl Sci*. 2008; 8(7): 1262-1267.
44. Pourmahabadian M, Azam K. Evaluation of risk factors associated with work-related musculoskeletal disorders of upper limbs extremity among press workers. *Pak J Med Sci*. 2006; 22(4): 379-384.
45. Forouzan R, Zamani Jam A, Shahravan A, Raoof M, Eskandarizadeh A. Prevalence of upper extremity musculoskeletal disorders in dentists: symptoms and risk factors. *J Environ Public health*. 2015; 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/517346>.

Diagnóstico de la dinámica cardiaca durante 16 horas desde los sistemas dinámicos aplicable en UCI

Diagnosis of cardiac dynamics for 16 hours from dynamical systems applicable to ICU

Javier O Rodríguez V^{1,2}, Signed E Prieto B^{1,2}, Sandra C Correa H^{1,2}, Henry Oliveros R^{2,3}, María Y Soracipa M^{1,2}, Alejandro Velasco R^{1,2}, Susana M Silva C^{1,2}, Jairo J Jattin R^{1,2}, Cesar Valdés C^{1,2}, Daniela Suarez G^{1,2}

Forma de citar: Rodríguez JO, Prieto SE, Correa SC, Oliveros H, Soracipa MY, Velasco A, et al. Diagnóstico de la dinámica cardiaca durante 16 horas desde los sistemas dinámicos aplicable en UCI. Rev Univ Ind Santander Salud. 2017; 49(1): 75-84.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017007> 

RESUMEN

Introducción: El comportamiento caótico de la dinámica cardiaca normal y aguda ha sido caracterizado en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos y la geometría fractal. **Objetivo:** Desarrollar una nueva metodología diagnóstica para la evaluación de la dinámica cardiaca en pacientes de UCI, durante 16 horas. **Metodología:** Este es un estudio en pacientes ingresados a Cuidados Intensivos posquirúrgicos (UCI) y sujetos sanos, tomando un total de 47 registros electrocardiográficos continuos y/o Holter, normales y con patología aguda, evaluados en 16 horas. Se desarrolló una inducción con dos dinámicas normales y tres de UCI; a partir de los valores máximos y mínimos de la frecuencia cardiaca/hora y total de latidos/hora, registrados durante 16 horas se construyeron atractores para evaluar sus espacios de ocupación y dimensión fractal, con el fin de establecer diferencias e igualdades respecto a estados normales y patológicos. Se realizaron medidas de sensibilidad y especificidad con las dinámicas restantes para comparar el diagnóstico matemático con el diagnóstico clínico. **Resultados:** Los espacios de ocupación de los atractores cardiacos diferencian dinámicas cardiacas normales de dinámicas con enfermedad crónica y aguda, detectando además dinámicas patológicas con valores superiores a los límites de normalidad, logrando valores de sensibilidad de 0,937 y especificidad del 1. **Conclusión:** se estableció una nueva metodología de evaluación de la dinámica cardiaca de utilidad para el seguimiento clínico en pacientes de UCI.

Palabras clave: fractales, matemática, dinámicas no lineales, Modelos Teóricos, Frecuencia cardíaca, Electrofisiología cardíaca

ABSTRACT

Introduction: The chaotic behavior of normal and acute cardiac dynamics has been characterized in the context of theory of dynamical systems and fractal geometry. **Objective:** to establish a new diagnostic method for assessing cardiac dynamics in ICU patients, for 16 hours. **Methodology:** This is a study in post-surgical patients admitted to

1. Clínica del Country.

2. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

3. Hospital Militar Central. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Javier Rodríguez Velásquez. Dirección: Cra. 79B N° 51-16 Sur. Int. 5. Apto. 102, Barrio Kennedy, Bogotá D.C., Colombia. Correo electrónico: grupoinight2025@yahoo.es. Teléfono: +7 31314057252

intensive care (ICU) and in healthy subjects, taking a total of 47 continuous electrocardiographic recordings and/or Holter, normal and acute pathology, evaluated in 16 hours. Induction with two normal and three UCI dynamics was developed; from the maximum and minimum values of the heart/time and total frequency of beats/minute for 16 hours recorded attractors they were constructed to assess their areas of occupation and fractal dimension, in order to establish differences and equalities regarding normal states and pathological. Sensitivity and specificity measurements were performed with the remaining dynamic to compare mathematical diagnosis with clinical diagnosis. **Results:** Space occupancy heart attractors differ dynamic normal cardiac dynamics with chronic and acute illness, in addition detecting dynamic pathological with above normal limits values, achieving sensitivity values of 0.937 and specificity of 1. **Conclusion:** a new methodology for evaluating cardiac dynamics useful for clinical monitoring in ICU patients was established.

Keywords: fractals, Mathematics, Nonlinear Dynamics, Models, Theoretical, Heart Rate, Cardiac Electrophysiology.

INTRODUCCIÓN

La teoría de los sistemas dinámicos, estudia el estado y evolución de los sistemas a partir de la construcción de trayectorias que pueden ser evaluadas geométricamente en un espacio denominado espacio de fase el cual genera figuras designadas como atractores. En el espacio de fase se pueden observar tres tipos de atractores, cuya información subyacente determina el carácter predecible o impredecible del sistema¹. Si se encuentran atractores que tienden a un punto o a un ciclo, son considerados predecibles, en cambio atractores con apariencia caótica o irregular son considerados impredecibles¹. La geometría fractal es un tipo de geometría mediante la cual se puede calcular el grado de irregularidad de un objeto. Existen diferentes métodos para el cálculo de la dimensión fractal, que varían de acuerdo con el tipo de objeto que se medirá. La irregularidad observada en los atractores caóticos, dentro de los cuales se encuentran los atractores de la dinámica cardíaca, puede ser medida mediante el método de Box-Counting²⁻⁴.

El Ministerio de Protección Social de Colombia reportó para el año 2011 una epidemia de Enfermedades Cardiovasculares (ECV), dentro de las cuales se destaca la isquémica cardíaca o infarto considerándolas responsables del mayor número de casos fatales. El número de muertes reportadas por causa de esta enfermedad fue de 29.000 personas, en promedio 80 personas al día⁵. Por tal razón se ha visto la necesidad de desarrollar nuevas investigaciones con las cuales se propongan soluciones a esta problemática, tanto respecto a su diagnóstico como a su seguimiento y tratamiento.

En la literatura médica se encuentran varios métodos o técnicas para el diagnóstico del estado cardíaco, entre los que se encuentran diversas formas de cálculo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, cuya validación de resultados está sujeta a técnicas estadísticas, evaluando de esta manera la variabilidad mediante promedios y

desviaciones estándar⁶. Se ha encontrado que mediante estos métodos se pueden establecer relaciones entre diferentes medidas y algunas alteraciones patológicas, sin embargo, no es posible prever qué pacientes presentarán muerte cardíaca súbita o infarto agudo de miocardio para cada caso específico.

Investigaciones desarrolladas en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos, hacen evidente que el sistema cardiovascular presenta un comportamiento no lineal⁷, es decir que se trata de un sistema que no obedece a un movimiento senoidal. Por ejemplo, Ritzenberg, et al.⁸ demostraron la no linealidad en el electrocardiograma. Mediante el análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) revelaron la no linealidad del ritmo cardíaco, presente en pacientes con alto riesgo de muerte cardíaca súbita. Incluso, se encontró una asociación entre la pérdida de la complejidad de la variabilidad fisiológica con la reducción de la dinámica del ritmo cardíaco antes de la muerte súbita y el envejecimiento⁹⁻¹¹. Así mismo, medidas fractales en pacientes con fracción de eyección menor al 35% después de infarto agudo de miocardio permitieron establecer predictores de mortalidad con mayor capacidad de discriminación que los logrados convencionalmente¹².

Recientemente se han desarrollado nuevas metodologías que permiten establecer diagnósticos de aplicabilidad clínica y evaluar estados adversos del paciente, facilitando de este modo la toma de decisiones para su correcto seguimiento. El establecimiento de rangos de valores numéricos que caracterizan qué tan alejada o cercana se encuentra la dinámica cardíaca a un estado agudo, permite discernir el nivel de gravedad de las alteraciones detectadas¹³⁻¹⁵. Por ejemplo, para la evaluación de la dinámica cardíaca en 21 horas se ha desarrollado una metodología diagnóstica a partir del método de Box Counting, basada en la superposición de rejillas cuadradas para el conteo de los cuadros ocupados por el atractor cardíaco; este procedimiento permite

tener una magnitud de las diferencias en el tamaño de los atractores, de acuerdo a si tienen más o menos cuadros ocupados, con lo cual fue posible establecer diferencias cuantitativas entre normalidad y enfermedad aguda¹⁶. La aplicabilidad y reproductibilidad de la metodología, ha sido confirmada mediante una prueba diagnóstica realizada en 150 registros Holter, hallando valores de sensibilidad y especificidad del 100%¹⁶ y un coeficiente Kappa de uno. Debido a la abstracción de factores causales, la metodología puede evaluar los valores de la Frecuencia cardíaca (FC) tanto de registros Holter como registros electrocardiográficos continuos, debido a que solo hace uso de los valores de la FC mínima y máxima cada hora, así como el número de latidos, para establecer un diagnóstico cuantitativo de aplicación clínica.

Recientemente a partir de esta metodología se realizó un trabajo del cual se hizo una presentación preliminar en el X Congreso de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, en el que se logró establecer la capacidad diagnóstica de la evaluación de la ocupación espacial del atractor tomando información de solamente 16 horas. Este nuevo método diagnóstico permitiría un seguimiento más efectivo de pacientes en la UCI, al disminuir costos y recursos a nivel clínico¹⁷.

OBJETIVO

El propósito de la presente investigación es confirmar los resultados anteriores, realizando un proceso inductivo y su posterior confirmación mediante un estudio ciego con un mayor número de pacientes, desarrollando de este modo un nuevo método diagnóstico a partir de la evaluación de la dinámica cardíaca en 16 horas.

METODOLOGÍA

Definiciones:

Espacio de fases: representación gráfica de la dinámica de un sistema en un espacio de dos o más dimensiones, a partir de la ubicación de pares ordenados de una variable dinámica en el tiempo, generando un atractor¹.

Dimensión fractal de Box-Counting: es una medida adimensional, calculada a partir de la siguiente fórmula¹⁸:

$$D = -\frac{\text{Log}N_1(2^{-(j+1)}) - \text{Log}N_2(2^{-j})}{\text{Log} 2^{j+1} - \text{Log} 2^j} = \text{Log}_2 \frac{N_1(2^{-(j+1)})}{N_2(2^{-j})} \quad (1)$$

Siendo: D : Dimensión fractal; N : Número de cuadros ocupado por el objeto; donde N_1 : número de cuadros

ocupados por el objeto en la rejilla de partición de $2^{-(j+1)}$ y N_2 : número correspondiente a la partición de 2^{-j} ; y j : Grado de partición de la cuadrícula.

Población

Se realizó un estudio que incluyó 15 dinámicas de sujetos normales provenientes de bases de datos de investigaciones previas del Grupo Insight, y 32 dinámicas con enfermedad aguda, procedentes de pacientes críticos que fueron ingresados a la UCI Postquirúrgica del Hospital Militar Central. La población fue escogida con base en una reinterpretación de la concepción normalidad-enfermedad de los sistemas dinámicos¹¹, y en la metodología desarrollada previamente¹⁶ en la que se logra diferenciar normalidad de enfermedad a partir del número de espacios ocupados del atractor de la dinámica cardíaca. También fue escogida porque puede representar y ser comparada con cualquier tipo de dinámica de acuerdo a sus características matemáticas. Por ser una metodología física y matemática está basada en un proceso inductivo en el que a partir de pocos casos se hallan los parámetros físico-matemáticos diferenciadores que posteriormente permitirán aplicar la metodología al resto de casos.

Los diagnósticos clínicos fueron establecidos de acuerdo con el criterio de un cardiólogo experto, siguiendo los parámetros clínicos convencionales. De estos sujetos, se tomaron dos normales y tres pacientes de UCI para el desarrollo de la inducción, mientras que la información clínica de los 42 Holter restantes fue enmascarada para realizar un estudio ciego de confirmación de la inducción.

Procedimiento

Inicialmente se desarrolló una inducción a partir de dos dinámicas normales y tres pacientes de UCI. Se realizó un registro de la dinámica cardíaca durante mínimo 16 horas mediante registro Holter en el caso de los sujetos normales, y registros electrocardiográficos continuos (monitores marca Dräger) en el caso de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Postquirúrgicos del Hospital Militar Central.

Para el desarrollo de la inducción matemática, se tomaron dos sujetos normales y tres pacientes de la UCI los cuales representaban un rango amplio de edades, de los 21 a los 91 años, así como un rango amplio de valores mínimos, máximos de latidos/hora, y del total de latidos de cada hora de la FC, también se escogieron por ser sujetos de importancia clínica ya sea esta por su condición clínica normal, crónica o aguda. A partir de estos casos se realizó la inducción matemática, para

lo cual se tomaron los valores de frecuencia cardiaca máxima y mínima cada hora, así como el total de latidos para cada hora, para cada sujeto. En el caso de los sujetos normales, los datos fueron tomados directamente de los reportes del Holter, mientras que para los pacientes de UCI, se sistematizaron los valores de la frecuencia cardiaca registrados minuto a minuto en los monitores Dräger, para luego hallar los valores máximos y mínimos de FC/hora y total de latidos de la FC para cada hora.

Seguidamente, estos valores fueron utilizados para generar una secuencia de frecuencias cardiacas para construir un mapa de retardo con base en la información sistematizada (ver definiciones). Para cada uno de los atractores se superpusieron dos rejillas de 5 y 10 lat/min, denominadas Kp y Kg respectivamente, realizando con cada una de ellas el conteo de espacios de ocupación y el cálculo de la dimensión fractal.

Finalmente se comparó el diagnóstico físico-matemático con el diagnóstico clínico convencional, comparando las variaciones en los espacios de ocupación de la FC respecto a rangos establecidos previamente para estados de normalidad, enfermedad crónica o aguda, de acuerdo con estudios previos, estableciendo el comportamiento matemático característico de cada estado desde esta metodología.

A continuación, se desenmascaró el diagnóstico clínico de cada uno de los registros Holter y/o electrocardiográficos continuos. Se tomaron las dinámicas con diagnóstico clínico de normal o con enfermedad aguda, y se analizaron mediante el mismo procedimiento que los registros de la inducción, determinando así su diagnóstico matemático. Posteriormente se calculó la sensibilidad y especificidad asumiendo como patrón de oro el diagnóstico clínico convencional para determinar los valores de sensibilidad, y especificidad, de manera que los verdaderos positivos (VP) están representados por el número de pacientes diagnosticados clínicamente y por medio del diagnóstico matemático con enfermedad aguda, mientras que los falsos positivos (FP) son el número de registros Holter y/o electrocardiográficos continuos que matemáticamente se comportan como estudios de enfermedad aguda y cuyo diagnóstico clínico es dentro de límites normales, falsos negativos (FN) corresponde al número de registros Holter y/o electrocardiográficos continuos cuyos valores matemáticos corresponden a normalidad pero cuyo diagnóstico clínico corresponde a pacientes con enfermedad aguda y finalmente verdaderos negativos (VN) corresponde al número de registros diagnosticados clínicamente como normales y cuyos valores matemáticos también corresponden a normalidad.

En este trabajo no se calculan intervalos de confianza, debido al tipo de diseño metodológico aplicado, que al estar sustentado en un razonamiento inductivo físico-matemático, busca establecer diferencias que deben confirmarse en cualquier caso particular. El cálculo de los valores de sensibilidad y especificidad se aplicó a todos los casos normales y con enfermedad aguda, excluyendo los casos con enfermedad crónica, debido a que la evaluación actual del Holter presenta falencias, lo que puede dar lugar a alteraciones subdiagnosticadas. En este orden de ideas, hemos tomado el diagnóstico convencional del Holter como Gold Standard para los casos normales y agudos, sin embargo, los casos crónicos requieren una validación con exámenes adicionales, lo que excede el objetivo de la presente investigación.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los valores calculados de 20 de las 47 dinámicas cardiacas evaluadas, 10 dinámicas cardiacas normales y 10 de la UCI. Se seleccionaron estos 20 pacientes de la totalidad, debido a que los valores de las dinámicas cardiacas restantes tienen valores similares o cercanos a los mostrados en la Tabla 1. Los datos sombreados en gris corresponden a las cinco dinámicas tomadas para la inducción matemática.

Los dos registros normales tomados para la inducción matemática presentaron valores de 76 y 116 para la rejilla kg y de 263 y 455 para la rejilla Kp, y dimensiones fractales de 1,79099148 y 1,97174174. Los registros provenientes de la UCI tomados para la inducción matemática presentaron valores de dimensión fractal entre 1,169925 y 1,86624861; los valores de ocupación en la rejilla Kg estuvieron entre 16 y 399 y en la rejilla Kp se encontraron entre 36 y 1439.

Las dimensiones fractales de los registros Holter evaluados en 21 horas con diagnóstico clínico normal variaron entre 1,66 y 1,94 mientras que para los registros provenientes de la UCI variaron entre 1,55 y 1,92. Los espacios ocupados por los atractores normales evaluados en 21 horas, al superponer la rejilla Kp oscilaron entre 254 y 448, para la rejilla Kg entre 73 y 119; para los pacientes de UCI la superposición de la rejilla Kp, oscilo entre 54 y 1456; y entre 16 y 390 para la rejilla Kg, Tabla 1.

En cuanto a los registros evaluados en 16 horas mediante la presente metodología, las dimensiones fractales de los 10 registros Holter con diagnóstico clínico normal se encontraron entre 1,69 y 1,97; y entre 1,1699 y 1,9509 los provenientes de la UCI.

Diagnóstico de la dinámica cardiaca durante 16 horas desde los sistemas dinámicos aplicable en UCI

El comportamiento de los atractores cardíacos de dos de los pacientes provenientes de la UCI se puede ver en las Figuras 1 y 2. El cálculo de los espacios ocupados por los atractores normales al superponer la rejilla Kp oscilaron entre 255 y 455, y para la rejilla Kg entre 69 y 116; para los casos de UCI la superposición de la rejilla Kp, osciló entre 36 y 1439, y para la rejilla Kg entre 16 y 399.

Tabla 1. Medidas de los espacios ocupados por los atractores al superponer las dos rejillas en los atractores evaluados durante 16 horas. Los 10 primeros corresponden a casos normales y los 10 últimos corresponden a dinámicas de pacientes en UCI. **Kp:** es la rejilla con cuadros pequeños. **Kg:** rejilla con cuadros grandes. **Df:** dimensión fractal.

No	Diagnóstico clínico	Diagnóstico matemático		
		Kg	Kp	Df
1	Estudio dentro de los límites normales	84	281	1,7421
2	Estudio dentro de los límites normales	93	301	1,6945
3	Estudio dentro de los límites normales	75	255	1,7655
4	Estudio dentro de los límites normales	106	354	1,7397
5	Estudio dentro de los límites normales	81	289	1,8351
6	Estudio dentro de los límites normales	88	338	1,9414
7	Estudio dentro de los límites normales	116	455	1,9717
8	Estudio dentro de los límites normales	85	312	1,8760
9	Estudio dentro de los límites normales	69	266	1,9468
10	Estudio dentro de los límites normales	76	263	1,7910
11	Sepsis tejidos blandos. enfermedad pulmonar crónica con exacerbación no especificada. Epoc. Trauma antebrazo derecho al caer sobre este con el peso del cuerpo, desde su nivel posterior a episodio de vértigo, se asocia HTA con controlada x falta de medicación, Insuficiencia respiratoria aguda	37	140	1,9198
12	hipoxemia Edema pulmonar Insuficiencia cardiaca congestiva descompensada. Paciente con Sepsis de Origen pulmonar. Paraclínicos: hemograma: leucos: 16600; gases arteriales: PM 7,29.	93	316	1,7646
13	Diagnóstico de neumonía severa asociada a los cuidados de la salud basal derecha más derrame pleural bilateral. Falla ventilatoria secundaria. Tep probabilidad alta wellsg. EPOC exagerado anthonisen. Falla cardiaca fevi no conocida. Día 1	399	1439	1,8506
14	Sepsis de Origen pulmonar. Paraclínicos: hemograma: leucos: 16600; gases arteriales: PM 7,29. Dx: neumonia severa asociada a los cuidados de la salud basal derecha + derrame pleural bilateral. Falla ventilatoria secundaria. Tep probabilidad alta wellsg. EPOC axagerado anthonisen. Falla cardiaca fevi no conocida. Día 2	359	1388	1,9510
15	Insuficiencia renal no especificada Otros signos y síntomas que involucran la función cognoscitiva y la conciencia y las no especificadas. Insuficiencia respiratoria aguda	16	36	1,1699
16	Enfermedad de vesícula, no especificada	194	711	1,8738
17	Enfermedad de vesícula, no especificada	217	837	1,9475
18	Hemorragia alveolar difusa, choque séptico, Neumonía en paciente inmunosuprimido, Pneumonitis pulmonar aguda-hipotemico, Doble lesión valvular mitral, insuficiencia aortica mínima, insuficiencia tricupidea severa, Lupus erimatososistemico, serosistis: derrame pericardio mínimo sin repercusión hemodinámica, hipertensión pulmonar severa tipo A. Antecedentes de hemorragia alveolar hace 4 años. Insuficiencia cardiaca congestiva Choque cardiogenetico,	27	85	1,6545
19	Falla cardiaca terminal fevi 15% Cardiomiopatía dilatada Trombofilia primaria Usuario de cardio resincronizador	48	175	1,8662
20	Fibrilación y aleteoauricular. Paciente con hipertensión arterial y antecedentes poco claros de arritmia cardiaca, dolor precordial opresivo constante. Intensidad 7/10 EVA irradiada región interescapular asociada a disnea, palpitaciones diaforesis, náuseas y emesis. Fue valorada en urgencias, gasto cardiaco, falla respiratoria realizada inrubación orotraqueal solicitando enzimas cardiacas con reporte de curva positiva inicia soporte vasoactivo para mantener adecuadas presiones de perfusión. Solicitan traslado a UCI para monitoreo y manejo hemodinámico.	32	100	1,6439

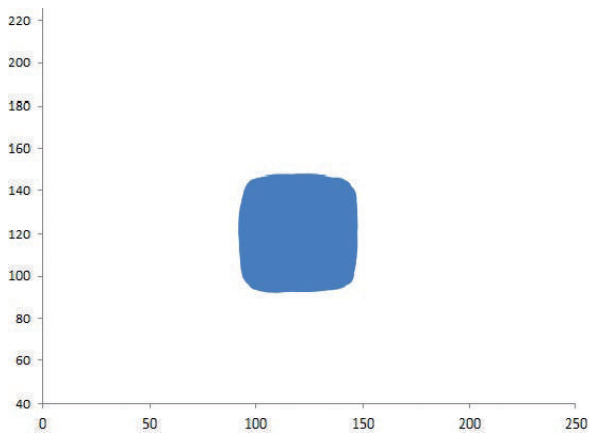


Figura 1. Atractor correspondiente a la dinámica del paciente No 11, con sepsis en tejidos blandos y enfermedad pulmonar crónica con exacerbación no especificada. Se puede observar una ocupación espacial de 140 en la rejilla Kp, menor al rango de normalidad.

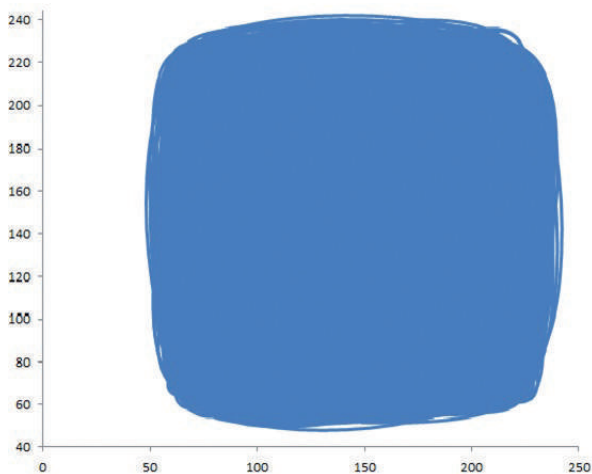


Figura 2. Atractor correspondiente a la dinámica del paciente No 13, con falla cardíaca, donde se evidencia una ocupación espacial superior a los valores normales, que corresponde a 1439 cuadros en la rejilla Kp.

Resultado de ayuda diagnóstica

Con base en los resultados hallados en la rejilla Kp, se estableció que la normalidad se encuentra entre 210 y 534. Valores entre 209 y 74 corresponden a enfermedad crónica (ver figura 1) y valores inferiores a 74 corresponden a enfermedad aguda. Además, se estableció otro rango asociado a enfermedad, correspondiente a valores iguales o mayores a 535.

De acuerdo con este diagnóstico físico-matemático, se encontró que dos dinámicas de pacientes de la UCI presentaron valores correspondientes a normalidad, mientras que 16 presentaron valores correspondientes a enfermedad crónica y cuatro enfermedad aguda.

Adicionalmente, se encontró que hubo 10 dinámicas que presentaron valores por encima del límite superior de normalidad.

Al evaluar las dinámicas normales y con enfermedad se encontraron valores de sensibilidad de 0,937 y especificidad del 1.

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que se establece una nueva metodología desarrollada en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos y la geometría fractal, para diagnosticar la dinámica cardíaca de sujetos normales y pacientes de la UCI durante 16 horas mediante los registros electrocardiográficos continuos y/o Holter, a partir de la cuantificación de los espacios de ocupación de atractores cardíacos a partir del método de Box Counting. Los resultados hallados muestran que es posible establecer diferencias específicas para la UCI, cuantitativas y reproducibles, entre dinámicas cardíacas normales, con enfermedad crónica y con enfermedad aguda, estableciendo además un rango de enfermedad caracterizado por valores superiores a los valores más altos de normalidad, evidenciando que la normalidad se ubica en un rango intermedio entre valores muy altos o muy bajos de estados patológicos. Se encontraron valores de sensibilidad de 0,937 y especificidad del 1, al diferenciar dinámicas normales y enfermas. Desde esta perspectiva, la metodología puede ser la base de futuros dispositivos que codifiquen la señal de la frecuencia cardíaca monitorizada en la UCI, optimizando el seguimiento continuo de la evolución del paciente.

Anteriormente se había establecido que a partir de los espacios de ocupación de los atractores cardíacos era posible establecer diferencias entre normalidad y enfermedad aguda, tanto en 21 horas¹⁶ como en 16¹⁷. Estos trabajos evidenciaron que era posible establecer un rango de normalidad entre valores de 200 a 478 en la rejilla kp, mientras que la enfermedad aguda se encontraba por debajo de 74, y la enfermedad crónica solía presentar valores entre 74 y 200. Por otro lado, los trabajos desarrollados por Goldberger, et al.¹¹, contradijeron las nociones del principio de homeostasis, al revelar que el sistema cardíaco enfermo, se asocia a comportamientos altamente regulares o irregulares, mientras que la normalidad se establece como un comportamiento intermedio entre dichos extremos. Los resultados del análisis de las dinámicas de los pacientes de la UCI indican que se pueden presentar valores físico-matemáticos tanto de normalidad, como de enfermedad crónica o enfermedad aguda. Sin embargo, solamente dos

pacientes presentaron valores asociados a normalidad. Por otro lado, las dinámicas con valores superiores a los valores de normalidad pueden asociarse a casos con intervenciones terapéuticas como inotrópicos, que aceleran el ritmo cardíaco, lo que implica un aumento en la ocupación espacial del atractor. Por ejemplo, las dinámicas 13 (ver Figura 2) y 14 corresponden a un paciente que presentó Falla cardíaca; los valores matemáticos están muy por encima de los límites de normalidad, evidenciando una alteración patológica. A diferencia del trabajo de Goldberger, donde se señala un comportamiento general de la dinámica cardíaca, en la que la normalidad corresponde a un estado intermedio entre valores patológicos, pero no se cuenta con valores específicos para establecer un diagnóstico clínico¹¹, en el presente trabajo se evidencia que efectivamente la normalidad es un estado intermedio entre dos extremos patológicos y la dinámica crónica, logrando establecer y predecir valores cuantitativos específicos para los rangos de normalidad y enfermedad, lo que permite su aplicación clínica.

La validez del estudio se sustenta en el tipo de metodología del cual parte. Al tratarse de un método basado en el tipo de razonamiento inductivo de la física teórica, con pocos casos es posible llegar a afirmaciones de tipo universal, pues se está evidenciando un orden matemático subyacente al proceso de salud-enfermedad de la dinámica cardíaca, al margen de la etiología de la patología, caracterizado por una variación progresiva del número de espacios ocupados por el atractor caótico. Así, se muestra una auto-organización matemática subyacente al fenómeno, aplicable a cualquier caso particular. Con el fin de sustentar estos hallazgos a nivel clínico de una forma más específica pueden realizarse futuros estudios siguiendo las guías STARD para informes de estudios precisión diagnóstica.

Las señales eléctricas del corazón son reproducidas de manera gráfica mediante la electrocardiografía, que es una herramienta ampliamente utilizada para detectar alteraciones en el ritmo cardíaco¹⁷. La monitorización continua puede ser hecha mediante un Holter o con los monitores que se utilicen en los distintos escenarios de la UCI¹⁷. A finales del siglo pasado el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, fue establecido como herramienta predictora de mortalidad específicamente en el caso de pacientes con infarto agudo de miocardio. Con el paso del tiempo fue empleado para estratificación de riesgo en pacientes cursando con enfermedad cardiovascular; sin embargo, aún no es posible prever desde estas herramientas que dinámica cardíaca entrará a paro cardíaco o muerte

cardíaca súbita, o aún alertar con horas de antelación estos desenlaces. Es así que se han incorporado conceptos matemáticos provenientes de la teoría del caos y geometría fractal¹⁸ tal como es planteado por investigadores en un estudio realizado en población geriátrica¹⁹. Sin embargo, la aplicabilidad clínica de estas metodologías aún es discutida²⁰. También se han empleado métodos dinámicos no lineales en series de electrocardiogramas de corta duración y se ha establecido que estos métodos podrían complementar el diagnóstico electrocardiográfico, demostrando la aplicabilidad de la teoría de caos y las dinámicas no lineales en la dinámica cardiovascular²¹. Es menester resaltar que la metodología aplicada para el presente estudio, puede diagnosticar cualquier caso particular, identificando los cuatro estados dinámicos encontrados, permitiendo un seguimiento más estricto de los procesos de la dinámica cardíaca del paciente en el tiempo a partir de los atractores cardíacos, de gran utilidad para el seguimiento del paciente crítico de la UCI, corroborando hallazgos de un trabajo previo¹⁷. Con esta metodología en futuros trabajos se podría comparar el comportamiento de la dinámica cardíaca evaluada mediante este método con el análisis de otras variables hemodinámicas, especialmente en los rangos en los que se presentan valores característicos de alteración patológica, ya sea por encima o por debajo de los valores límites de normalidad, con el fin de establecer posibles predicciones de mortalidad superando barreras evidenciadas en trabajos anteriores realizados donde es discutida la aplicabilidad clínica o donde los tiempos de evaluación son menores.

La metodología desarrollada aplicada en este estudio está basada en el método de la física teórica²² en el que a partir de la aplicación de leyes y principios físico matemáticos se toma un fenómeno complejo y se simplifica, permitiendo de esta forma estudiar sistemáticamente el problema y tener una comprensión general, el proceso generalmente utilizado para esto es la inducción, en la que a partir de pocos casos se hallan las características determinantes del fenómeno que logre simplificarlo y hacerlo comprensible, permitiendo además desarrollar metodologías que sean aplicables a todos los casos, de tal forma que este método y sus conclusiones no dependen del número de casos que se toman, ni de otros parámetros estadísticos o poblacionales como sesgos, tamaño de muestra, etc. En este trabajo y en la metodología desarrollada previamente¹⁶ se desarrolló este mismo proceso, lo que ha llevado a una simplificación del fenómeno permitiendo establecer la aplicación de la metodología no solo para 21 horas¹⁶ sino también para 16 horas¹⁷.

El método de la física teórica es muy diferente al actualmente seguido en la medicina, en el cual el tamaño de la muestra si puede llegar a alterar significativamente las conclusiones obtenidas, lo que difícilmente permite desarrollar generalizaciones que puedan ser aplicables a cualquier caso, es por esto que en este trabajo se busca mostrar una vía para el desarrollo de generalizaciones en la medicina.

Continuando con trabajos desarrollados para evaluar la dinámica cardiaca del adulto desde esta perspectiva de investigación físico-matemática, se desarrolló una metodología basada en una ley matemática de aplicación clínica a partir de la cual se pueden deducir y evaluar todas las posibles dinámicas cardiacas, caracterizando dinámicas cardiacas normales, agudas y en evolución¹⁵. Recientemente, la metodología evaluó la dinámica cardiaca neonatal, logrando predecir alteraciones cardiacas asociadas a sepsis tres y seis horas antes de presentarse el episodio de sepsis²³. Recientemente se evaluó la aplicabilidad clínica y la reproductibilidad de esta metodología mediante un estudio ciego con 115 registros Holter, hallado valores de sensibilidad y especificidad del 100%; también se desarrolló un trabajo en el que se confirmó su aplicabilidad a casos con diagnóstico de arritmia²⁴. El presente trabajo amplía la aplicación de los sistemas dinámicos a la clínica.

Otra metodología fundamentada en la teoría la probabilidad y las proporciones de entropía, predice diferencias cuantitativas entre normalidad, enfermedad crónica, enfermedad aguda y evolución entre estos estados¹³. Se confirmó la aplicabilidad clínica en diferentes pruebas diagnósticas mediante estudios estadísticos, en 300, 450, 600, dinámicas cardiacas normales y patológicas²⁵ logrando en todos los casos valores de sensibilidad y especificidad de 100%, demostrado su utilidad en el diagnóstico de la dinámica cardiaca en pacientes de la UCI²⁶, después de las intervenciones, siendo un diagnóstico independiente de los parámetros diagnósticos utilizados actualmente, y logrando además detectar procesos de agudización subdiagnosticados.

En analogía a las teorías físicas acausalistas que sustentan la física moderna^{27,28}, la presente metodología logra establecer cuantificaciones objetivas y reproducibles aplicables a cada caso particular independientemente de consideraciones epidemiológicas y estadísticas, desde una perspectiva a causal desarrollado diagnósticos y predicciones en áreas como la inmunología²⁹, la epidemiología³⁰, la morfometría de diferentes estructuras macroscópicas y microscópicas que componen el cuerpo humano³¹⁻³³, y la infectología³⁴,

evidenciando órdenes físico-matemáticos subyacentes a los diferentes fenómenos médicos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo hace parte de los productos alcanzados para el protocolo C025-2014, financiado por el fondo de investigaciones del Hospital Militar Central. Extendemos nuestros agradecimientos a la Doctora Luz Ávila, Jefe Unidad de Investigación Científica y al Coronel Médico Luis Castro, Subdirector de Docencia e Investigación Científica. También agradecemos a Jaime Sánchez por su apoyo.

De igual manera agradecemos a las directivas de la Universidad Militar Nueva Granada y a la facultad de medicina por el apoyo dado a nuestras investigaciones y especialmente al Semillero, Línea de Profundización e Internado Especial: *Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina*, gracias al cual los estudiantes de la Facultad de Medicina fueron partícipes de esta investigación.

Al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial al Dr. Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica, Dr. Jorge Ospina, Director Médico, Dr. Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones, y a las Doctoras Adriana Lizbeth Ortiz, Epidemióloga, y Silvia Ortiz, Enfermera Jefe del Centro de Investigaciones, así mismo a la enfermera Sandra Rodríguez y a los Bacteriólogos Camilo Benítez y Juan Alexander Rojas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo tiene como fundamentos los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, el código de Nuremberg y el reporte de Belmont, y cumple en general con las normas éticas, científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, basada en la resolución No. 008430 de 1993, y específicamente con el título 11 referente a la investigación en seres humanos, al estar clasificado en la categoría de investigación sin riesgo, dado a que se hacen cálculos sobre resultados de exámenes previamente prescritos sin ninguna intervención directa sobre los pacientes. Por esta razón, cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Militar Central, de acuerdo con el acta No. 19696 del 13 de julio de 2015.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS


1. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass: Addison- Wesley; 1992.
2. Mandelbrot B. The Fractal Geometry of Nature. Barcelona: Freeman Tusquets Eds S.A.; 1972: p.3-17.
3. Falconer K. Fractal geometry. Mathematical Foundations and Applications. New York: John Wiley & Sons Ltd; 2003: p.41-43.
4. Peitgen H. Strange attractors, the locus of chaos. En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. New York: Springer-Verlag; 1992: p.655-768.
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia enfrenta epidemia de enfermedades cardiovasculares y diabetes. Boletín de Prensa No 077 de 2014.
6. Gallo J, Farbiarz J, Alvarez D. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Iatreia*. 1999; 12(2): 61-71.
7. Goldberger A, Rigney D, West B. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am*. 1990; 262: 42-49.
8. Ritzenberg AL, Adam DR, Cohen RJ. Period multiplicity-evidence for nonlinear behaviour of the canine heart. *Nature*. 1984; 307(5947): 159-161.
9. Goldberger AL, West BJ. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann N Y Acad Sci*. 1987; 504: 195-213.
10. Goldberger AL, Rigney DR, Mietus J, Antman EM, Greenwald S. Nonlinear dynamics in sudden cardiac death syndrome: heart rate oscillations and bifurcations. *Experientia*. 1988; 44(11-12): 983-987.
11. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff J, Ivanov P, Peng C, Stanley H. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99(Suppl 1): 2466-2472. DOI: 10.1073/pnas.012579499.
12. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Møller M, et al. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after and acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101(1): 47-53.
13. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Melo M, Mendoza F, Correa C, et al. Mathematical-physical prediction of cardiac dynamics using the proportional entropy of dynamic systems. *J Med Med Sci*. 2013; 4(8): 370-381.
14. Rodríguez J, Correa C, Ortiz L, Prieto S, Bernal P, Ayala J. Evaluación matemática de la dinámica cardíaca con la teoría de la probabilidad. *Rev Mex Cardiol*. 2009; 20(4):183-189.
15. Rodríguez, J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamics: Predictions for clinical application. *J Med Med Sci*. 2011; 2(8): 1050-1059.
16. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Soracipa Y, Salazar G, Isaza D, et al. Nueva metodología de ayuda diagnóstica de la dinámica geométrica cardíaca: dinámica cardíaca caótica del Holter. *Rev Acad Colomb Cienc*. 2011; 35(134): 5-12.
17. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Oliveros H, Soracipa Y, Amaya J, et al. Sistemas dinámicos aplicados a la disminución del tiempo de diagnóstico de la dinámica cardíaca de 24 a 16 horas en holter y registros electrocardiográficos continuos. X Congreso de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Cartagena, Colombia. 2015.
18. Peitgen O, Jürgens H, Dietmar S. Chaos and fractals: new frontiers of science. New York: Springer-Verlag; 1992: p.192-94.
19. Nicolini P, Ciulla MM, De Asmundis C, Magrini F, Brugada P. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35(5): 622-638. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2012.03335.x.
20. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Phil Trans A Math Phys Eng Sci*. 2009; 367(1887): 277-296. DOI: 10.1098/rsta.2008.0232.
21. Krstacic G, Krstacic A, Smalcelj A. The “Chaos Theory” and nonlinear dynamics in heart rate variability analysis: does it work in short-time series in patients with coronary heart disease?. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007; 12(2):130-136. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2007.00151.x.
22. Einstein A. Sobre la teoría de la Relatividad y otras aportaciones científicas. Madrid: Sarpe; 1983.
23. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, López R, Aguirre G, et al. Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application. *J Med Med Sci*. 2014; 5(5): 102-108. DOI: <http://dx.doi.org/10.14303/jmms.2014.070>
24. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Correa C, Melo M, Pardo J, et al. Application of the chaotic power law to cardiac dynamics in patients with arrhythmias. *Rev Fac Med*. 2014; 62(4): 539-546. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v62n4.43444>.
25. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Aguirre G, Méndez L. Proportional entropy applied to the clinical diagnostic of cardiac dynamic: blind study with 600 holter. The 61st Annual Conference of the

- Israel Heart Society in association with The Israel Society of Cardiothoracic Surgery. 2014.
26. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C, et al. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardíaca. Predicciones de aplicación clínica. La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina. Tomo I. Argentina: Comunidad Editora Latinoamericana; 2015: p.247-264.
 27. Feynman R, Leighton R, Sands M. Leyes de Newton de la Dinámica. En R. Feynman, R. Leighton, M. Sands. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A.; 1987: p.9-1 - 9-14.
 28. Feynman R, Leighton R, Sands M. Comportamiento cuántico. En R. Feynman, R. Leighton, M. Sands. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A.; 1987: p.37-1 - 37-16.
 29. Rodríguez J, Bernal P, Álvarez L, Pabón S, Ibáñez S, Chapuel N, et al. Predicción de unión de péptidos de MSP-1 y EBA-140 de *Plasmodium falciparum* al HLA clase II Probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Rev Immunología*. 2010; 29(3): 91-99.
 30. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2010; 27(3): 211-218.
 31. Velásquez J, Prieto S, Correa C, Dominguez D, Cardona DM, Melo M. Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervix cell evolution from normality to cancer. *J Can Res Ther*. 2015; 11(1): 98-104. DOI: 10.4103/0973-1482.148704.
 32. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology. *J Med Med Sci*. 2012; 3(11): 715-720.
 33. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Medical Physics*. 2010; 10:1-6.
 34. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Pérez C, Mora J, Bravo J, et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Med Phys*. 2013; 13:3. DOI: 10.1186/1756-6649-13-3.

Niveles de colinesterasa en cultivadores de papa expuestos ocupacionalmente a plaguicidas, Totoró, Cauca

Cholinesterase levels in potato growers occupationally exposed to pesticides, Totoró, Cauca

Sonia M Díaz¹, Francisco Sánchez², Marcela Varona^{1,4}, Victoria Eljach³, Ma Nathalia Muñoz G¹

Forma de citar: Díaz SM, Sánchez F, Varona M, Eljach V, Muñoz N. Niveles de colinesterasa en cultivadores de papa expuestos ocupacionalmente a plaguicidas, Totoró, Cauca. Rev Univ Ind Santander Salud. 2017; 49(1): 85-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017008> 

RESUMEN

Introducción: El impacto en la salud que ocasiona el uso de plaguicidas en los agricultores se debe principalmente a las prácticas inadecuadas en el manejo de los mismos. **Objetivo:** Identificar los posibles efectos adversos en la salud y el ambiente asociados al uso y manejo de plaguicidas en el cultivo de papa. **Metodología:** estudio descriptivo transversal en el municipio de Totoró, departamento de Cauca (Colombia), con una muestra de 125 trabajadores. A cada individuo seleccionado se le aplicó encuesta y recolectó una muestra de 10 ml de sangre para determinar la actividad de la enzima acetilcolinesterasa tanto en plasma como en eritrocitos por la técnica de Michel. **Resultados:** El 74,4% (n=93) de los trabajadores empleaban plaguicidas en su trabajo y el 49,6% (n=62) los usaban en el hogar. La mayor frecuencia de uso de plaguicidas tanto en el trabajo como en el hogar está dado por los organofosforados. En relación con la determinación de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa, el 8,0% (n=10) de los individuos presentaron inhibición de la acetilcolinesterasa eritrocitaria. **Conclusiones:** El mayor porcentaje de los plaguicidas empleados en el trabajo pertenecen a la categoría toxicológica III, medianamente tóxicos, seguido por la categoría I (extremadamente tóxicos). El plaguicida más frecuentemente utilizado en el trabajo fue el Manzate de categoría toxicológica III, mientras que en casa fue el Furadan (categoría toxicológica I). La inhibición de la AChE fue mínima aunque se informó del uso de plaguicidas organofosforados, carbamatos y ditiocarbamatos, entre otros.

Palabras Clave: Agricultura, organofosforados, carbamatos, biomarcadores, exposición ocupacional.

ABSTRACT

Introduction: The health impact caused by the use of pesticides on farmers is mainly due to poor practices in managing them. **Objective:** To identify possible adverse effects on health and the environment associated with the use and management of pesticides in potato crops. **Methodology:** cross sectional study in the municipality of

1. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia

2. Organización Tratado Cooperación Amazónica - OTCA. Brasilia, Brasil

3. Secretaria de Salud del Cauca. Valle, Colombia

4. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia

Correspondencia: Sonia M Díaz. Dirección: Calle 26 No. 51-20 Bloque 2 Piso 2 of. 210. Correo electrónico: sdiaz@ins.gov.co Teléfono: 220 77 00 ext. 1432 - 1433

Totoro, Cauca department (Colombia), with a sample of 125 workers. Each selected individual survey was applied and collected a sample of 10 ml of blood to determine the activity of the enzyme acetylcholinesterase both plasma and erythrocytes by Michel technique. **Results:** 74.4% (n = 93) of workers employed pesticides in their work and 49.6% (n = 62) used them at home. The highest frequency of pesticide use both at work and at home is given by organophosphates. Regarding the determination of the activity of the enzyme acetylcholinesterase, 8.0% (n = 10) of individuals they presented erythrocyte acetylcholinesterase inhibition. **Conclusion:** The highest percentage of the pesticides used at work belong to the toxicity category III, moderately toxic, followed by the category I (extremely toxic). The pesticide used most often at work was Manzate of toxicity category III, while at home was the Furadan (toxicological category I). AChE inhibition was minimal but the reported the use of organophosphates, carbamates and dithiocarbamates, among others.

Keywords: Agriculture, organophosphates, carbamates, biomarkers, occupational exposure.

INTRODUCCIÓN

La exposición a plaguicidas es un importante tema de salud pública por la gran cantidad de población expuesta y por los efectos en la salud que desencadenan. La Organización Mundial de la Salud, estima que cada año en el mundo se presentan unos tres millones de casos de intoxicaciones agudas con plaguicidas, de las cuales cerca de 220.000 tienen un desenlace fatal. Tan solo un promedio de 300.000 casos anuales de intoxicación son derivados de exposición ocupacional accidental. Los intentos de suicidio son los responsables de las dos terceras partes del total de estas intoxicaciones y se presentan principalmente en países en vía de desarrollo^{1,2}. La mayoría de estos hechos ocurren en países en desarrollo³, en donde la mayor parte de las muertes ocasionadas por plaguicidas son el resultado de la exposición a organofosforados y carbamatos^{4,5}. Se estima que existe mínima información sobre la magnitud de los envenenamientos, así como del papel que juegan los diferentes tipos de plaguicidas, sin embargo, se sabe que los organofosforados categoría toxicológica I y II causan unas 200.000 muertes/año⁶. El impacto en la salud que ocasiona el uso de plaguicidas en los agricultores se debe principalmente a la toxicidad de estos productos y las prácticas inadecuadas en el manejo durante y después de su uso⁷⁻⁹. Esto genera efectos de manera inmediata (intoxicaciones agudas) y a largo plazo (intoxicaciones crónicas)¹⁰.

Los plaguicidas comúnmente usados por los agricultores son los pertenecientes a los organofosforados y carbamatos, sin embargo, existen remanentes de plaguicidas que se comercializan bajo denominaciones que corresponden a los contaminantes orgánicos persistentes (COP), plaguicidas del grupo de los organoclorados, prohibidos para todos los usos, que se caracterizan por su alta persistencia ambiental y los graves efectos a la salud¹¹⁻¹³. Estos plaguicidas organofosforados son potentes inhibidores de la

colinesterasa, ampliamente utilizados en nuestro país como insumos agrícolas, como plaguicidas domésticos y para el control de vectores de enfermedades epidémicas¹⁴. Pueden penetrar al organismo por todas las vías (oral, dérmica e inhalatoria) pero por su gran liposolubilidad se absorben fácilmente por la piel. Una vez absorbidos los clorados se distribuyen en todos los tejidos, almacenándose la mayor parte en el tejido graso, por lo cual se eliminan lentamente por orina después de que sufren varios procesos metabólicos a nivel hepático. Producen graves efectos neurotóxicos en el ser humano, actuando sobre las fibras sensitivas y motoras, alterando el transporte de sodio y potasio a través de las membranas de los axones¹⁵.

A nivel mundial las intoxicaciones por plaguicidas son causa de morbilidad y discapacidad importantes; sin embargo, la información que se puede obtener del comportamiento del evento en pacientes y su notificación a los sistemas de vigilancia en Salud Pública por parte de los países es baja¹⁶. La alta incidencia de intoxicaciones y muertes que se presentan anualmente por plaguicidas ha hecho que en los países de América Latina y el Caribe estos productos se consideren como un problema grave de alto impacto en la salud pública¹⁷⁻¹⁸.

En América Latina y el Caribe la utilización de sustancias químicas del grupo de los plaguicidas ha tenido un importante aumento dentro de las actividades agrícolas y domésticas con lo cual el riesgo y el número de intoxicaciones ocupacionales y accidentales han aumentado. La mayor disponibilidad en los hogares se ha asociado al incremento en el número de casos reportados por intento de suicidio, que se suman a otro número de factores desencadenes del suicidio como la falta de educación o de conflictos personales¹⁷⁻¹⁹. Asimismo, el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), informó que Colombia produjo para el año 2010, 16.999.216 litros de herbicidas, 6.392.387 litros de insecticidas y 19.690.293 kilogramos de fungicidas²⁰.

En nuestro país, los plaguicidas inhibidores de colinesterasa (organofosforados y carbamatos) constituyen el grupo de insecticidas más frecuentemente utilizados en el control de plagas en los cultivos, programas de erradicación de vectores de importancia en salud pública y control de plagas en nivel domiciliario. También se utilizan otros grupos de plaguicidas como piretroides, fungicidas, herbicidas bipiridilos y fenoxiacéticos e inclusive organoclorados (actualmente prohibidos)^{21,22}.

Según el Sistema de Vigilancia en Salud Pública de Colombia (Sivigila) en 2013 se reportaron al Sistema 8245 intoxicaciones por plaguicidas, seguido por 9214 casos en 2014 y 8732 casos para el 2015, siendo los principales agentes reportados como causantes de intoxicaciones los plaguicidas organofosforados y carbamatos²³.

El objetivo del estudio fue identificar los posibles efectos adversos en la salud y el ambiente asociados al uso y manejo de plaguicidas en el cultivo de papa, determinar las posibles fuentes de contaminación y los posibles efectos adversos en la salud y el medio ambiente asociados al uso y manejo de plaguicidas por el cultivo de papa y capacitar a los agricultores en la metodología SARAR¹ (Seguridad, Asociación, Responsabilidad, Actualización y Reacción) basada en la prevención, vigilancia y control de las intoxicaciones por plaguicidas.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo transversal desarrollado durante el 2010 en el municipio de Totoró, departamento de Cauca (Colombia), con una muestra de 125 trabajadores del cultivo de papa, los individuos se seleccionaron aleatoriamente con ayuda de la Secretaria de Salud Departamental y Municipal. Para la selección de la muestra se empleó la población agrícola, se utilizó una prevalencia esperada del 50% con un nivel de confianza del 95%, un poder del 80% y un porcentaje de pérdidas del 20%. La información se recopiló por medio de una encuesta, la cual incluyó variables sociales, demográficas y laborales,

1 La Metodología SARAR es una guía de prevención de las intoxicaciones por plaguicidas, basados en la guía del mismo nombre repasada para Colombia en el año de 2005 por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Colombia, realizó una modificación a la misma, transformándola en un rotafolio y un cuadernillo de trabajo para los capacitadores/capacitados e iniciando una estrategia de capacitación comunitaria que incluye población infantil con un cuento para Colorear.

se sistematizó en una base de datos en el programa Epi-Info 3.5.2. Para el análisis de frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión, asimismo, las pruebas t de Student y chi cuadrado según el caso, para la comparación de las variables cuantitativas y categóricas, análisis bivariado y estratificado con el programa de análisis SPSS.

Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta todos los individuos que fueron residentes permanentes en la comunidad, que utilizaron por lo menos durante los últimos seis meses previos al estudio, plaguicidas organofosforados y carbamatos y que aceptaron voluntariamente participar en el estudio.

A cada trabajador se le informó los objetivos y beneficios de la investigación y, una vez aceptaron voluntariamente su participación, firmaron un consentimiento escrito. Esta investigación tuvo en cuenta las consideraciones éticas planteadas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud en la que clasifica esta investigación como de riesgo mínimo.

A cada individuo seleccionado se le tomó una muestra de 10 ml de sangre por punción venosa, en tubos con heparina sódica como anticoagulante para determinar la actividad de la enzima acetilcolinesterasa. Las muestras se mantuvieron en refrigeración desde el momento de la recolección hasta que llegaron al Grupo Salud Ambiental y Laboral de la Subdirección de Investigación del Instituto Nacional de Salud, donde se efectuó su análisis. Posteriormente, se fraccionaron mediante centrifugación para obtener eritrocitos y plasma y analizarlas por la técnica de Michel. Los valores de referencia utilizados fueron los reportados por Vorhaus, et al²⁴. Se capacitó un porcentaje de trabajadores en la metodología de educación comunitaria SARAR que trata del uso y manejo adecuado de plaguicidas, posteriormente se evaluaron los conocimientos adquiridos.

RESULTADOS

Se seleccionaron 125 trabajadores expuestos a plaguicidas del sector agrícola que laboraban en el cultivo de papa del municipio de Totoró - departamento del Cauca. Las edades oscilaban entre 16 y 79 años, con una media de 41,7 años (SD=13,6). La edad promedio para los hombres fue 43,4 años y para las mujeres de 40,7 años, indicando que no hay diferencias significativas entre la edad y el género ($p=0,694$) (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de las variables sociales y demográficas, Municipio de Totoró - Departamento Cauca, 2010.

VARIABLES	CATEGORIAS	n	%
Sexo	Masculino	79	63,2
	Femenino	46	36,8
Área de residencia	Rural	105	84
	Urbano	20	16
Tipo de usuario del SGSSS	Subsidiado	90	72
	Contributivo	16	12,8
	No afiliado	19	15,2
Escolaridad	Primaria incompleta	56	44,8
	Primaria completa	34	27,2
	Secundaria incompleta	16	12,8
	Secundaria completa	8	6,4
	Técnico incompleto	1	0,8
	Técnico completo	5	4
Escolaridad	Universitaria incompleta	1	0,8
	Universitaria completa	3	2,4
	Analfabeto	1	0,8
	Si	44	35,2
Fumar	No	81	64,6
	Si	76	60,8
Consumo de alcohol	No	49	39,2

En cuanto a la exposición a plaguicidas, 74,4% (93) de los trabajadores los empleaban, de estos 46,2% (43) refirieron utilizarlos durante los cinco días anteriores a la entrevista con un tiempo de exposición que iba de nueve meses a 50 años y lo hacían en su mayoría una vez por semana (50,5%). Sin embargo, el 49,6% (62) de los individuos también empleaban plaguicidas en el hogar, de estos 26 (42,6%) lo hicieron cinco días atrás a la encuesta y por aproximadamente una vez por semana (36,1%) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Condiciones de trabajo, hábitos y costumbres tanto en casa como en el trabajo, Municipio de Totoró - Departamento Cauca, 2010.

VARIABLES	CATEGORIAS	CASA		TRABAJO	
		n (62)	%	n (93)	%
Cada cuanto utiliza plaguicidas	Diario	0	0	4	4,3
	Una vez por semana	22	35,5	47	50,5
	Dos veces por semana	11	17,7	8	8,6
	Cuatro veces por semana	0	0	2	2,2
	Cada 15 días	0	0	21	22,6
	Mensual	24	38,7	6	6,5
Que hacen con los envases de plaguicidas	Entre 2 y 5 meses	5	8,1	5	5,4
	Los botan a la basura	12	19,4	10	10,8
	Recoge el Programa ANDI	17	27,4	39	41,9
	Los entierran	11	17,7	18	19,4
	Los queman	15	24,2	21	22,6
	Los dejan a campo abierto	6	9,6	0	0
En donde almacena los plaguicidas	Reutilizan para almacenar alimentos	1	1,6	0	0
	Los dejan en una bodega	0	0	3	3,2
	Los lavan	0	0	1	1,1
	Los venden	0	0	1	1,1
Que hacen con el plaguicida que le sobra	Dentro de la casa	10	8	11	8,8
	Área aislada	23	18,4	48	38,4
	Fuera de la casa	29	23,2	34	27,2
Que equipo utilizan	Lo guardan	16	25,8	18	19,4
	Lo aplican nuevamente	44	71	70	75,3
	Nunca queda	2	3,2	5	5,4
Que equipo utilizan	Atomizador	16	25,8	0	0
	Espiral	3	4,8	0	0
	Pastilla	1	1,6	0	0
	Bomba de espalda	42	67,7	88	94,6
	Bomba central	0	0	2	2,2
	Bomba móvil	0	0	3	3,2

El mayor uso de plaguicidas tanto en el trabajo como en el hogar informado por los participantes en el estudio está dado por los organofosforados (**Tabla 3**).

Tabla 3. Distribución de los plaguicidas empleados en casa y en el trabajo reportados por los agricultores, Municipio de Totoró - Departamento Cauca, 2010.

Nombre	Categoría toxicologica	Uso	Ingrediente activo	Trabajo		Casa	
				N	%	N	%
Compuestos organofosforados							
Curacron	II y III	Insecticida	Profenofos	44	16,6	17	13,2
Lorsban	III	Insecticida	Clorpirifos	34	12,8	15	11,6
Tamaron	I	Insecticida	Metamidofos	21	7,9	8	6,2
Compuestos ditiocarbamatos							
Manzate	III	Fungicida	Mancozeb	49	18,5	24	18,6
Dithane	III	Fungicida	Mancozeb	20	7,5	8	6,2
Compuestos piretroides							
Pirestar	III	Insecticida	Permetrina	21	7,9	13	10,1
Engeo	II	Insecticida	Thiametoxan-lambdacialotrina	19	7,2	7	5,4
Compuestos carbamatos							
Furadan	I	Insecticida	Carbofuran	41	15,5	24	18,6
Compuesto cloronitrilo							
Daconil	II	Fungicida	Chlorothalonil	9	3,4	8	6,2
Compuestos bipiridilo							
Gramoxone	I	Herbicida	Paraquat	7	2,6	5	3,9

El 45,6% (57) de los encuestados refirió utilizar elementos de protección personal (EPP) en su trabajo en el momento de la aplicación de los plaguicidas, siendo la medida más utilizada los guantes de caucho en 23,5% (56) de los casos. Sin embargo, el 77,4% (72) de los encuestados refiere no haber recibido capacitación acerca del manejo de plaguicidas (Tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia del uso de elementos de protección personal, Municipio de Totoró - Departamento Cauca, 2010.

Elementos de protección individual	n	%
Zapatos cuero	57	45,6
Sombrero	40	32
Guantes	30	24
Ropa de diario	30	24
Tapabocas desechable	22	17,6
Peto	19	15,2
Uniforme	12	9,6
Respirador	6	4,8

Entre los síntomas que reportaron los trabajadores, los más frecuentes fueron ardor ocular con el 72,0% (90), cefalea con el 68,0% (85) y mareo con el 56,0% (70). Estos síntomas se agruparon por sistemas, y es

importante aclarar que cada individuo pudo haber reportado más de un síntoma (Figura 1).

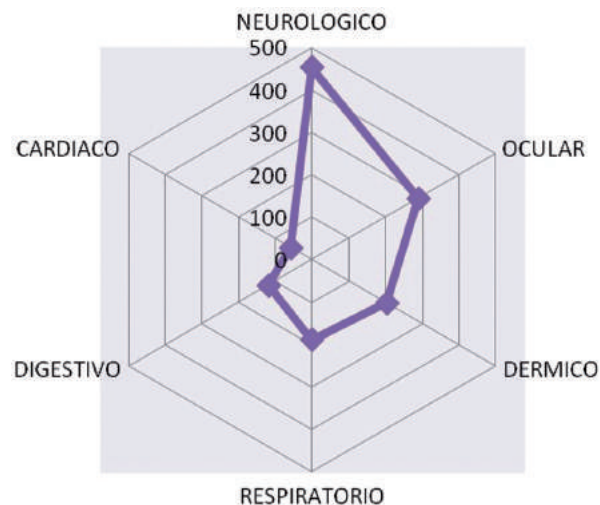


Figura 1. Sistemas que agrupan los síntomas presentados por los trabajadores expuestos a plaguicidas, Municipio de Totoró - Departamento del Cauca, 2010.

En relación con la determinación de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa, el 8,0% (10) de los individuos presentaron inhibición de la acetilcolinesterasa eritrocitaria y ningún trabajador mostró inhibición de la acetilcolinesterasa plasmática (Tabla 5).

Tabla 5. Indicadores de inhibición de la acetilcolinesterasa eritrocitaria y plasmática, Municipio de Totoró - Departamento Cauca, 2010.

Indicador biológico	Promedio	Desviación estándar	Rango
Eritrocitaria	1,2455	+/- 0,330302	0,530 - 1,831
Plasmática	1,65217	+/- 0,180244	0,960 - 1,962

Al analizar la relación existente entre la edad estratificada por grupos con la inhibición de la acetilcolinesterasa, se encontró que el grupo de edad de 40 a 44 años (4,8%) presentaron inhibición de la enzima, seguido de los individuos entre 30 a 34 años (1,6%).

De acuerdo a la distribución por género de los 10 individuos con inhibición de la enzima, se observó que en los hombres, el 60,0% (6) presentaron inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, y en las mujeres el 40,0% (4).

En cuanto a la exposición a plaguicidas se observa que el 7,2% (9 individuos) que utilizaban plaguicidas en su trabajo presentaron inhibición de la acetilcolinesterasa y en 5,6% de la población los que usaban plaguicidas en su casa (7) se evidenció inhibición de la acetilcolinesterasa. El 3,2% (4 individuos) no utilizaban plaguicidas ni en su casa ni en su trabajo pero presentaron inhibición de esta enzima.

De los 10 individuos que presentaron inhibición de la acetilcolinesterasa el 50% utilizaron equipo de protección personal.

El 5,6% (7) de los individuos no recibió la capacitación sobre manejo seguro de los plaguicidas, pero si presentaron inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, mientras que el 1,6% (2) que si recibió capacitación; también presentaron inhibición de esta enzima.

De los individuos con inhibición de la acetilcolinesterasa y en relación a los síntomas que manifestaron en el último año asociados al sistema nervioso central se observó que el 6,4% presentó cefalea, seguido de sensación de mareo 5,6% y para el sistema respiratorio la tos fue el síntoma más relevante (4,0%).

DISCUSIÓN

Los estudios en poblaciones expuestas a agentes nocivos para la salud, constituyen en la actualidad el objeto de investigaciones epidemiológicas y toxicológicas, partiendo del hecho de que cualquier exposición a productos potencialmente peligrosos debe ser evitada

en la medida de lo posible. Sin embargo, no hay que desconocer que numerosos individuos por razones de su trabajo están en contacto directo con productos químicos, en quienes se incrementa la probabilidad de sufrir efectos adversos sobre su salud²⁵.

En el grupo de edad de 30 a 34 años se presentó el mayor porcentaje de los individuos estudiados, lo que indica que es población laboralmente activa y que son los adultos jóvenes los que más se emplean en las actividades de agricultura, lo que sugiere que el riesgo de intoxicación por este tipo de plaguicidas es más alto para los hombres, presentándose en la etapa de mayor productividad de la vida, en el ambiente ocupacional. El 63,2% (79 individuos) se dedican a la agricultura de tiempo completo, lo que nos muestra que están expuestos gran parte del día a los plaguicidas, asimismo se observó una diferencia en la proporción de intoxicados de acuerdo con el sexo, el 63,2% correspondió al sexo masculino. El 15 % de los individuos manifestó no tener ninguna afiliación al SGSSS, esto puede deberse a que la mayoría de trabajadores labora informalmente y no tiene un contrato de trabajo, mientras que el 12% de la población refirió estar afiliada al régimen contributivo, lo que les permite acceder a la atención en salud.

Es importante mencionar que el mayor porcentaje de los plaguicidas empleados por la población de estudio pertenecen a la categoría toxicológica III, medianamente tóxicos, seguido por la categoría I - extremadamente tóxicos. El plaguicida más frecuentemente utilizado en el trabajo tiene principio activo Manzate de categoría toxicológica III, mientras que en casa fue el Furan (categoría toxicológica I), según Decreto 1843 de 1991²⁶. Estos son plaguicidas, al igual que en otros países de la región son introducidos a la agricultura en los lugares de trabajo, lo cual pueden ser causantes de intoxicaciones entre los trabajadores que lo manipulan, ya que son fácilmente absorbidos a través de la piel y por la vía respiratoria como principales rutas de exposición²⁷. Sigue siendo preocupante que a pesar de estar prohibido el uso de plaguicidas organoclorados en el país²⁸⁻³² fueron reportados por los encuestados.

El 42% de las personas que utilizan plaguicidas recibieron capacitación sobre uso y manejo seguro de los mismos alguna vez en su vida, razón por la cual la mayoría de los encuestados desconocía los posibles efectos que puede desencadenar la exposición a plaguicidas y no tiene información sobre los elementos de protección y las medidas de higiene industrial

que deben seguir cuando están trabajando con estas sustancias químicas.

La incidencia de intoxicaciones por plaguicidas para el departamento de Cauca fue de 31,40 por 100.000 habitantes, lo que refleja una incidencia mayor al compararla con la incidencia nacional de intoxicaciones por plaguicidas que fue de 17,91 casos por 100.000 habitantes, por lo cual se realizó capacitación con el fin de fortalecer las acciones de prevención, vigilancia y control de las Intoxicaciones por plaguicidas, por medio de la metodología comunitaria participativa SARAR.

En relación con los elementos de protección personal, se encontró que los agricultores realizan las labores de aplicación de plaguicidas con la ropa de uso diario y no utilizan elementos de protección. Los individuos del estudio refirieron que no tienen uniforme o ropa especial para el trabajo con plaguicidas y además, lavaban esta ropa mezclada con el resto de ropa de la familia, exponiendo los miembros de la familia al riesgo de intoxicación por dichas sustancias. Asimismo, se pudo establecer que las intoxicaciones agudas por plaguicidas se presentaron por el incumplimiento de las normas de higiene y seguridad, por la exposición indirecta al encontrarse en áreas o zonas de riesgo donde se aplican estas sustancias.

La inhibición de la AChE fue baja aunque se informó del uso de plaguicidas organofosforados y carbamatos, lo cual pudo deberse a que estos grupos de plaguicidas no se bioacumulan ni se biomagnifican por ser fácilmente hidrolizados y excretados por vía renal, adicionalmente este marcador nos indica exposición aguda. Parte de las medidas de intervención de la problemática es el fomento del suministro de elementos de protección personal, particularmente en los trabajadores independientes o informales que no tienen recursos para adquirir dichos elementos. Es necesario un esfuerzo conjunto de los organismos de educación y salud con el fin de desarrollar programas de información, educación y comunicación en el uso y manejo seguro de los plaguicidas a los trabajadores y a la comunidad en general mediante la capacitación SARAR, con el fin de prevenir, vigilar y controlar las intoxicaciones agudas por plaguicidas, y así proteger la salud de la población.

AGRADECIMIENTOS

A los directivos de las entidades territoriales de salud que respaldaron al equipo investigador del Instituto Nacional de Salud, particularmente, a los funcionarios

que realizaron el acompañamiento durante el desarrollo del trabajo de campo, principalmente a Paola Gómez. Nuestro reconocimiento a la Secretaria de Salud de Cauca y a la Secretaria municipal de salud de Totoró.

REFERENCIAS


1. Cárdenas O, Silva E, Ortiz J. Uso de inhibidores de acetilcolinesterasa en once instituciones de salud, Colombia, 2002-2005. *Biomédica*. 2010; 30(1): 95-106. DOI: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v30i1.157>.
2. Organización Mundial de la Salud. Cepis/OMS. Recuperado el 01 de Marzo de 2011, de Curso de Autodiagnóstico, tratamiento y Prevención de intoxicaciones agudas por Plaguicidas.
3. Jaga K, Dharmani C. Sources of exposure and public health implications of organophosphate pesticides. *Rev Panam Salud Publica*. 2003; 14(3): 171-185.
4. Rendón von Osten J, Epomex C, Tinoco-Ojanguren R, Soares AM, Guilhermino L. Effect of pesticide exposure on acetylcholinesterase activity in subsistence farmers from Campeche, Mexico. *Arch Environ Health*. 2004; 59: 418-425. DOI: 10.3200/AEOH.59.8.418-425.
5. Simpson WM. A family outbreak of acute organophosphate poisoning. *J Agromedicine*. 2000; 6(4): 97-100. DOI: http://dx.doi.org/10.1300/J096v06n04_10.
6. Clinical management of acute pesticide intoxication: prevention of suicidal behaviours. World Health Organization 2008.
7. Páez M, Varona M, Díaz S, Castro R, Barbosa E, Carvajal N, et al. Evaluación de riesgo en humanos por plaguicidas en tomate cultivado con sistemas tradicional y BPA (Buenas Prácticas Agrícolas). *Rev Ciencias*. 2011; 15: 153-166.
8. Ecobichon DJ. Pesticide use in developing countries. *Toxicology*. 2001; 160(1-3): 27-33.
9. Varona M, Díaz S, Henao G, Lancheros A, Murcia A, Morato R, et al. Exposure factors to organophosphate and carbamates pesticides in the Putumayo Department, 2006; Publicado por: InTech, 2011; Pesticides, Chapter: The Impacts of Pesticides Exposure, ISBN 978-953-307-531-0.
10. Montoro Y, Moreno R, Gomero L, Reyes M. Características de uso de plaguicidas químicos y riesgos para la salud en agricultores de la sierra central del Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2009; 26(4): 466-472.
11. Zahm S, Blair A. Cancer among migrant and seasonal farmworkers: an epidemiologic review and research agenda. *Am J Ind Med*. 1993; 24(6): 753-766.

12. World Health Organization. The WHO Recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2004. Geneva: WHO, 2006.
13. Servicio Nacional de Sanidad Agraria, Consejo Nacional del Ambiente, Dirección General de Salud Ambiental. Plan nacional de implementación del convenio de Estocolmo sobre los contaminantes orgánicos persistentes en el Perú 2007. Proyecto GEF/PNUMA. Lima: SENASA/ CONAM/ DIGESA, 2007.
14. CEPIS/OPS. Organoclorados. Curso de autoinstrucción en diagnóstico, tratamiento y prevención de intoxicaciones agudas causadas por plaguicidas.
15. CEPIS/OPS. Plaguicidas de tipo organofosforados y carbamatos.
16. World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. Geneva Switzerland: WHO, 2009
17. OMS. Cepis/OMS. Curso de Autodiagnóstico, tratamiento y Prevención de intoxicaciones agudas por Plaguicidas.
18. National Accelerator Laboratory. Solvent Management Plan. Redwood: Slac, 2010.
19. Instituto Nacional de Salud. Sistema de Vigilancia en Salud Pública - SIVIGILA; Reporte de Intoxicaciones por plaguicidas, Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública, Grupo Factores de Riesgo Ambiental, 2010.
20. Instituto Colombiano Agropecuario - ICA, Subgerencia de producción vegetal, Dirección Técnica de Inocuidad e Insumos Agrícolas. Boletín técnico: Estadísticas de comercialización de plaguicidas químicos de uso agrícola, 2010.
21. Cardenas O, Silva E, Morales L, Ortiz J. Estudio epidemiológico de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos en siete departamentos colombianos, 1998-2001. *Biomedica*. 2005; 25: 170-180.
22. Idrovo A. Vigilancia de las Intoxicaciones con plaguicidas en Colombia. *Rev Salud Pública*. 2000; 2(1): 36-46.
23. Instituto Nacional de Salud. Informe epidemiológico de las Intoxicaciones por sustancias químicas, Recuperado el 01 de Marzo de 2011, de Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública, Subdirección de Prevención, Vigilancia y Control en Salud pública, Grupo Factores de Riesgo Ambiental, 2015.
24. Vorhaus LJ, Kark RM. Serum Cholinesterase in health and disease. *Am J Med*. 1953; 14: 707-719.
25. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia sanitaria de plaguicidas: experiencia de Plagsalud en Centroamérica. Washington D.C: OPS; 2004.
26. Decreto 1843 de 1991. Ministerio de Salud. Por el cual se reglamentan parcialmente los títulos III, V, VI, VII y XI de la Ley 9 de 1979, sobre uso y manejo de plaguicidas.
27. Henao S, Corey G. Plaguicidas inhibidores de las colinesterasas. Serie de Vigilancia 11. Metepec, México: Asistencia Editorial de Clemente Aguilar; 1991. p 17-169.
28. Decreto 305 de 1988. Ministerio de Ambiente y Desarrollo Rural: Por el cual se reglamenta parcialmente la ley 23 de 1973, el Decreto- Ley 2811 de 1974 y la Ley 09 de 1979, en lo relativo al uso, comercialización y aplicación de algunos productos organoclorados. (Prohíbe la importación, producción y formulación de Aldrin, Dieldrin, Heptacloro, Clordano y Canfecloro).
29. Decreto 704 de 1986. El Presidente de la República de Colombia: Por el cual se reglamenta parcialmente la Ley 23 de 1973, el Decreto - Ley 2811 de 1974 y la Ley 09 de 1979, en lo relativo al uso, comercialización y aplicación del D.D.T.
30. Resolución 1849 de 1985. Instituto Colombiano Agropecuario: Por la cual se prohíbe la importación, producción y venta en el territorio nacional de los plaguicidas de uso agrícola que contengan el ingrediente activo ENDRIN.
31. Resolución 209 de 1978. Instituto Colombiano Agropecuario: Prohíbe la venta y uso de productos organoclorados (DDT, BHC, Lindano, derivados Ciclodiónicos, Canfenos Clorados, Cetonas Policíclicas, Policlorados y los Fenoxiderivados) con destino al cultivo del café.
32. Resolución 447 de 1974. Instituto Colombiano Agropecuario: Prohíbe el uso y venta de Aldrina, BHC, Clordano, DDD, DDT, Dieldrin, Endrin, Heptacloro, Heptacloro Epoxido, Isobenzan, Melipaz y Toxafeno, con destino al cultivo del tabaco.
33. Resolución 10255 de 1993 del Ministerio de Salud. Prohíbe la importación, producción, formulación, comercialización, uso y manejo de los siguientes productos: Dieldrin, Clordano, Dodecacloro o Mirex, Pentacloro fenol, Dicofol, DDT, BHC Heptacloro lindano y sus compuestos relacionados, y se exceptúan temporalmente de esta prohibición, el lindano formulado para uso como ectoparasiticida en salud humana, hasta tanto el ministerios de salud determine que hay sustitutos eficaces en esta aplicación y el endosulfan hasta tanto se disponga de evidencia técnica de un sustituto de eficacia comparable contra el *hypotenemus hampei* (Broca del Café).

The potential of synthetic biology for improving environmental quality and human health in developing countries

Biología Sintética: un nuevo potencial para mejorar la calidad ambiental y la salud humana en países en desarrollo

Miguel Fernández-Niño¹, Zia-ul Islam²

Suggested citation: Fernández-Niño M, Islam Z. The potential of synthetic biology for improving environmental quality and human health in developing countries. Rev Univ Ind Santander Salud. 2017; 49(1): 93-101. DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017009> 

ABSTRACT

Environmental quality is a major factor in global health that mainly affects the poorest populations. Vector-borne diseases, climate change, pollution and unintentional poisonings are recognized as the primary causes of environmental diseases burden in developing countries. The development and implementation of new technologies to reduce the impact of these risk factors on health in developing countries is a priority in the current research. In this regard, synthetic biology, a nearly new research area, has initiated a big revolution through the *de novo* design or rewiring of biological components, organisms, and functions with the aim to reduce the adverse effects of environmental risk factors on human health. Despite synthetic biology is well recognized for being a multidisciplinary area where biotechnologist, biologist, physicists, mathematicians and engineers play together, its integration with public health and other social sciences seems to be of relevance to apply these technologies into a practical context. In this review, we discuss the major advances in synthetic biology with potential to improve environmental quality and human health in developing countries.

Keywords: Public health. Synthetic biology. Developing countries. Environmental diseases.

RESUMEN

La calidad ambiental es reconocida como uno de los factores con mayor impacto sobre la salud humana principalmente en los países en vías de desarrollo. Las enfermedades transmitidas por vectores, el cambio climático, la contaminación y las intoxicaciones no intencionales han sido reportados como las principales causas de enfermedades ambientales en estos países. El desarrollo y la implementación de nuevas tecnologías encaminadas a reducir el impacto de estos factores ambientales en la salud es una prioridad de la investigación actual. En ese sentido, la biología sintética ha iniciado una gran revolución al permitir el diseño *de novo* y el mejoramiento de diversos componentes biológicos, organismos y funciones biológicas que tienen el potencial de reducir los efectos adversos de estos factores en la salud humana de una manera más eficiente y económica. A pesar de que la biología sintética es reconocida como un área multidisciplinaria donde biotecnólogos, biólogos, físicos, matemáticos e ingenieros unen sus esfuerzos, su

1. Jacobs University Bremen gGmbH, Bremen, Germany.

2. Abdul Wali Khan University, Mardan, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan.

Correspondence: Miguel Fernandez Niño. Address: Jacobs University Bremen gGmbH, Campus Ring 1 | 28759 Bremen, Germany. Email: m.fernandeznino@jacobs-university.de. Phone number: +49 4212003565

integración con el área de la salud pública y las ciencias sociales es muy importante para llevar estas tecnologías a la práctica. En esta revisión, nosotros discutimos los más importantes avances en biología sintética y su potencial para mejorar la calidad ambiental y la salud humana en países en vías de desarrollo.

Keywords: Salud pública, Biología Sintética, Países en vías de desarrollo, Enfermedades ambientales.

INTRODUCTION

Almost 20 years ago, the role of the environmental quality as a determinant of human ill health was well-described by Kirk Smith and co-workers¹. In their work summarized in the WHO 1997 report “Health and Environment in Sustainable Development,” the authors attempted to establish a set of standard definitions and categories that were used over the last two decades to study how much the environmental factors are contributing to ill health. A formal definition of the terms “environment,” “ill health” and “attributable” as well a defined number of diseases categories and environmental risk factors were provided and implemented to estimate the effect of several environment risk factor on the global ill health. The authors suggested that one-quarter to one-third of ill health in the world at that time was attributable to environmental factors¹. Nevertheless, they also recognized that further collection of high-quality global data related to the environmental health impact was needed to dissect this estimation properly.

During the past two decades, several studies were subsequently performed with the aim to increase the amount and quality of these data. Most of them implemented new tools for epidemiologic analysis, which resulted in more accurate methods for estimating the impact of the environmental factors on health. A summary of these studies was published in 2008 by Prüss-Üstün and co-workers². Authors performed a meta-synthesis analysis in order to integrate the results from a number of different studies originated in the various countries. In that way, the impact of several environmental factors on health was analyzed country-wise². A total of 192 countries profiles were studied and data confirmed the previous hypothesis that environmental quality is a major factor in health that mainly affects the poorest populations¹. People in developing countries have a higher risk due to the poor environmental quality².

Nowadays, the United Nations Environment Programme (UNEP) and the World Health Organization (WHO) have established an initiative to facilitate and enhance effective actions in developing countries that can reduce the adverse environmental impact on human health. This initiative called “The Health, and Environment

Linkages” (HELI) has provided support to several developing countries focused on the major areas of risk defined in **Table 1**.

The development and implementation of new technologies to reduce the impact of these risk factors on health in developing countries is a priority in the current research (Table 1). In this regard, Synthetic Biology, a nearly new research area, has given a big step through the design of biological systems with the potential to reduce the adverse effects of environmental risk factors on human health. This nascent discipline has been extensively described and refers to a variety of experimental approaches (the product of interactive cycles of computer modeling, biology assembly, and testing) aimed to modify or mimic biological systems¹⁵⁻²⁰. In this review, we describe the major advances in synthetic biology with a highly potential to improve environmental quality and human health in developing countries.

Table 1. Priority causes of environmental diseases burden in developing countries

Area of risk	Deaths globally per year	Reference
Vector-borne diseases	Malaria ~1.2 million	(3)
	Leishmaniasis ~30 000	(4)
	Dengue ~10 000	(5)
Climate change impacts	~150 000	(6) (7)
	Diarrheal diseases ~3 millions	
Poor water quality	Intestinal helminths ~100 000	(8)
	Schistosomiasis ~200 000	
	Trypanosomiasis ~130000	
Poor urban and indoor air quality	Indoor smoke ~1.6 million	(9-10)
	Urban air pollution 800 000	
Unintentional poisonings	~585 000 (355 000 associated with exposure to toxic chemicals and pesticides and 230 000 associated to lead exposure)	(11-14)

Synthetic Biology and human health

According to König et al., synthetic biology can be defined as a rational approach to design new biological components, organisms, and functions that do not exist in nature or to redesign existing biological systems to satisfy human needs²¹. One of the most remarkable examples of the potential of synthetic biology in human health is the development of the semi-synthetic antimalarial drug artemisinin. Artemisinin, a sesquiterpene lactone endoperoxide extracted from the sweet wormwood plant (*Artemisia annua*) whose discovery was awarded the 2015 Nobel Prize is known to be very efficient against multidrug-resistant *Plasmodium spp*²². This compound has been traditionally obtained from 8 months *A. annua* plants using well-described extraction methods²³. For years, China and Vietnam lead the global production of this plant and more farmers around the world started to plant it due to its role in malaria treatment. However, its production was not enough to meet the demand, which made this drug unaffordable to most malaria sufferers as reported by Martin Enserink in 2005²⁴. Just one year after Enserink's report, scientists from the University of California (Berkeley) published their 2006 Nature paper entitled "Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast." Authors successfully engineered *Saccharomyces cerevisiae* to produce high titers of artemisinic acid (the immediate artemisinin precursor) in a cost-effective, eco-friendly and high-quality way²⁵. First, the authors engineered the farnesyl pyrophosphate (FPP) biosynthetic pathway in order to increase the production of FPP and decrease its use for sterols by upregulating the expression of several genes in the FPP synthesis and downregulated those genes involved in FPP conversion to sterols. Then, they introduced and expressed the amorphaadiene synthase gene (ADS) from the plant *A. annua* in *S. cerevisiae* to convert the FPP to amorphaadiene. Finally, they cloned and expressed a novel cytochrome P450 from *A. annua* in *S. cerevisiae* that performs a three-step oxidation of amorphaadiene to artemisinic acid²⁵. Authors were able to engineer *S. cerevisiae* and subsequently produce artemisinic acid in a process with a higher specific productivity as compared to *A. annua*-based process using several synthetic biology approaches.

Only two years ago, in 2014, the production of artemisinic acid at industrial scale became real when a consortium within a synthetic biology company (Amyris, University of California, Berkeley) and the pharmaceutical firm Sanofi started to sell semi-synthetic artemisinin made in genetically engineered

yeast. They described this achievement as "a crucial breakthrough in anti-malaria efforts, particularly in terms of affordability and access for the poor." However, after two years in the market, the impact of the first commercial deployment of synthetic biology is very low, and there is still a long way to produce enough semi-synthetic artemisinin to replace the agriculturally produced²⁶.

Similar studies have been conducted to engineer *Escherichia coli* for artemisinic acid production²⁷, to express synthetic human neutralizing antibodies against various dengue virus²⁸, to construct a synthetic circuit for the enzyme inositol phosphoryl ceramide synthase in *Leishmania*²⁹ and to genetically-engineer *Aedes aegypti* mosquitoes to control the transmission of dengue³⁰. All these examples show how synthetic biology approaches (based on cost-effective and eco-friendly technologies) can be used to improve the treatment of the major vector-borne diseases in developing countries. Nevertheless, as it was shown in the case of the artemisinin, an effective implementation of such technologies is a long and complex process, too long, that semi-synthetic artemisinin commercialization was concomitant with the observation of widespread artemisinin resistance across Southeast Asia³¹. In general, the complete process involves several phases of modeling and design, genetic and metabolic engineering, functional analysis, downstream processing, industrial application and marketing.

Despite Synthetic biology is well recognized for being a multidisciplinary area where biotechnologist, biologist, physicists, mathematicians and engineers play together, its integration with public health and other social sciences seems to be of relevance to rush the implementation of these technologies into a practical context.

Synthetic biosensors and environmental quality

Microbial bioindicators have been traditionally used for decades in order to estimate the altered environmental conditions and identify and quantify the effect of different pollutants in the environment³²⁻³³. Microorganisms have been mainly selected as bioindicators because they can be found in large quantities, which makes easier its detection and sampling. In addition, they contain a high number of quantifiable phenotypes induced by a large number of environmental alterations. There are several examples of bioindicators used to determine the quality of soil³³, water³² and air³⁴.

Several advances in genetic and metabolic engineering during last two decades shifted the traditional use

of microbial bio-indicators to engineered microbial biosensors able to recognize a particular analyte and transduce it into a detectable response³⁵⁻³⁸. For many years, a large number of biosensors have been constructed and implemented in various applications, ranging from public health, microbial ecology to environmental monitoring and food safety³⁵. Microbial biosensors can be classified according to the type of signal that is detected after the interaction with the analyte including electrochemical³⁹, thermal⁴⁰, acoustic⁴¹ and optical biosensors⁴².

Optical biosensors are the most commercially successful by far, and they are mainly based on the natural occurrence of bioluminescence observed in bacteria such as *Vibrio fischeri*⁴³. Bioluminescence in the luminous marine bacteria *Vibrio fischeri* was described over 33 years ago as a phenome produced by Quorum Sensing (QS)⁴⁴. According to Miller and Bassler QS can be defined as the regulation of gene expression in response to fluctuation in cell population density⁴⁵. Nowadays, a large number of studies have reported many phenotypes under control of Quorum Sensing including not only bioluminescence production but modulation of virulence factors⁴⁶, symbiosis establishment⁴⁷, genetic competence⁴⁸, antibiotic production⁴⁹, motility⁵⁰, sporulation⁴⁸ and biofilm formation⁵¹. QS Biosensors represent an alternative way of identification of several QS systems, which have profound implications in the healthcare and industry field.

Bioluminescent whole cell biosensors have also been developed using synthetic biology approaches since they are conceptually simple devices with a real-world application⁴³. In addition, the increasing amount of input/output modalities available in the MIT Registry of Standard Biological Parts and a large number of models presented at the iGEM (the International Genetically Engineered Machine competition) allow a fairly quickly engineering process. The principles, devices, modules and methods employed to construct bioluminescent biosensors established the basis for designing novel biosensors for monitoring water, soil, and air quality.

In developing countries, poor water quality and unintentional poisonings are two leading causes of environmental diseases with a total of ~3.5 million and ~600 000 deaths globally per year, respectively (Table 1). Several synthetic biosensors have designed to monitor the quality of water in an expensive, faster and the environmental-friendly way⁵². In general synthetic biosensors are composed by a reporter gene (fluorescent, luminescent or electrochemical), which is placed under

the control of a promoter that is activated in the presence of a specific water contaminant⁵³. Several biosensors that respond to arsenic⁵⁴, cadmium⁵⁵, mercury⁵⁶, nitrogen⁵⁷, ammonium⁵⁸, nitrate⁵⁹, phosphorus⁶⁰ and heavy metals have been reported⁵³. These biosensors can detect water contaminants with sensitivities comparable to the conventional chemical/optical methods⁵³.

One of the contaminants that to date is still circulating in groundwater causing more than 230 000 deaths globally per year is lead (Table 1). Poisoning by this heavy metal remains the world's most common environmentally caused disease⁶¹. Remarkably, scientists of the National Taiwan University and the University of California have developed a highly selective fluorescent biosensor for detecting lead in living cells⁶¹⁻⁶². Authors have synthesized a Leadfluor-1 (LF1) turn-on sensor for selective detection of Pb²⁺ in water and living cells. Nevertheless, the authors conclude that more research is needed to standardize this method and subsequently implement it over the world.

In general, most of the current biosensors have been engineered in standard laboratory *E. coli* strains, which lack many of their physiological characteristics once they are placed in real environments. Consequently, most of the current research has shifted to the design of synthetic biosensors using native microorganism that inhabits the environment of interest⁵³.

Synthetic Biology against climate change

The increase in world's population, as well as the global progressive trend in the development of industries, depends on energy in various forms. One important type of energy is the petroleum reserves. On the one hand, if these reserves are definite and in control of politically unstable countries, on the other hand, the use of this petro-based energy posed a serious threat to the climate in the form of global warming. In developing countries, this problem is more severe since there is a scarcity of resources to handle its hazardous waste streams. In this regard, the synthetic biology can provide a solution and has already provided an alternative to fossil fuels in the shape of biofuels such as bioethanol.

Bioethanol produced by natural *S. cerevisiae* strains from starch and sugar is the currently largest product in industrial biotechnology regarding market volume⁶³. However, starch and sugar-containing plant biomass for example corn, cassava, sugar beet and sugar cane are usually employed as food or fodder^{64,65}. As a consequence, the growing demand of industrial

biotechnology for carbon sources is feared to result in food shortage. Food security strongly requires a switch in industrial biotechnology towards renewable non-food carbon sources. In this regard, using non-edible lignocellulosic plant biomass is a possible route. Notably, the use of lignocellulose has also advantages compared to starch in terms of reduction of greenhouse gas emissions as shown by several studies in the field of bioethanol^{66,67}. However, the utilization of lignocellulosic biomass generates several challenges at different levels. They mainly result from the complex nature of this feedstock and include (i) the requirement of harsh pretreatment methods⁶⁸, (ii) complex and efficient enzyme mixtures for cellulose and hemicellulose hydrolysis produced in a cost-efficient way^{69,70} plus (iii) microorganisms able to efficiently ferment complex sugar mixtures (including pentose sugars) in the presence of toxic inhibitors in lignocellulosic hydrolysates.

An ideal fermentation organism for industrial implementation in lignocellulose-derived ethanol production is expected to be able to produce cellulases and hemicellulases for the hydrolysis of hemicellulose and cellulose to consolidate hydrolysis and fermentation steps⁷¹. Although there have been many reports showing the expression of heterologous cellulolytic enzymes (e.g. endoglucanases and beta-glucosidases) in *S. cerevisiae* using synthetic biology approaches, the efficiency of cellulose and hemicellulose degradation by this way has not been sufficiently developed⁷²⁻⁷⁴.

A major challenge for lignocellulose-derived ethanol production results from the fact that the hydrolysis of lignocellulosic biomass into fermentable sugars is accompanied by the release of compounds that are inhibitory to microorganisms⁷⁵. These compounds mainly result from degradation of hemicelluloses during pre-treatment and enzymatic hydrolysis. Different studies have been conducted for both reducing microbial inhibitors in the lignocellulosic hydrolysates⁷⁶ and improving tolerance through genetic and metabolic engineering.

One of the well-documented advantages of synthetic biology is its potential to valorize the waste stream from biofuels production. For instance, although the CO₂ formed as a result of bioethanol formation, can be in principle taken up by plants via photosynthesis, but recently Schwander and coworkers (2016) developed a synthetic metabolic pathway that is even 20% more efficient than photosynthesis to fix the CO₂ from the atmosphere. This technology will be very useful in

developing countries and especially in those areas where the plants cannot grow due to the shortage of water or other factors. Another example is the biodiesel production via transesterification that generates 10 % (w/w) glycerol⁷⁷. Glycerol can be used as a carbon source for growing different kind of engineered microorganisms to produce biochemical and proteins. One such example is the production of 1,3-propanediol from glycerol, which is used in cosmetics, polymers, lubricants, foods, and medicines⁷⁸.

Another problem that is related to the use of fossil fuels is the release of harmful gasses in the air due to its combustion in engines. Acquiring expensive equipment and their maintenance to detect the levels of these harmful gasses in developing countries would not be feasible due to high cost. Very recently, a simplified biosensor was developed by an iGEM team (iGEM, 2016. inspector NO.CO.Li, Pakistan) that detects the levels of nitrogen oxide and carbon monoxide concentrations in the air. Various efforts in biotech sector have been dedicated to develop heat, cold, drought, and salinity-tolerant crops. These crops are anticipated to cope with the aftermath of climate change that results from global warming.

Last generation methods for engineering biological systems

The term synthetic biology dates back to 1910⁷⁹. The first report that is regarded as a landmark in this regard was originated around 1961⁸⁰. Later, the so-called pre-genomic era started between the 1970s and 1980s that mainly include the techniques such as molecular cloning and PCR. After this era, the synthetic biology field progressed with a faster pace. Especially, during the last decade i.e. since the mid of the 1990s, many techniques have been developed. For instance, RNAi-mediated gene knockdown, integration via homologous recombination, Zinc finger technology, transcription-activator-like effector nucleases (TALENs) and homing meganucleases. However, most of these methods have either low efficiency or results in off-target toxicity. Besides they are costly and time-consuming to engineer thus limiting their widespread use, particularly its application in developing countries where the resources are already very limited. Very recently, a new genome editing system called CRISPR-Cas9 was introduced and its potentiality to edit the genomes of human cells has been already reported⁸¹. This system has thrilled the synthetic biology community, and since then it has been used for genetic engineering of a variety of organisms. The reasons for its popularity are its accuracy and also

the fact that it is cheaper and faster than the previous genome editing system. It is anticipated and currently seems like it will revolutionize the synthetic biology paradigm. The use of CRISPR-Cas9 might need laws and regulations in future to make the properly controlled use of this technology. These guidelines are regularly under development in developed countries. However, the formulations of new laws do not always guarantee the proper receiving of genetically modified organism-based products as the inhabitant of different parts of the world react differently to the modern biotechnology⁸². The use CRISPR-Cas9 for genome editing of plants and microorganisms is already in practice, and biotech companies around the world are quickly adopting it. The application of genome editing methods is crucial in solving the human health problems. In the health area, many unresolved health issues still exist in humans such as AIDS, hepatitis and different kinds of cancers. The transferable disease such is AIDS is creating much chaos in developing nations such is in Africa, where the awareness of the public and resources to handle its epidemic are less. Very recently, the first CRISPR-Cas9 based clinical trial was attempted in China for curing the lung cancer of a patient⁸³. These developing countries also face the food shortage problem; that can also be addressed by application of these latest synthetic biology methods that can create robust crops as discussed above. In short, it will take time to reach the benefits or the customized CRISPR-Cas9 based genome editing methods to developing countries. Before its use in a routine way in these countries, laws and regulations needed to be developed, implemented and strictly observed.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing financial interest.

REFERENCES

1. Smith KR, Corvalán CF, Kjellstrom T. How much global ill health is attributable to environmental factors? *Epidemiology*. 1999; 10: 573-584. DOI: 10.1097/01.ede.0000239647.26389.80.
2. Prüss-Üstün A, Bonjour S, Corvalán C. The impact of the environment on health by country: a meta-synthesis. *Environ Health*. 2008; (7): 7. DOI: 10.1186/1476-069X-7-7.
3. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero Mercé, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLoS ONE*. 2012; 7(5): e35671. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>.
4. Stanaway JD, Shepard D, Undurraga D, Halasa Y, Coffeng LE, Bradi OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2016; 16(6): 712-723. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00026-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00026-8).
5. McMichael AJ, Woodruff RE. Climate change and human health. In *Encyclopedia of World Climatology* (ed John E. Oliver). 2005; 209-213.
6. The World health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization, 2002.
7. Gleick PH. Dirty-water: estimated deaths from water-related diseases 2000-2020. *The Pacific Institute Report*. 2002.
8. Cohen AJ, Anderson R, Ostro B, Pandey KD, Krzyzanowski M, Künzli N, et al. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *J Toxicol Environ Health A*. 2005; 68(13-14): 1301-1307. DOI: 10.1080/15287390590936166.
9. Smith KR, Mehta S. The burden of disease from indoor air pollution in developing countries: comparison of estimates. *Int J Hyg Environ Health*. 2003; 206(4-5): 279-289. DOI: 10.1078/1438-4639-00224.
10. The World health report 2003 - shaping the future. Geneva, World Health Organization, 2003.
11. Goldman, L, Tran, N. Toxics and poverty: the impact of toxic substances on the poor in developing countries. Washington, DC, The World Bank, 2002.
12. FAO/UNEP/WHO. Childhood pesticide poisoning: information for advocacy and action. Geneva, United Nations Environment Programme, 2004.
13. Fewtrell L, Kaufmann R, Prüss-Üstün, A. Lead: Assessing the environmental burden of disease at national and local level. *WHO Environmental Burden of Disease Series*. 2003; 54-55.
14. Drubin DA, Way JC, Silver PA. Designing biological systems. *Genes Develop*. 2007; 21:242-254. DOI: <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.1507207>.
15. Arkin AP. Synthetic cell biology. *Curr Opin Biotechnol*. 2001; 12: 638-644.
16. Benner SA, Sismour AM. Synthetic biology. *Nat Rev Genet*. 2005; 6(7): 533-543. DOI: 10.1038/nrg1637.
17. McDaniel R, Weiss R. Advances in synthetic biology: on the path from prototypes to applications. *Curr Opin Biotechnol*. 2005; 16(4): 476-483. DOI: 10.1016/j.copbio.2005.07.002.
18. Andrianantoandro E, Basu S, Karig DK, Weiss R. Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline. *Mol Syst Biol*. 2006; 2-14.

- DOI: 10.1038/msb4100073.
19. De Lorenzo V, Danchin A. Synthetic biology: discovering new worlds and new words. The new and not so new aspects of this emerging research field. *EMBO Rep.* 2008; 9(9): 822-827. DOI: 10.1038/embor.2008.159.
 20. König H, Frank D, Heil R, Coenen C. Synthetic genomics and synthetic biology applications between hopes and concerns. *Curr Genomics.* 2013; 14(1): 11-24. DOI: 10.2174/1389202911314010003.
 21. Nosten F, White NJ. Artemisinin-Based Combination Treatment of Falciparum Malaria. In: Breman JG, Alilio MS, White NJ, editors. *Defining and Defeating the Intolerable Burden of Malaria III: Progress and Perspectives: Supplement to Volume 77(6) of Am J Trop Med Hyg.* Northbrook (IL): American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2007.
 22. Lapkin AA, Peters M, Greiner L, Chemat S, Leonhard K, Liauw M, et al. Screening of new solvents for artemisinin extraction process using ab initio methodology. *Green Chemistry.* 2010; 12: 241-251. DOI: 10.1039/B922001A.
 23. Enserink M. Source of new hope against malaria is in short supply. *Science.* 2005; 307(5706): 33. DOI: 10.1126/science.307.5706.33.
 24. Ro DK, Paradise E, Ouellet M, Fisher K, Newman K, Ndungu J, et al. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature.* 2006; 440: 940-943. DOI: 10.1038/nature04640.
 25. Peplow M. Synthetic biology's first malaria drug meets market resistance. *Nature.* 2016; 530(7591): 389-390. DOI: 10.1038/530390a.
 26. Keasling JD. Synthetic biology and the development of tools for metabolic engineering. *Metab Engineer.* 2012; 14(3): 189-195. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymben.2012.01.004>.
 27. Flingai S, Plummer E, Patel A, Shresta S, Mendoza J, Broderick K, et al. Protection against dengue disease by synthetic nucleic acid antibody prophylaxis / immunotherapy. *Scientific reports.* 2015; 5:12616. DOI: 10.1038/srep12616.
 28. Mandlik V, Limbachiya D, Shinde S, Mol M, Singh S. Synthetic circuit of inositol phosphorylceramide synthase in *Leishmania*: a chemical biology approach. *J Chem Biol.* 2013; 6(2): 51-62. DOI: 10.1007/s12154-012-0089-7.
 29. Wise de Valdez MR, Nimmo D, Betz J, Gong HF, James AA, Alphey L, et al. Genetic elimination of dengue vector mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(12): 4772-4775. DOI: 10.1073/pnas.1019295108.
 30. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med.* 2014; 371: 411-423. DOI: 10.1056/NEJMoa1314981.
 31. Paerl HW, Dyble J, Moisaner P, Noble R, Piehler M, Pinckney J, et al. Microbial indicators of aquatic ecosystem change: current applications to eutrophication studies. *FEMS Micro Ecol.* 2003; 46: 233-246. DOI: 10.1016/S0168-6496(03)00200-9.
 32. Van Dorst J, Siciliano SD, Winsley T, Snape I, Ferrari BC. Bacterial Targets as Potential Indicators of Diesel Fuel Toxicity in Subantarctic Soils. Kostka JE, ed. *Applied and Environmental Microbiology.* 2014; 80(13): 4021-4033. DOI: 10.1128/AEM.03939-13.
 33. Sumampouw OJ, Risjani, Y. Bacteria as indicators of environmental pollution: review. *Int J Ecosys.* 2014; 4(6): 251-258. DOI: 10.5923/j.ije.20140406.03.
 34. Su L, Jia W, Hou C, Lei Y. Microbial biosensors: a review. *Biosens Bioelectron.* 2011; 26(5): 1788-1799. DOI: 10.1016/j.bios.2010.09.005.
 35. Belkin S. Microbial whole-cell sensing systems of environmental pollutants. *Curr Opin Microbiol.* 2003; 6: 206-212. DOI: 10.1016/S1369-5274(03)00059-6.
 36. Lei Y, Chen W, Mulchandani A. Microbial biosensors. *Anal Chim Acta.* 2006; 568: 200-210. DOI: 10.1016/j.aca.2005.11.065.
 37. Wilson, G. S. & Gifford, R. Biosensors for real-time in vivo measurements. *Biosens Bioelectron.* 2005; 20: 2388-2403. DOI: 10.1016/j.bios.2004.12.003.
 38. Grieshaber D, MacKenzie R, Vörös J, Reimhult E. *Electrochemical Biosensors - Sensor Principles and Architectures.* Sensors (Basel). 2008; 8(3): 1400-1458.
 39. Ramanathan K, Danielsson B. Principles and applications of thermal biosensors. *Biosens Bioelectron.* 2001; 16: 417-423. DOI: 10.1016/S0956-5663(01)00124-5.
 40. Fogel R, Limson J, Seshia AA. Acoustic biosensors. *Essays Biochem.* 2016; 60(1): 101-110. DOI: 10.1042/EBC20150011.
 41. Damborský P, Švitel J, Katrlík J. Optical biosensors. *Essays in Biochemistry.* 2016; 60(1): 91-100. DOI: 10.1042/EBC20150010.
 42. French CE, de Mora K, Joshi N, Elfick A, Haseloff J, Ajioka J. A5 synthetic biology and the art of biosensor design. In: Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats. *The Science and Applications of Synthetic and Systems Biology: Workshop Summary.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.


43. Nealson KH, Hastings JW. Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance. *Microbiol Rev.* 1979; 43: 496-518.
44. Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2001; 55: 165-199. DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.165.
45. Zhu J, Miller MB, Vance RE, Dziejman M, Bassler BL, Mekalanos JJ. Quorum-sensing regulators control virulence gene expression in *Vibrio cholerae*. *Proc Natl Acad Sci.* 2002; 99: 3129-3134. DOI: 10.1073/pnas.052694299.
46. Sanchez-Contreras M, Bauer WD, Gao M, Robinson JB, Downie AJ. Quorum-sensing regulation in rhizobia and its role in symbiotic interactions with legumes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2007; 362: 1149-1163. DOI: 10.1098/rstb.2007.2041.
47. Schultz D, Wolynes PG, Jacob EB, Onuchic JN. Deciding fate in adverse times: sporulation and competence in *Bacillus subtilis*. *Proc Natl Acad Sci.* 2009; 106: 21027-21034. DOI: 10.1073/pnas.0912185106.
48. Thomson NR, Crow MA, McGowan SJ, Cox A, Salmond GP. Biosynthesis of carbapenem antibiotic and prodigiosin pigment in *Serratia* is under quorum sensing control. *Mol Microbiol.* 2000; 36: 539-556. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.01872.x.
49. Hoang HH, Gurich N, Gonzalez JE. Regulation of Motility by the ExpR/Sin Quorum-Sensing System in *Sinorhizobium meliloti*. *J Bacteriol.* 2008; 190: 861-871. DOI: 10.1128/JB.01310-07.
50. Hammer BK, Bassler BL. Quorum sensing controls biofilm formation in *Vibrio cholerae*. *Mol Microbiol.* 2003; 50(1): 101-104. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03688.x.
51. Chouler J, Di Lorenzo M. Water quality monitoring in developing countries; can microbial fuel cells be the answer? *Biosensors (Basel).* 2015; 5(3): 450-470. DOI: 10.3390/bios5030450.
52. Aracic S, Manna S, Petrovski S, Wiltshire JL, Mann G, Franks AE. Innovative biological approaches for monitoring and improving water quality. *Front Microbiol.* 2015; 6: 826. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00826.
53. Wang L, Jeon B, Sahin O, Zhang Q. Identification of an Arsenic Resistance and Arsenic-Sensing System in *Campylobacter jejuni*. *Appl Environ Microbiol.* 2009; 75(15): 5064-5073. DOI: 10.1128/AEM.00149-09.
54. Goswami P, Das DK. A New highly sensitive and selective fluorescent cadmium sensor. *J Fluoresc.* 2012; 22: 391-395. DOI: 10.1007/s10895-011-0971-7.
55. Bontidean I, Mortari A, Leth S, Brown NL, Karlson U, Larsen MM, et al. Biosensors for detection of mercury in contaminated soils. *Environ Pollut.* 2004; 131: 255-262. DOI: 10.1016/j.envpol.2004.02.019.
56. DeAngelis KM, Ji P, Firestone MK, Lindow SE. Two novel bacterial biosensors for detection of nitrate availability in the rhizosphere. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71(12): 8537-8547. DOI: 10.1128/AEM.71.12.8537-8547.2005.
57. Raud M, Lember E, Jõgi E, Kikas T. Nitrosomonas sp. Based biosensor for ammonium nitrogen measurement in wastewater. *Biotechnol Bioprocess Eng.* 2013; 18: 1016-1021. DOI: 10.1007/s12257-013-0078-x.
58. Prest AG, Winson MK, Hammond JR, Stewart GS. The construction and application of a lux-based nitrate biosensor. *Lett Appl Microbiol.* 1997; 24: 355-360. DOI: 10.1046/j.1472-765X.1997.00064.x.
59. Kulakova AN, Kulakov LA, McGrath JW, Quinn JP. The construction of a whole-cell biosensor for phosphonoacetate, based on the LysR-like transcriptional regulator PhnR from *Pseudomonas fluorescens* 23F. *Microb Biotechnol.* 2009; 2: 234-240. DOI: 10.1111/j.1751-7915.2008.00082.x.
60. He Q, Miller EW, Wong AP, Chang CJ. A selective fluorescent sensor for detecting lead in living cells. *J Am Chem Soc.* 2006; 128(29): 9316-9317. DOI: 10.1021/ja063029x.
61. Chen CT, Huang WP. A highly selective fluorescent chemosensor for lead ions. *J Am Chem Soc.* 2002; 124: 6246-6247. DOI: 10.1021/ja025710e.
62. Nevoigt E. Progress in metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2008; 72(3): 379-412. DOI: 10.1128/MMBR.00025-07.
63. Nikolić S, Mojović L, Rakin M, Pejin D. Bioethanol production from corn meal by simultaneous enzymatic saccharification and fermentation with immobilized cells of *Saccharomyces cerevisiae* var. *ellipsoideus*. *Fuel* 2009; 88(9): 1602-1607. DOI: 10.1016/j.fuel.2008.12.019.
64. Cardona C, Quintero J, Paz I. Production of bioethanol from sugarcane bagasse: status and perspectives. *Bioresour Technol* 2010; 101(13): 4754-4766. DOI: 10.1016/j.biortech.2009.10.097.
65. Lynd LR. Overview and evaluation of fuel ethanol from cellulosic biomass: technology, economics, the environment, and policy. *Annu Rev Energy Environ* 1996; 21(1): 403-465. DOI: 10.1146/annurev.energy.21.1.403.
66. Solomon BD, Barnes JR, Halvorsen KE. Grain and cellulosic ethanol: history, economics, and energy policy. *Biom Bioen* 2007; 31(6): 416-425. DOI: 10.1016/j.biombioe.2007.01.023.

67. Mosier N, Wyman C, Dale B, Elander R, Lee Y, Holtzapple M, et al. Features of promising technologies for pretreatment of lignocellulosic biomass. *Bioresour Technol.* 2005; 96(6): 673-686. DOI: 10.1016/j.biortech.2004.06.025.
68. Sternberg D. Production of cellulase by *Trichoderma*. *Biotechnol Bioeng Symp.* 1976; (6): 35-53.
69. Duff SJ, Murray WD. Bioconversion of forest products industry waste cellulose to fuel ethanol: a review. *Bioresour Technol.* 1996; 55(1): 1-33. DOI: 10.1016/0960-8524(95)00122-0.
70. Olofsson K, Bertilsson M, Lidén G. A short review on SSF—an interesting process option for ethanol production from lignocellulosic feedstocks. *Biotechnology for biofuels* 2008; 1(1): 1-7. DOI: 10.1186/1754-6834-1-7.
71. Den Haan R, Rose SH, Lynd L. R, van Zyl W. H. Hydrolysis and fermentation of amorphous cellulose by recombinant *Saccharomyces cerevisiae*. *Metab Eng.* 2007; 9(1): 87-94. DOI: 10.1016/j.ymben.2006.08.005.
72. Baek S, Kim S, Lee K, Lee J, Hahn J. Cellulosic ethanol production by combination of cellulase-displaying yeast cells. *Enzyme Microb Technol.* 2012; 51(6-7): 366-372. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2012.08.005.
73. Yamada R, Nakatani Y, Ogino C, Kondo A. Efficient direct ethanol production from cellulose by cellulase-and cellodextrin transporter-co-expressing *Saccharomyces cerevisiae*. *AMB Express* 2013; 3(1): 1. DOI: 10.1186/2191-0855-3-34.
74. Olsson L, Hahn-Hägerdal B. Fermentation of lignocellulosic hydrolysates for ethanol production. *Enzyme Microb Technol.* 1996; 18(5): 312-331. DOI: 10.1016/0141-0229(95)00157-3.
75. Palmqvist E, Hahn-Hägerdal B. Fermentation of lignocellulosic hydrolysates. I: inhibition and detoxification. *Bioresour Technol* 2000; 74(1): 17-24. DOI: 10.1016/S0960-8524(99)00160-1.
76. Ma F, Hanna MA. Biodiesel production: a review. *Biores Technol.* 1999; 70(1): 1-15. DOI: 10.1016/S0960-8524(99)00025-5.
77. Mu Y, Teng H, Zhang D, Wang W, Xiu Z. Microbial production of 1, 3-propanediol by *Klebsiella pneumoniae* using crude glycerol from biodiesel preparations. *Biotechnol Lett.* 2006; 28(21): 1755-1759. DOI: 10.1007/s10529-006-9154-z.
78. González-Pajuelo M, Meynial-Salles I, Mendes F, Soucaille P, Vasconcelos I. Microbial Conversion of Glycerol to 1,3-Propanediol: physiological comparison of a natural producer, *Clostridium butyricum* VPI 3266, and an Engineered Strain, *Clostridium acetobutylicum* DG1(pSPD5). *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72(1): 96-101. DOI: 10.1128/AEM.72.1.96-101.2006.
79. Monod J, Jacob F. Teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth, and differentiation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1961; 26: 389-401.
80. Mali P, Yang L, Esvelt K. M, Aach J, Guell M, DiCarlo JE, et al. RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science.* 2013; 15: 339(6121): 823-826. DOI: 10.1126/science.1232033.
81. Kinderlerer J. Regulation of Biotechnology: Needs and Burdens in Developing Countries. Sheffield Institute of Biotechnological Law & Ethics, University of Sheffield, Sheffield, UK 2002.
82. Cyranoski D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. *Nature.* 2016; 539(7630): 479. DOI:10.1038/nature.2016.20988.

Aplicación de tecnologías de rehabilitación robótica en niños con lesión del miembro superior

Application of robotics rehabilitation technologies in children with upper limb disabilities

Jairo Andrés Acevedo Londoño¹, Eduardo Caicedo Bravo², Javier Ferney Castillo García¹

Forma de citar: Acevedo Londoño JA, Caicedo Bravo E, Castillo García JF. Aplicación de tecnologías de rehabilitación robótica en niños con lesión del miembro superior. Rev Univ Ind Santander Salud. 2017; 49(1): 103-114. DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017010> 

RESUMEN

Las lesiones de miembro superior ocasionan un profundo impacto en la calidad de vida del paciente. Es bien conocido que para la recuperación del paciente, debe permitírsele jugar un papel activo en su proceso de rehabilitación. Por esta razón, las nuevas tecnologías como la robótica, se están implementando para abordar este problema; tal como lo presentan las múltiples investigaciones reportadas en la literatura. En este artículo, se documentó una revisión de la literatura sobre dispositivos y sistemas robóticos para rehabilitación del miembro superior en niños, lo que incluyó algunos que aún se encuentran en fase de desarrollo, con el fin de ofrecer un panorama global sobre los diseños y soluciones que faciliten el avance de nuevos dispositivos. Para facilidad del lector, este documento se distribuyó en marco teórico, metodología, resultados y discusión, proyecciones de la ingeniería de rehabilitación y conclusiones.

Palabras clave: Tecnología de asistencia, ingeniería, robótica, terapia, rehabilitación, revisión.

ABSTRACT

Upper limb injuries cause a profound impact on patient's quality of life. It is well known that for the recovery of the patient, should be allowed to play an active role in their rehabilitation process. For this reason, new technologies such as robotics, are being implemented to address this problem; as presented by the multiple investigations reported in the literature. In this article, the review of devices and robotic systems for rehabilitation of the upper limb in children was documented, including some that are still under development, in order to provide a comprehensive overview of the designs and solutions to facilitate the development of new devices. For convenience of the reader, this document was distributed into theoretical framework, methodology, results and discussion, projections rehabilitation engineering and conclusions.

Keywords: Assistive technology, engineering, robotics, therapy, rehabilitation, review.

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia

2. Universidad Santiago de Cali. Valle, Colombia

Correspondencia: Jairo Andrés Acevedo Londoño. Dirección: Urbanización Yulima etapa 2 Bloque D4 – Apto. 404, Armenia/Quindío. Correo electrónico: jairo.acevedo@correounivalle.edu.co. Teléfono: +7 315-4275620

INTRODUCCIÓN

La discapacidad ocasiona una afectación en la calidad de vida y restricciones de acceso a la educación¹. Es bien conocido que los niños con discapacidad, generalmente tienen dificultades en su salud, bajo rendimiento educativo, menos oportunidades económicas y mayor pobreza en su adultez frente a personas sin discapacidad; como asegura la OMS². En consecuencia, se puede señalar una problemática económica y social denominada: “Costo de la discapacidad”³⁻⁴.

La robótica es un campo de la ingeniería que puede contribuir a solucionar esta problemática. Este campo ha sido desarrollado ampliamente y está siendo aplicado en gran diversidad de escenarios y campos de acción humanos, tal como ha venido ocurriendo en el campo de la rehabilitación⁵⁻⁶. Fundamentalmente, con el fin de mejorar de manera significativa la calidad de vida de pacientes y asistir importantes tareas como: Intervenciones quirúrgicas⁷⁻⁸ de todo tipo lo que incluye la microcirugía⁹, rehabilitación del accidente cerebro vascular¹⁰⁻¹¹ y cognitiva¹², rehabilitación motora¹³ de pacientes que han sufrido accidentes de miembros superiores¹⁴⁻¹⁵, asistencia robótica para diferentes tareas¹⁶, adecuación de ambientes inteligentes para viviendas de personas con discapacidad¹⁷ o para adultos mayores¹⁸.

Actualmente existen múltiples artículos de revisión sistemática de literatura en el campo de rehabilitación robótica¹⁹. Asimismo, hay una gran cantidad de sistemas robóticos para la rehabilitación del miembro superior que permiten realizar terapias mediante tareas repetitivas en entornos controlados, que asociados a software especializado de carácter lúdico permiten mantener una alta motivación del paciente. Sin embargo, hay pocos desarrollos para población infantil y aún falta por explorar y documentar de forma sistemática este campo. Debido a esto, este trabajo es muy importante porque mediante la síntesis observacional y retrospectiva de múltiples investigaciones, brindará información que permita actualizar a nuevos investigadores en el campo de la rehabilitación robótica de pacientes pediátricos, y ser un punto de partida para realizar trabajos futuros. Aunque se trató de seleccionar los artículos más citados, es muy claro que otra cantidad de artículos han sido omitidos debido a la amplia bibliografía en el tema. Por lo tanto, el objetivo de este artículo es presentar una revisión del estado de las tecnologías de asistencia y sus aplicaciones para la rehabilitación del miembro superior de niños que se encuentran en condición de discapacidad.

Debido al escaso número de aplicaciones para niños, algunas que han sido desarrolladas para adultos se están utilizando también con población infantil; como son: AMADEO^{®20,21}, PABLO^{®22}, DIEGO[®], pediatric ARMEO^{®23} spring, el sistema YouGrabber²⁴ y el sistema pediátrico interactivo basado en realidad virtual PITS²⁵ “*Pediatric Interactive Therapy System*” por sus siglas en inglés. En general, las primeras aplicaciones en niños tenían el propósito de estudiar la interacción con terapias asistidas por robots²⁶⁻²⁷, con el fin de observar la aceptación por parte del paciente y el terapeuta. Por ejemplo, en el año 1988 Cook, et al.²⁸ desarrollaron un sistema que permitió explorar el ambiente por parte de niños discapacitados usando un brazo robot. Albert Cook²⁹ ha sido uno de los investigadores más prolíferos en este campo con múltiples trabajos reportados en la literatura³⁰⁻³¹ como son: Proyectos orientados a la asistencia en tareas cotidianas³²⁻³³, el juego³⁴⁻³⁵ e interacción con un robot en el aprendizaje de niños con discapacidad física severa³⁶. También, el mismo año Harwin, et al.²⁷ desarrollaron un sistema basado en un robot de bajo costo y un sistema de visión artificial para ejecutar tareas educativas, donde se observó la motivación por el uso del robot y el aumento de la capacidad de hacer tareas imposibles sin este.

Por otro lado, el artículo se encuentra distribuido de la siguiente manera. En el Marco teórico se abordan aspectos conceptuales de la ingeniería de rehabilitación. En la metodología, se presenta brevemente el protocolo para la búsqueda de artículos, algunas técnicas y métodos. En los Resultados y discusión se describen brevemente los avances más significativos y se hace una discusión de las diferentes aplicaciones, Proyecciones de la ingeniería de rehabilitación, conclusiones y referencias bibliográficas.

MARCO TEÓRICO

La Robótica

La asociación de industrias robóticas de Estados Unidos define robot como: “*Manipulador reprogramable y multifuncional designado para manipular material, partes, herramientas o dispositivos especializados a través de movimientos variables programados para el desempeño de gran variedad de labores*”⁵. Karel Capek, introdujo el término “Robot” por primera vez en 1921, en una obra teatral denominada Rossum’s universal Robots (en español: “*los robots universales de Rossum*”). Donde describió máquinas inteligentes que aunque se crearon para servir a los humanos, dominaban el mundo y destruían la humanidad³⁷. Desde

ese entonces hasta el presente, esa idea ha evolucionado bastante y vemos el gran avance en la concepción e implementación de la robótica, como lo es en terapias de rehabilitación.

Lesiones del miembro superior

La ocurrencia de defectos congénitos en miembros superiores se estima que sea de un 0.3 a 1.0 por cada 1000 nacimientos. Debido a esto, la lesión congénita más común es la transradial de miembro izquierdo, y ocurre en un 40% de los casos³⁸. Las causas de las lesiones congénitas de miembros superiores son poco conocidas. Sin embargo, a diferencia de las lesiones ocasionadas por defectos congénitos, se conoce que la parálisis cerebral (PC) es la principal causa de discapacidad en niños, lo que afecta directamente el miembro superior³⁹⁻⁴⁰. Es importante mencionar que las lesiones congénitas normalmente no son susceptibles de intervención con robótica, esto se debe a la insuficiencia de funciones motoras en el paciente, como es el caso del miembro superior, donde se pueden presentar ángulos de movilidad articular insuficientes o dificultad para acoplarse a los diferentes módulos del sistema. Antes de la participación de un paciente en terapias del miembro superior, se debe evaluar si sus rangos de movilidad articular podrían servir para lograr los objetivos de la terapia. Por el contrario, las lesiones del miembro superior adquiridas en periodo perinatal o posterior, sí podrían ser tratadas con tecnologías robóticas.

Ingeniería de rehabilitación

La ingeniería de rehabilitación puede ser definida como: “La aplicación de soluciones tecnológicas a los diferentes problemas que podrían enfrentar en la cotidianidad personas con discapacidad”. En la actualidad, como resultado del acelerado avance en tecnologías para rehabilitación aplicadas en terapias; se puede proponer el concepto: Nuevas Tecnologías en Rehabilitación.

Las terapias usadas frecuentemente en niños se componen de movimientos repetitivos, orientados por un terapeuta con el fin de resolver una serie de tareas, para la adquisición de habilidades motoras. Debido a esto, y mediante la aplicación de la ingeniería de rehabilitación se puede complementar las sesiones de terapias, y de esta manera ser más motivantes. Por otro lado, la rehabilitación robótica frente a la rehabilitación tradicional presenta ventajas y desventajas como se presenta en la Figura 1. La rehabilitación tradicional puede aumentar considerablemente el estrés del niño por asistir al médico, y muchas veces no aplica a sus

necesidades; además, es insuficiente para la rehabilitación motora intensiva. Asimismo, la rehabilitación robótica tiene como desventaja el preconocimiento, donde el operador del sistema debe llegar a tener conocimientos de programación y electrónica. Además, muchas veces se pueden presentar limitaciones por la disponibilidad del hardware, lo que no sucede en la rehabilitación tradicional. Otra desventaja es el cierto grado de inseguridad por lesiones mecánicas.

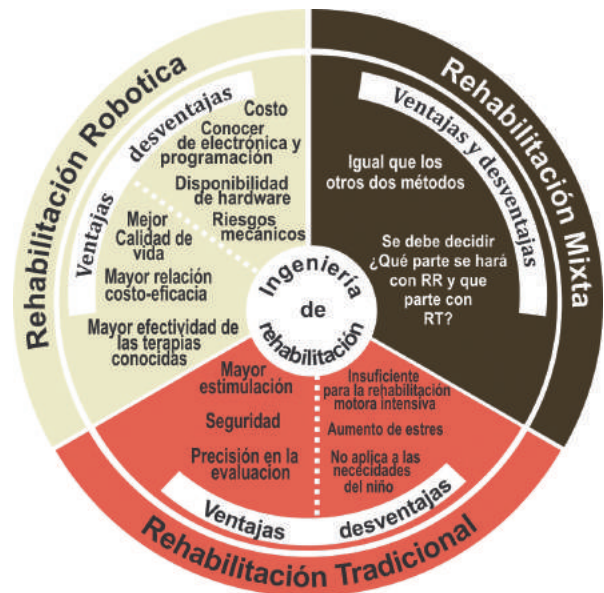


Figura 1. Ventajas y desventajas de la rehabilitación robótica (RR) frente a la rehabilitación tradicional (RT).

Por el contrario, las ventajas de la rehabilitación robótica son: Mayor relación costo-eficacia y mayor efectividad de las terapias que se aplican originando nuevas alternativas de rehabilitación. Esto es muy importante, por ejemplo daría la posibilidad a niños que tienen discapacidades severas, de desarrollar habilidades cognitivas¹³ en el proceso. Las nuevas tecnologías en rehabilitación brindan la posibilidad de reducir el uso de los dispositivos tradicionales, además de aumentar las capacidades del paciente, y provee nuevas formas de asistencia; en general, mejora el proceso global de su rehabilitación. Sin embargo, a medida que la población crece y las tecnologías se hacen más conocidas, se hace necesario incrementar la versatilidad de los dispositivos usados para suplir las nuevas demandas.

METODOLOGÍA

Métodos y criterios de Búsqueda

Se buscaron artículos publicados hasta el mes de mayo de 2016 utilizando los motores de búsqueda

de las bases de datos SCIENCE DIRECT, SCOPUS, EBSCO, SPRINGER LINK, RESEARCH GATE, IEEE Xplore, TAYLOR & FRANCIS. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda electrónica fueron “Rehabilitation therapies for children”, “Upper limb rehabilitation therapies”, “Children rehabilitation robotics” y “Rehabilitation robotics”. La búsqueda realizada se limitó a estudios con niños que sufrieran de lesión del miembro superior. También se tuvieron en cuenta estudios que incluyeran la evaluación de dispositivos de comunicación aumentada, la interacción y el aprendizaje con robots para el desarrollo cognitivo.

Criterios de elegibilidad de los estudios

Se hizo una revisión del estado presente de este campo de investigación que ha sido reportado en la literatura, principalmente tratándose de una revisión de publicaciones de los últimos 30 años. Se revisaron artículos en inglés o español, que correspondieran a estudios pediátricos culminados o algunos que aún se encuentran en fase de desarrollo. Debido a que no se conoce aún una revisión bibliográfica para rehabilitación robótica infantil del miembro superior, algunos artículos de revisiones de rehabilitación robótica sirvieron de referencia. Principalmente, se trató de enfocar a niños hasta los 14 años; sin embargo, debido a la gran dificultad de encontrar investigaciones hechas y reportadas en la literatura enfocadas a población infantil, se debió revisar estudios que incluían jóvenes de edades hasta los 19 años, y extraer la información útil. Además, se verificó que estos estudios incluyeran información metodológica sobre los criterios de inclusión (edad, diagnóstico, habilidades, nivel de desarrollo motor y cognitivo), protocolo de terapia, duración de la terapia, escalas funcionales de evaluación y métodos de análisis de la información.

Análisis de los estudios

Según el tipo de aplicación estudiada, la rehabilitación robótica podría verse desde dos enfoques: 1) Rehabilitación con robots terapéuticos y 2) Asistencia al paciente en tareas de la vida cotidiana⁴¹ mediante robots. Algunas aplicaciones importantes de la rehabilitación robótica reportadas en la literatura revisada son: Aplicaciones de monitoreo con realimentación del movimiento en terapias¹⁴, estrategias para la recuperación motora de pacientes que han sufrido un accidente cerebro vascular⁴², implementación de computadores para lograr aplicaciones de realidad virtual⁴³ y robots sociales⁴⁴⁻⁴⁵; así como, sistemas de rehabilitación del miembro superior⁴⁶⁻⁴⁷.

Es bien conocido que el grado de discapacidad presente en un paciente puede ser bastante severo. Debido a esto, se deben presentar alternativas que permitan la comunicación con los sistemas robóticos. A estos dispositivos o sistemas se les denomina tecnologías de acceso (comunicación aumentada), y se encargan de traducir los deseos del paciente manifestados mediante un movimiento físico, gesto facial, cambio psicológico o diferentes combinaciones con el fin de obtener una actividad funcional. Las tecnologías de acceso abarcan principalmente dos elementos que son: 1) Ruta de acceso, es decir los sensores y dispositivos de entrada (botones, joystick, teclado etc). 2) Unidad de procesamiento de la señal. De esta manera, Natasha Alves y colaboradores⁴⁸, han propuesto 5 métodos de acceso a la comunicación para pacientes con discapacidades severas. Las diferentes tecnologías propuestas se presentan en la Figura 2.

Asimismo, los dispositivos de rehabilitación robótica estudiados se diseñaron en función de aspectos como: Tipo de discapacidad, tecnología de acceso a la comunicación, el tipo de tecnología implementada, nivel de contacto entre paciente y robot, cuan inteligente o avanzado debe ser el sistema de rehabilitación robótica. En síntesis, con el fin de construir un sistema de rehabilitación robótica, se deben involucrar cinco aspectos:

- 1) Determinar los componentes mecánicos y electromecánicos teniendo en cuenta la seguridad del paciente.
- 2) Determinar los componentes electrónicos como: Sensores, procesadores, transductores e interfaces de comunicación.
- 3) Determinar criterios de inclusión como: El tipo de discapacidad, edad y habilidades cognitivas y motrices.
- 4) Programación del sistema robótico para su control. Se debe tener en cuenta que debe ser lo más automatizado e inteligente posible en términos tecnológicos.
- 5) Determinar el nivel de contacto entre paciente y robot. Es decir, si el robot va a operar con la aplicación de fuerza del paciente, o no tendrá contacto con este.

La importancia del debate tecnológico en los estudios incluidos acerca de las técnicas y métodos usados, se centra en cuan inteligentes y avanzadas pueden llegar a ser las tecnologías, además de otros aspectos que se deben tomar en cuenta en el caso de un niño; como es: Cuan interactivo y lúdico puede ser un dispositivo. Aunque evolucionan continuamente, las tecnologías involucradas pueden ser: Lógica difusa, redes

neuronales y algoritmos genéticos (técnicas conocidas como inteligencia computacional). Asimismo, la teoría de sistemas no lineales y caos, procesamiento de imágenes, robótica, micro y nanotecnología, dispositivos mecatrónicos e ingeniería de software.



Figura 2. Soluciones de acceso a la comunicación para niños con discapacidad motriz⁴⁹

Por otro lado, una etapa importante de cada artículo estudiado, fue la evaluación de los objetivos de la actividad y del desempeño del paciente en la terapia. Para evaluar los objetivos de una actividad, se puede utilizar la escala conocida como GAS (del inglés: “Goal attainment scale”) propuesta en 1994 por Kiresuk, et al⁴⁹. Asimismo, con el fin de evaluar el desempeño del paciente, se usan escalas de valoración funcional del miembro superior; esto quiere decir, hacer una estimación cuantitativa y cualitativa basada en la observación y el estudio de los gestos; así como los movimientos voluntarios del paciente.

En la literatura estudiada, se logró observar que los primeros trabajos que contribuyeron en el campo de rehabilitación robótica no describían con detalle el tipo de discapacidad ni el rango de edad del paciente. Sobre todo esta tendencia se mantuvo en las primeras investigaciones de la década de los 80. Definir el rango de edad de los niños y el tipo de discapacidad, por supuesto es de suma importancia e ineludible en el desarrollo de dispositivos o sistemas de rehabilitación robótica. Además, los criterios de inclusión eran muy generales, carecían de un enfoque interdisciplinario y no era frecuente el uso de herramientas de evaluación. Esta falta de enfoque podría ser causada probablemente por la complejidad del problema, porque es un campo de frontera en la investigación, por lo tanto un campo nuevo

que demanda ser explorado. También, no se describían con claridad la duración de las terapias y el número de sesiones, que permitieran afianzar los beneficios de aplicar nuevas tecnologías de rehabilitación. No obstante, estas primeras investigaciones contribuyeron al avance del campo de la rehabilitación robótica.

Por el contrario, actualmente las investigaciones enfocadas a rehabilitación del miembro superior en niños, son cada vez más completas. No obstante, se debe profundizar con más investigaciones que puedan determinar si los sistemas pueden producir mejoras significativas de pacientes, en comparación con las terapias tradicionales. A continuación, se discutirá brevemente los sistemas y ambientes desarrollados; y el impacto que han presentado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ciento veinte estudios cumplieron con los criterios de búsqueda, de los cuales fueron excluidos 70 por ser claramente irrelevantes o no cumplir con al menos un criterio de elegibilidad. También se descartan 15 por no estar disponibles los criterios de inclusión, 10 por no incluir información sobre la intervención (número de sesiones y duración de la terapia), 10 porque se centraron en la interacción con el robot con fines pedagógicos o lúdicos, y aunque se usaba el miembro superior no se le dio importancia, y 3 porque se tratan exclusivamente del estudio de habilidades para el uso de robots. De esta manera, se logró una base de datos de 12 documentos en formato PDF, proceso de búsqueda que se presenta en el diagrama de flujo de la **Figura 3**.

En la literatura estudiada, se pueden observar dos tendencias que permiten clasificar los sistemas o dispositivos de rehabilitación robótica, de acuerdo al nivel de interacción entre el paciente y la plataforma robótica. **Tipo 1:** Robots que usan habilidades motoras del paciente; es decir, establecen contacto con el paciente mediante la aplicación de fuerza como comando para lograr ciertas tareas, y **Tipo 2:** Robots que motivan al paciente en un ambiente controlado para imitar o seguir ciertos ejercicios, sin tener contacto. Esta última es una aplicación de la rehabilitación robótica innovadora que involucra al niño y lo hace parte de la terapia; este es el campo de los robots sociales⁵⁰ que permiten la creación de personajes artificiales, de esta manera los niños logran tener un compañero o interlocutor mucho más accesible. También, los robots sociales poseen dos perspectivas de diseño⁴⁵⁻⁴⁶, la primera son los inspirados en sistemas biológicos; y la segunda se denomina “Diseño funcional”, donde se busca alcanzar un robot “socialmente inteligente”. Bajo este enfoque,

la clasificación de los sistemas estudiados se presenta en el resumen de la **Tabla 1**, donde también se citan los artículos revisados y se describen brevemente de acuerdo al tipo de sistema robótico (Tipo 1 o 2), diagnóstico, intervención, escalas de evaluación, participantes y resultados.

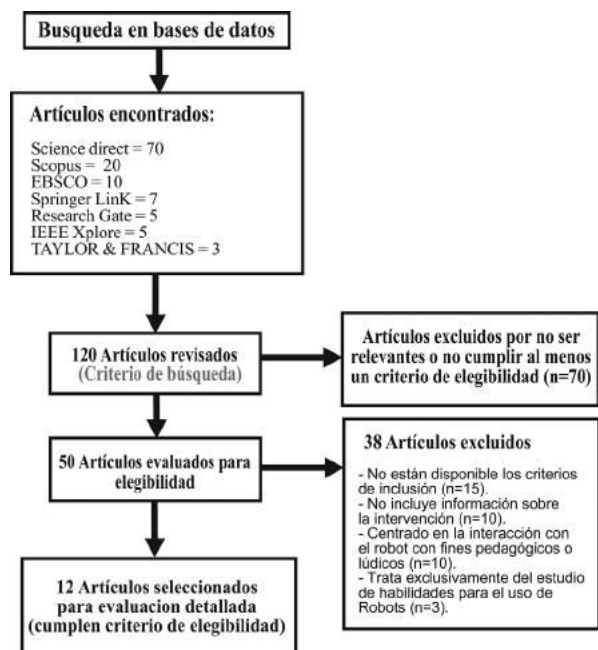


Figura 3. Proceso de búsqueda para revisión bibliográfica.

Las aplicaciones estudiadas sobre rehabilitación robótica en niños se han enfocado en las siguientes áreas: Aprendizaje de pacientes con discapacidad leve⁵¹ y severa²⁹⁻²⁷, diseño de dispositivos para comunicación aumentada⁵²⁻⁵³, asistencia en actividades lúdicas como el sistema **PLAYBOT**^{36,54}, determinación de la edad del desarrollo cognitivo³⁰ y asistencia robótica en las tareas de la vida cotidiana⁵⁵⁻⁵⁶. Lo anterior fue muy importante, porque permitió obtener sistemas capaces de ser aceptados por niños e integrarlos a las terapias. Debido a esto, y mediante diferentes resultados³²⁻³³ se demostró que la robótica abriría nuevas vías terapéuticas. En la actualidad, la aplicación de robots para rehabilitación del miembro superior en niños está dando sus primeros pasos y promete un avance promisorio en los próximos años. De esta manera, el robot **InMotion2**^{57,63}, fue el primer sistema adaptado y utilizado en 12 niños entre los 5 y los 12 años de edad con hemiplejía del miembro superior, causada por parálisis cerebral. La terapia se aplicó dos veces por semana, durante ocho semanas, con 60 minutos de duración por cada sesión. En esta se trató de motivar a los niños mediante un reto cognitivo y entretenido, para lograr tareas desafiantes mediante prácticas motoras y sensoriales. Como escalas

de evaluación se utilizaron Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb, Fulg-meyer y Modified Ashworth Scale. Asimismo, el proyecto concluyó que era posible utilizar dispositivos y terapias para adultos en niños que sufren de hemiplejía.

También se aplicó en niños el sistema pediátrico **Armeo®Spring**⁵⁸⁻⁵⁹. Éste se basó en el sistema **T-WREX** usado en adultos con derrame cerebral o lesión de medula espinal⁶⁰. El Armeo®Spring es un concepto de rehabilitación, compuesto por una órtesis para el brazo, instrumentada con un mecanismo con resorte para sostener la mano.

El sistema Armeo®Spring pediátrico, usa un Joystick que sirve de mando en un amplio espacio de trabajo 3D. En la actualidad, se está llevando a cabo un estudio por el servicio nacional de instituciones de salud de Estados Unidos⁶¹, con el propósito de evaluar el estado del paciente con lesión de miembro superior, antes y después de usar este sistema. Las terapias se hicieron tres veces por semana, durante tres semanas, con 45 minutos de duración por cada sesión, con 15 niños entre 7 a 17 años. Además, la terapia se hizo con el aumento progresivo de la dificultad, y aún no se reportan resultados en la literatura.

Aparte de las aplicaciones con robots físicos, se han desarrollado terapias mediante tecnologías como: robots virtuales, realidad virtual, realidad aumentada o la combinación de plataformas robóticas con las tecnologías en mención. Cifuentes⁶², mediante la herramienta de programación gráfica LabView, simuló un carro de fórmula uno. La terapia se desarrolló con una niña de 11 años, ella debió conducir el carro cinco veces a través de la pista con movimientos de su brazo. Como resultado se pudo ver el aumento de la motricidad fina.

Otro sistema robótico para el entrenamiento del miembro superior es el NJIT-RAVR⁶³ (*del inglés: "New Jersey Institute of Technology Robot-Assisted Virtual Rehabilitation System"*). Este consistió en un robot Haptic Master de 6 grados de libertad, en combinación con un anillo mecánico para sostener la mano. Éste se probó con dos niños con PC, quienes hicieron varios juegos en entornos de realidad virtual. La terapia se aplicó tres veces por semana, durante tres semanas, con 60 minutos de duración por cada sesión. Los escenarios se plantearon con el fin de lograr metas específicas de rehabilitación, tal como mejorar la velocidad y la precisión de los movimientos del hombro y codo; así como, mejorar los movimientos de supinación y pronación del antebrazo. En general, según la escala de valoración Melbourne, los pacientes mejoraron su actividad motora.

Tabla 1. Resumen de estudios sobre rehabilitación robótica infantil del miembro superior

Artículo	Sistema robótico	Diagnóstico	Intervención	Escalas de evaluación	Participantes	Resultados
[1] Fasoli, E.U. 2008	Robot InMotion (Interactive Motion Technologies Inc., Cambridge, MA). Tipo: 1	Parálisis cerebral, Hemiplejía del miembro superior.	2 veces/semana Durante 8 semanas	Quality of Upper Extremity Skills Test (QUEST), Fugl-Meyer, Modified Ashworth Scale, Parent questionnaire scores.	n=12, 5-12 años	Aumento de control y habilidad motora. Aumento del uso del brazo parético en las tareas cotidianas.
[2] Wood, E.U. 2009	CosmoBot, Sistema robótico de realimentación de movimientos de miembro superior. Tipo: 2	Parálisis cerebral Lesión del miembro superior.	2 sesiones de 20 minutos	NO se describe	n=3, 4-11 años	Se facilitó terapias mediante robótica y realimentación de movimientos.
[25] Wille, Suiza 2009	Guante instrumentado, en complemento con actividades basadas en realidad virtual (Robot PITS). Tipo: 1	Lesión miembro superior congénita o lesiones neurológicas periféricas.	3 veces/semana durante 3 semanas Duración: 45 min	Melbourne Assessment (MA), Box and Block Test (BBT), Nine Hole Peg Test (NHPT).	n=5, 11-15 años 1 mujer, 4 hombres	Fácil aplicación en niños.
[70] Qiu, E.U. 2009	Robot Haptic Master (Moog, The Netherlands). Tipo: 1	Parálisis cerebral, Hemiplejía.	3 veces/semana durante 3 semanas Duración: 60 min	Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function (MAUULF).	n=2, hombre de 10 años y 1 mujer de 7 años	Mejora de la actividad motora.
[3] Hayes Reino Unido 2009	Sistemas PSAMD, RSAMD. Juego de computador e interface de realimentación de fuerza. Tipo: 1	Parálisis cerebral	4 semanas	Cuestionarios, entrevistas para padres y niños.	n=15 con lesión n=37 sanos, 5-12 años	Aumento de la funcionalidad en general del miembro superior.
[59] Fasoli, E.U. 2010	InMotion Interactive Motion Technologies, Watertown, MA. Tipo: 1	Hemiplejía por parálisis cerebral.	2 veces/semana Durante 8 semanas	The Quality of Upper Extremity Skills Test (QUEST), Fugl-Meyer Assessment.	n=13, 4-12 años	Aumento de parámetros de funcionalidad motora de miembro superior.
[69] Cifuentes, México 2011	Robot virtual mediante LabView o video juego. Tipo: 1	Parálisis cerebral.	5 veces	Porcentaje de error de la trayectoria real.	1 niña de 11 años	Aumento de las habilidades finas del miembro superior.
[4] Green, Israel 2012	Tablero de mesa con realidad virtual. Tipo: 1	Hemiplejía, Parálisis cerebral.	3 sesiones/semana Durante 4 semanas Duración: 30 min/ sesión	ICY-CY International Classification of Functioning, Disability and Health.	n=4, 9-19 años	Progreso en el desarrollo de actividades de la vida diaria. No cambio la calidad de los movimientos del miembro superior pero aumentó el uso del miembro superior en la vida diaria.
[5] Winkels, Holanda 2012	Nintendo WiiTM Tipo: 1, 2	Parálisis cerebral.	2 veces /semana Durante 6 semanas Duración: 45 min	Melbourne Assessment of Upper Limb Function, ABILHAND-Kids.	n=15, 6-15 años	Progreso en el desarrollo de actividades de la vida diaria. No cambio la calidad de los movimientos del miembro superior pero aumentó el uso del miembro superior en la vida diaria.
[6] Suárez, España 2013	Robot social URSUS, con realidad aumentada. Tipo: 2	Hemiplejía, parálisis cerebral Lesión obstétrica plexo braquial.	NO se describe	Función de los miembros usando la evaluación "Nine hole peg", Goal Attainment Scale.	n=6, 3-6 años	Mayor motivación respecto a las terapias tradicionales
[7] Lathan, E.U. 2013	Sistema basado en CosmoBot. Tipo: 2	Hemiplejía, Parálisis cerebral Lesión del miembro superior.	2 veces/semana Durante 5 semanas Duración: 20 min/ sesión	GMFM.	n=6, 5-18 años	Aumento de parámetros de funcionalidad del miembro superior.
[8] Shire, Reino Unido 2016	Lápiz unido a un Robot PHANTOM Omni (Sensable Technologies, Inc.), Dispositivo de tecnología de tacto. Percepción Háptica. Tipo: 1	Dificultades motoras. Lesión miembro superior.	20 min/semana Durante 5 semanas	Clinical Kinematic Assessment Tool, (CKAT).	n=51, 5-11 años 34 hombres y 17 mujeres	Motivación en la terapia con el robot, completando las tareas plateadas.

Asimismo, la empresa Tyromotion ha desarrollado varios dispositivos para el miembro superior. El primero es **AMADEO**[®], utilizado en pacientes con dificultad para mover los dedos. Este es un dispositivo mecánico de rehabilitación, el cual permite la terapia pasiva, asistida o activa de los dedos. Aunque **AMADEO**[®] posee una limitación, no es adaptable para niños menores de 7 años que tienen una mano pequeña. El segundo es **DIEGO**[®], un dispositivo para pacientes que necesitan rehabilitación intensiva, con el fin de recuperar parámetros funcionales del miembro superior. **DIEGO**[®] es el primer robot del mundo para rehabilitación en usar compensación inteligente de gravedad o IGC (del inglés: “*Intelligent Gravity Compensation*”), esto se hace removiendo el peso del brazo del paciente al mismo tiempo que permite terapias pasivas, activas o asistidas del miembro superior. El tercer sistema es **PABLO**[®], y se usa para rehabilitación del movimiento del hombro. Además, los tres sistemas anteriores están combinados con extensos juegos de realidad virtual, que a su vez son motivantes y desafiantes. Sin embargo, no hay estudios pediátricos reportados en la literatura, lo que constituye una desventaja de estos sistemas respecto a las ventajas frente a la rehabilitación tradicional.

En 2009 Wille, et al.²⁵ desarrollaron un sistema de rehabilitación con protocolos de terapia, compuesto por un guante instrumentado para hacer actividades basadas en realidad virtual, denominado: Sistema pediátrico interactivo de terapia basado en realidad virtual. Además, este sistema es comercializado como **YouGrabber** por la compañía YouRehab⁶⁴ (Interactive Rehabilitation Systems). Se hizo una terapia donde participaron cinco niños con lesiones del miembro superior congénitas o lesiones neurológicas periféricas. La terapia se aplicó tres veces por semana, durante tres semanas, con 45 minutos de duración por cada sesión. Como instrumentos de evaluación se utilizaron Melbourne Assessment (MA), Box and Block Test (BBT) y Nine Hole Peg Test (NHPT). El resultado fue la motivación y la facilidad de aplicar en niños las terapias basadas en realidad virtual.

También, Hayes et al.⁶⁵ en 2009 desarrollaron una importante investigación en términos de diseño. El estudio se basó en la participación de los pacientes en el diseño y evaluación de dos dispositivos para rehabilitación del miembro superior de niños con parálisis cerebral, estos sistemas se denominaron: **PSAMD** y **RSAMD**. El proyecto se desarrolló con niños entre 5 a 12 años, 37 sanos y 15 con compromiso en sus miembros superiores. Lo anterior fue una buena oportunidad de explorar el campo de interacción

humano-computador, debido a que generalmente el diseño se hace con participación solo de maestros, padres y terapeutas; pero no con los niños directamente.

Green, et al.⁶⁶ evaluaron la viabilidad y el efecto terapéutico de un tablero de mesa con realidad virtual para mejorar habilidades motoras del miembro superior. Participaron cuatro pacientes de 9 a 19 años en tres sesiones de 30 minutos por semana, durante cuatro semanas. La evaluación se hizo por medio de la escala ICF-CY (del inglés: “*International Classification of Functioning, Disability and Health*”). Se obtuvo como resultado progreso en el desarrollo de actividades de la vida diaria.

De igual forma, la adaptación de sistemas comerciales de realidad virtual brindan la posibilidad de hacer terapias y estudios de rehabilitación del miembro superior, tal es el caso del **Nintendo Wii**[™], usado por Winkels⁶⁷ para tratar lesiones del miembro superior causadas por la parálisis cerebral. Se hicieron terapias dos veces por semana durante seis semanas, con una duración de 45 minutos por cada sesión, con 15 niños de 6 a 15 años. Para evaluar las actividades se usaron las escalas Melbourne Assessment of Upper Limb Function y ABILHAND-Kids. Como resultado se observó que no hubo cambio de la calidad de los movimientos del miembro superior; sin embargo, se aumentó el uso del miembro superior en la vida diaria.

En 2009 Wood, Lathan, Kaufman presentaron un ambiente y una plataforma robótica llamada **CosmoBot**⁶⁵. El robot detectó gestos y movimientos de los miembros superiores del paciente y realimentó la actividad a través del mismo robot. Se aplicaron pruebas a tres niños de 4 a 11 años, con lesión del miembro superior debido a parálisis cerebral. Como resultado se observó la facilidad de desarrollar terapias mediante robótica y realimentación de la actividad. Otro proyecto en 2013⁶⁹, mediante el uso de **CosmoBot**, se llevó a cabo con seis pacientes que sufrían de parálisis cerebral con edades entre 5 a 18 años y con niveles de discapacidad de I, III y IV según la escala funcional GMFM. De esta manera, se aplicó una terapia donde se evaluó el desempeño de los miembros superiores frente a pronosupinación y flexoextensión de muñeca. Una ventaja del sistema respecto a la terapia tradicional, es el tiempo de realimentación con las tareas del paciente que ocurre en menos de 500 ms aproximadamente, lo que es muy rápido. Por el contrario, una desventaja fue identificar claramente la eficacia del sistema debido al número de pacientes que participaron del estudio.

Suárez Mejías, et al.⁶⁸ en 2013 diseñaron un robot para neurorehabilitación llamado: “URSUS”, que se complementó con actividades de realidad aumentada. Este fue un robot social diseñado especialmente para rehabilitación de miembros superiores de niños con discapacidades motoras como hemiplejía. El estudio se llevó a cabo con seis niños de 3 a 6 años, y se evaluaron las actividades mediante GAS y Nine hole peg. Como resultado se mostró mayor motivación respecto a las terapias tradicionales. El mismo año Calderita, et al.⁶⁶ apropiándose del potencial de los robots sociales desarrollaron THERAPIST. Un ambiente tecnológico compuesto por un software con múltiples funciones y la plataforma robótica URSUS, el cual es un sistema interactivo más completo para asistencia en neurorehabilitación. Este interactúa con el paciente mediante percepción de movimientos y realizando acciones específicas, y al terapeuta le brinda herramientas administrativas, de monitoreo y planeación de tareas.

Recientemente, Shire, et al.⁷⁰ adaptaron un lápiz a un dispositivo de percepción háptica denominado: PHANTOM Omni, con el fin de desarrollar una serie de actividades en un ambiente virtual 3-D. El número de pacientes fue de 51, entre 5 a 11 años, correspondiente a 34 hombres y 17 mujeres. Como resultado de la terapia se observó el aumento de motivación en la terapia utilizando el robot.

PROYECCIONES DE LA REHABILITACIÓN ROBÓTICA

Diferentes investigadores apreciaron un panorama de gran desarrollo e influencia en el sector salud para la rehabilitación robótica⁶⁷, como empieza a ocurrir actualmente. Entender el futuro de la tecnología en mención no es tarea fácil, y para hacerlo se debe responder una serie de preguntas como aseguran Hidler, et al.⁶⁸, por ejemplo: ¿Cuál es la meta de un robot?, ¿Cuáles son las barreras de aceptación que una clínica y personal podrían establecer a dispositivos robóticos para rehabilitación?, ¿Cómo deberían ser los nuevos dispositivos, portátiles, o de uso doméstico?

A partir de los estudios revisados y de los avances presentados, se espera que robots terapéuticos y robots para asistencia tengan más funciones como: Aprender del paciente, detectar y reconocer cada día nuevos objetos, reconocer el rostro del paciente y la voz con el fin de expresar emociones. Estos robots terapéuticos podrán ser más precisos en reconocer posturas y movimientos individuales, interactuar de forma visual y usar más

tecnologías táctiles⁶⁹. De igual forma, se podrán integrar robots con telepresencia, lo que ofrecería la posibilidad de la telerehabilitación⁷⁰⁻⁷¹. Al mismo tiempo, se deberá brindar cada vez más seguridad, privacidad, intimidad y autonomía al paciente. Un resumen de las tecnologías disponibles para trabajos futuros se presenta en la **Figura 4**. Por lo tanto, de la elaboración de esta revisión de literatura podemos concluir lo siguiente.

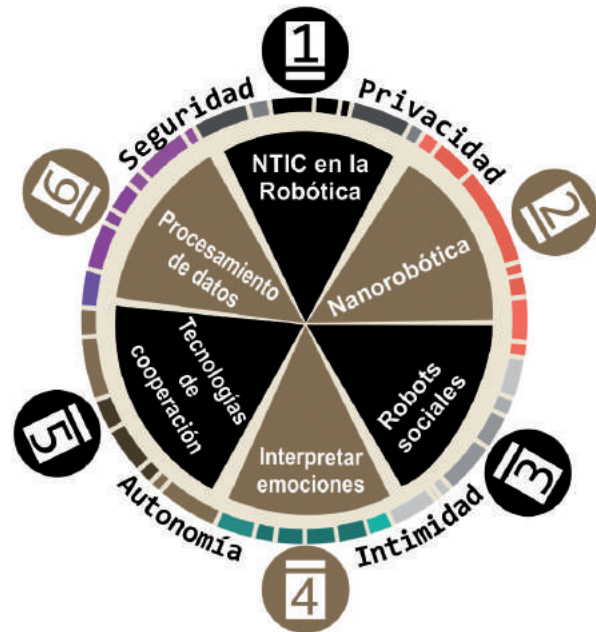


Figura 4. Proyección de la implementación de nuevas tecnologías en rehabilitación robótica

CONCLUSIONES

En este artículo de revisión se presentaron los avances que ha concebido la ingeniería de rehabilitación a través de la rehabilitación robótica para niños con lesión del miembro superior. Esto se consideró al estudiar la literatura reportada, donde cada año se desarrollan nuevos dispositivos, software y protocolos de terapia; aunque muchos de estos desarrollos son escasos para niños o no tienen aplicación alguna en población infantil. Sin embargo, en diferentes estudios reportados en la literatura especializada, las terapias con sistemas robóticos están demostrando ser igual de efectivas frente a las terapias convencionales, bajo los mismos parámetros de intensidad y tiempo de tratamiento. No obstante, se debe entender que el propósito de robots en terapias es ser una herramienta, en ningún momento puede sustituir el papel del fisioterapeuta o médico especialista para orientar la terapia e interpretar los resultados. Sin negar la importancia de la autonomía en los sistemas robóticos y su carácter lúdico, que permitan mantener una alta motivación por parte del paciente de

pediatría. En este orden de ideas, se debe garantizar el recurso humano necesario para que las sesiones de rehabilitación tengan una frecuencia deseable y así obtener los mejores resultados.

Por otro lado, se observó que la rehabilitación robótica posee su propio enfoque de los problemas técnicos que enfrentan ingenieros y diseñadores; esto significa que para desarrollar nuevos sistemas de rehabilitación robótica, se requiere tener en cuenta lo siguiente: La adaptabilidad al usuario final, el consumo energético y la aceptabilidad de la tecnología por terapeutas e instituciones especializadas en rehabilitación.

Finalmente, aunque los adelantos tecnológicos en rehabilitación robótica infantil van en aumento, actualmente se hace necesario mayor disponibilidad de información sistemática, aumento del componente interdisciplinar, delimitación del problema, realimentación de resultados, terapias lúdicas; así como, establecer alianzas con instituciones especializadas de salud.

REFERENCIAS

1. Serrano Ruiz CP, Ramírez C, Abril Miranda JP, Ramón Camargo LV, Guerra Urquijo LY, Clavijo González N. Barreras contextuales para la participación de las personas con discapacidad física. *Rev Univ Ind Santander salud*. 2013; 45(1): 41-51.
2. World Health Organization: World report on disability. 2011.
3. Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Censo 2005.
4. Lugo Agudelo LH, Seijas V. La discapacidad en Colombia: una mirada global Colombia. *Rev Colomb Med Fís Rehabil*. 2012; 22(2): 164-179.
5. Napper SA, Seaman RL. Applications of Robots in Rehabilitation. *Rob Auton Syst*. 1989; 5(3): 227-239. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0921-8890\(89\)90047-X](http://dx.doi.org/10.1016/0921-8890(89)90047-X).
6. Hillman M. Rehabilitation Robotics from past to present - A Historical Perspective. *Lecture Notes in Control and Information Science*. Berlin: Springer; 2006. p. 25-44.
7. Taylor RH. A Perspective on Medical Robotics. *Proc IEEE*. 2006; 94(9): 1652-1664.
8. Bann S, Khan M, Hernandez J, et al. Robotics in surgery. *J Am Coll Surg*. 2003;196(5): 784-795.
9. Parekattil SJ, Cohen MS. Robotic Microsurgery. In: Patel VR, ed. *Robotic Urologic Surgery*. London: Springer London; 2012 p.461-470.
10. Colombo R, Pisano F, Micera S, Mazzone A, Delconte C, Carrozza M et al. Robotic Techniques for upper limb evaluation and rehabilitation of stroke patients. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2005; 13(3): 311-324.
11. Reinkensmeyer D, Emken J, Cramer S. Robotics, Motor Learning, and Neurologic Recovery. *Annu. Rev. Biomed. Eng*. 2004; 6(1): 497-525.
12. Frank Lopresti E, Mihailidis A, Kirsch N. Assistive technology for cognitive rehabilitation: state of the art. *Neuropsychol Rehabil*. 2004; 14(2): 5-39.
13. Zhou H, Hu H. Human motion tracking for rehabilitation - A survey. *Biomed Signal Process Control*. 2008; 3(1): 1-18.
14. Umemura A, Saito Y, Fujisaki K. A study on power-assisted rehabilitation robot arms operated by patient with upper limb disabilities. In: IEEE, editor. 2009 IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics. Kyoto: IEEE; 2009. p. 451-6.
15. Maciejasz P, Eschweiler J, Gerlach-Hahn K, Jansen-Troy A, Leonhardt S. A survey on robotic devices for upper limb rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil*. 2014;11(1):1-29.
16. Rodriguez-losada D. A Smart Walker for the Blind. *Robotics & automation Magazine*. 2008:75-83.
17. Park K, Bien Z, Lee J, Kim B, Lim J, Kim J et al. Robotic smart house to assist people with movement disabilities. *Auton Robots*. 2006;22(2):183-198.
18. Stefanov D, Bien Z, Bang W. The Smart House for Older Persons and Persons With Physical Disabilities: Structure, Technology Arrangements, and Perspectives. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2004;12(2):228-250.
19. Maciejasz P, Eschweiler J, Gerlach-Hahn K, Jansen-Troy A, Leonhardt S. A survey on robotic devices for upper limb rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil*. 2014;11(1):3.
20. Sale P, Lombardi V, Franceschini M. Hand robotics rehabilitation: Feasibility and preliminary results of a robotic treatment in patients with hemiparesis. *Stroke Res Treat*. 2012(1):1-5
21. Stein J, Bishop L, Gillen G, Helbok R. A pilot study of robotic-assisted exercise for hand weakness after stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(11):887-894.
22. Seitz R, Kammerzell A, Samartzi M, Jander S, Wojtecki L, Verschure PFMJ, et al. Monitoring of Visuomotor Coordination in Healthy Subjects and Patients with Stroke and Parkinson's Disease: An Application Study Using the PABLOR-Device. *Int J Neurorehabilitation*. 2014;1(2):1-8.
23. Colomer C, Baldoví A, Torromé S, Navarro M, Moliner B, Ferri J et al. Efficacy of Armeo®Spring

- during the chronic phase of stroke. Study in mild to moderate cases of hemiparesis. *Neurología*. 2013;28(5):261-267.
24. Wille D, Eng K, Holper L, Chevrier E, Hauser Y, Kiper D, et al. Virtual reality-based paediatric interactive therapy system (PITS) for improvement of arm and hand function in children with motor impairment - A pilot study. *Dev Neurorehabil*. 2009; 12(1): 44-52.
 25. Pyk P, Wille D, Chevrier E, Hauser Y, Holper L, Fatton I, et al. A paediatric interactive therapy system for arm and hand rehabilitation. *Vir Rehabil*. 2008: 127-132.
 26. Harwin W, Ginige A, Jackson R. A robot workstation for use in education of the physically handicapped. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1988; 35(2): 127-131.
 27. Hogan H, Krebs HI, Charnnarong J, Srikrishna P, Sharon A. MIT-MANUS: A Workstation for Manual Therapy and Training I. In: IEEE, editor. *IEEE International Workshop on Robot and Human Communication*. IEEE; 1992. Ago 4; p. 161-165.
 28. Cook AM, Hoseit P, Liu KM, Lee RY, Zenteno-Sanchez CM. Using a Robotic Arm System to Facilitate Learning in Very Young Disabled Children. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1988; 35(2): 132-137.
 29. Stanger CA, Cook AM. Using Robotics To Assist In Determining Cognitive Age Of Very Young Children. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE; 1990. p. 1911-1912.
 30. Cook A, Hussey S. *Assistive technologies*. St. Louis: Mosby; 2002.
 31. Cook A, Polgar J, Cook A, Hussey S. *Cook & Hussey's assistive technologies*. St. Louis, Mo.: Mosby Elsevier; 2008.
 32. Cook AM, Liu KM, Hoseit P. Robotic arm use by very young motorically disabled children. *Assist Technol*. 1990; 2(2): 51-57.
 33. Cook AM, Meng MQH, Gu JJ, Howery K. Development of a robotic device for facilitating learning by children who have severe disabilities. *IEEE Trans neural Syst Rehabil Eng*. 2002;10(3):178-187.
 34. Adams K, Cook A, Encarnação P. Robots : Assistive technologies for play, learning and cognitive development. *Technol Disabil*. 2010; 22: 127-145.
 35. Cook AM, Howery K, Gu J, Meng M. Robot enhanced interaction and learning for children with profound physical disabilities. *Technol Disabil*. 2000; 13(1): 1-8.
 36. Cook A, Bentz B, Harbottle N, Lynch C, Miller B. School-Based Use of a Robotic Arm System by Children With Disabilities. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2005; 13(4): 452-460.
 37. Andrade A, Pereira A, Walter S, Almeida R, Loureiro R, Compagna D, et al. Bridging the gap between robotic technology and health care. *Biomed Signal Process Control*. 2014; 10: 65-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2013.12.009>.
 38. Biddiss E, Andrysek J. In: Tom Chau T, Fairley, editors. *Upper and Lower Extremity Prosthetics for Children and Youth*. Paediatric Rehabilitation Engineering. Taylor & Francis Group; 2011. p. 189-239.
 39. Reddihough D, Collins K. The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Aust J Physiother*. 2003; 49(1): 7-12.
 40. Miller F. *Cerebral palsy*. New York: Springer; 2005.
 41. Loos HM Van der, Reinkensmeyer DJ. *Rehabilitation and Health Care Robotics*. Handbook of Robotics. Springer; 2008. p. 1223-1251.
 42. O'Dell M, Lin C, Harrison V. *Stroke Rehabilitation: Strategies to Enhance Motor Recovery*. *Annu Rev Med*. 2009;60(1):55-68.
 43. Weiss PLT, Weintraub N, Laufer Y. In: Tom Chau T, Fairley, editors. *Virtual Reality Therapy in Paediatric Rehabilitation*. pediatric rehabilitation engineering from disability to possibility. Taylor & Francis Group; 2011. p. 291-328.
 44. Leite I, Pereira A, Mascarenhas S, Martinho C, Prada R, Paiva A. The influence of empathy in human-robot relations. *Int J Hum Comput Stud*. 2013; 71(3): 250-260.
 45. Fong T, Nourbakhsh I, Dautenhahn K. A survey of socially interactive robots. *Rob Auton Syst*. 2003; 42(4): 143-166.
 46. Eberhardt SP, Osborne J, Rahman T. Classroom evaluation of the Arlyn Arm robotic workstation. *Assist Technol*. 2000; 12(2): 132-143.
 47. Topping M, Ed BAC, Smith J, Hons BA. Handy 1: a robotic system to assist the severely disabled. *TechKnowLogia*. 2002; 76-77.
 48. Alves N, Blain S, Falk T, Leung B, Memarian N, Chau T. Access Technologies for Children and Youth with Severe Motor Disabilities. In: Tom Chau T, Fairley, editors. *Pediatric Rehabilitation Engineering From Disability to Possibility*. Taylor & Francis Group; 2011. p. 45-84.
 49. Kiresuk TJ, Sherman RE. Goal attainment scaling: A general method for evaluating comprehensive community mental health programs. *Community Ment Health J*. 1968; 4: 443-453.
 50. Malik NA, Hanapiah FA, Rahman RAA, Yussof H. Emergence of Socially Assistive Robotics in Rehabilitation for Children with Cerebral Palsy: A

- Review. *Int J Adv Robot Syst.* 2016;13(3):135.
51. Harwin W, Ginige A, Jackson R. A robot workstation for use in education of the physically handicapped. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1988; 35(2): 127-131.
52. Blannarovich AM, Lathan CE. Design of Personal Augmentation Devices (PADS): Exploratory Agents for Children with Severe Disabilities. Proceedings of the first joint BMNE/EMBS conference serving humanity, advancing technology. Atlanta USA: IEEE; 1999.
53. Higginbotham DJ, Bisantz AM, Sunm M, Adams K, Yik F. The effect of context priming and task type on augmentative communication performance. *Augment Altern Commun.* 2009; 25(1): 19-31.
54. Tsotsos J, Verghese G, Dickinson S, Jenkin M, Jepson A, Milios E et al. PLAYBOT A visually-guided robot for physically disabled children. *Im Vision Comput.* 1998; 16(4): 275-292.
55. Smith J, Topping M. The Introduction of a Robotic Aid to Drawing into a School for Physically Handicapped Children: A Case Study. *Br J Occupat Ther.* 1996;59(12): 565-569.
56. Kwee HH. Rehabilitation Robotics- Softening the Hardware. *Eng Med Biol Mag IEEE.* 1995;14(3):330- 335.
57. Fasoli SE, Fragala PM, Hughes R, Hogan N, Stein J. Upper limb robot-assisted therapy : a new option for children with hemiplegia. *Technol Disabil.* 2010; 22(4):193-198.
58. Hocoma. 2016 [Citado 15 Abril 2016]. Disponible en: https://www.hocoma.com/fileadmin/user/Dokumente/Armeo/bro_Armeo_Therapy_Concept_140226_en.pdf
59. Hocoma [Internet]. 2016 [consultado 15 Abril 2016]. Disponible en: <https://www.hocoma.com>
60. Sanchez RJ, Liu J, Rao S, et al. Automating arm movement training following severe stroke: Functional exercises with quantitative feedback in a gravity-reduced environment. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2006;14: 378-389.
61. The Use of Armeo Spring in Upper Extremity Rehabilitation [Internet]. 2016 [Citado 16 abril 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02636205?view=record>
62. Cifuentes-Zapien JE, Valdez-Aguilar A, Rojas-Correa F, Rojas-Correa J, Chong-Quero JE, Pineda-Olivares A. A video game for an upper limb rehabilitation robotic system for children with cerebral palsy. *Pan American Health Care Exchanges*, 2011. p. 189-193.
63. Qiu Q, Ramirez D, Saleh S, Fluet G, Parikh H, Kelly D et al. The New Jersey Institute of Technology Robot-Assisted Virtual Rehabilitation (NJIT-RAVR) system for children with cerebral palsy: a feasibility study. *J Neuroeng Rehabil.* 2009; 6(1): 40.
64. YouRehab [Internet]. YouRehab. 2016 [Citado 16 Abril 2016]. Disponible en: <http://yourehab.com/>
65. Wood KA, Lathan CE, Kaufman KR. Development of an interactive upper extremity gestural robotic feedback system: from bench to reality. 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Minneapolis: IEEE; 2009. p. 5973-5976.
66. Calderita LV, Bustos P, Suarez Mejías C, Fernandez F, Bandera A. THERAPIST: An autonomous and socially interactive robot for motor and neurorehabilitation therapies for children. 7th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare and Workshops. 2013; 374-377.
67. Yakub F, Md Khudzari AZ, Mori Y. Recent trends for practical rehabilitation robotics, current challenges and the future. *Int J Rehabil Res.* 2014; 37(1): 9-21.
68. Hidler J, Lum PS. Guest Editorial: The road ahead for rehabilitation robotics. *J Rehabil Res Dev.* 2011; 48(4): 7-10
69. Yakub F, Khudzari AZ, Mori Y. Recent trends for practical rehabilitation robotics, current challenges and the future. *Int. J. Rehabil. Res.* 2014;37(1):9-21.
70. Carignan CR, Krebs HI. Telerehabilitation robotics: Bright lights, big future?. *J Rehabil Res Dev.* 2006; 43(5): 695.
71. Kristoffersson A, Coradeschi S, Loutfi A, Severinson-Eklundh K. An Exploratory Study of Health Professionals, Attitudes about Robotic Telepresence Technology. *J Technol Hum Serv.* 2011; 29(4): 263-283.

Perception of pollution and arsenic in hair of indigenous living near a ferronickel open-pit mine (Córdoba, Colombia): Public health case report

Percepción de la contaminación y arsénico en cabello de indígenas viviendo cerca de una mina a cielo abierto de ferróniquel (Córdoba, Colombia): reporte de caso en salud pública

Alvaro J Idrovo¹, Carolina Rivero-Rubio¹, Claudia Amaya-Castellanos¹

Suggested citation: Idrovo AJ, Rivero Rubio C, Amaya Castellanos C. Perception of pollution and arsenic in hair of indigenous living near a ferronickel open-pit mine (Córdoba, Colombia): Public health case report. Rev Univ Ind Santander Salud. 2017; 49(1): 115-123. DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017011> 

ABSTRACT

Introduction: Indigenous Zenu residents living near the Cerro Matoso ferronickel mine (Montelibano, Cordoba, Colombia) have complained for many years about adverse health effects. **Objective:** To explore the perception of sources of pollution, adverse health effects and arsenic levels in the hair of residents near the mine in 2015. **Case presentation:** Two nominal grouping sessions were conducted (with men and women, separately). The skin of 15 individuals was examined for spots suggestive of hydroarsenicism. Seven hair samples were collected from women and sent to the *Centre de Toxicologie du Québec* for analysis with inductively coupled plasma mass spectrometry. The proximal, medium and distal segments of the hair were evaluated (n=21). The participants identified the ferronickel mine as the main source of pollution in the region. The exposure pathways they reported correspond to those recognized by environmental health for NiO and arsenic. The perceived adverse effects from the pollution are consistent with what can be expected when NiO and arsenic are present. The arsenic concentrations in hair ranged from 0.011 to 0.26 µg/g. The highest occurred roughly three years earlier in a girl who was 9 years old at that time. **Conclusions:** Exposure to arsenic near the ferronickel mine was confirmed, in addition to NiO, mercury and other metals. Future studies could explore the occurrence of adverse effects from arsenic, such as cancer, dermatosis, high blood pressure and reproductive and cardiovascular disorders.

Keywords: Arsenic, environmental pollution, mercury, mining, nickel monoxide, qualitative study, toxicology (MeSH).

RESUMEN

Introducción: Desde hace varios años indígenas de la comunidad Zenú residentes alrededor de la mina de ferróniquel “Cerro Matoso” (Montelibano, Córdoba, Colombia), se quejan de efectos adversos en la salud. **Objetivo:** Explorar la percepción sobre fuentes de polución, efectos adversos en salud y niveles de arsénico en cabello en individuos

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondence: Alvaro Javier Idrovo, Dirección: Carrera 32 No. 29-31. Bucaramanga, Santander, Colombia. E-mail: idrovoaj@yahoo.com.mx. Phone number: +7 634 4000 ext. 3195

AJI is editor of Salud UIS. During the evaluation process of this article, he did not become part of the committee that made decisions about the review process, and did not know the reviewers. This sought to ensure transparency in the editorial process.

residentes cerca de la mina en 2015. **Presentación del caso:** Se realizaron dos sesiones de grupos nominales (con hombres y mujeres aisladamente). Se revisó la piel de 15 individuos buscando manchas en la piel sugerentes de hidroarsenicismo. Se recolectaron siete muestras de cabello de mujeres, que fueron enviadas para análisis mediante espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo en *The Centre de Toxicologie du Québec*. Se evaluaron los segmentos proximal, medio y distal de cada cabello (n=21). Los participantes identificaron la mina de ferróniquel como la principal fuente de contaminación en la región. Las vías de exposición reportadas corresponden a vías reconocidas en salud ambiental para NiO y arsénico. Los efectos adversos que se perciben relacionados con la contaminación pueden ser esperados cuando existe NiO y arsénico. Las concentraciones de arsénico en cabello variaron entre 0.011 y 0.26 µg/g. La mayor ocurrió hace tres años aproximadamente en una niña que en ese tiempo tenía 9 años. **Conclusiones:** Se confirma la exposición a arsénico en los alrededores de la mina de ferróniquel, que se suma a la de NiO, mercurio y otros metales. Futuros estudios podrán explorar la ocurrencia de efectos adversos del arsénico como cáncer, dermatosis, hipertensión arterial y trastornos reproductivos y cardiovasculares.

Palabras clave: arsénico, contaminación ambiental, minería, estudio cualitativo, toxicología (DeCs).

INTRODUCTION

The indigenous Zenu residents living near one of the largest open-pit ferronickel mines (Montelibano, Córdoba, Colombia) in the world have complained for many years about health problems related with environmental pollution originated by the Cerro Matoso mine. This mine was discovered in the early 1950s, and mining and metallurgy processes began in 1982. The mine is currently controlled by the multinational BHP Billiton mining company. The indigenous residents reported an increase in the occurrence of neoplasms and reproductive, dermatological, ocular and respiratory problems, primarily. Unfortunately, this situation has not been adequately studied because of the early stage in the development of environmental health in Colombia as well as problems with the safety of researchers from the presence of guerrilla and paramilitary groups in the region. In this context, the indigenous community requested help from the Public Health Department of the Universidad Industrial de Santander (UIS) to study the situation.

Considering that waste is one of the main pollutants from mining processes, a study was found in the literature search that reported the presence of Fe₂O₃ (iron oxide), NiO (nickel monoxide) and other oxides among the solid waste material (scum) generated by the ferronickel mine¹. It is important to remember that the *International Agency for Research on Cancer* has classified nickel compounds as carcinogenic (Group 1)². In addition, high levels of Hg in blood and the presence of Cd, Cu, Zn and Pb in residents in the region have been reported³, and a study that measured Hg, Cu, Cd, Pb, Ni and Zn in samples of atmospheric deposits identified the presence of Ni and Zn metals near the mine⁴, which demonstrated the spread of the mining waste material by the wind. These authors also reported significant levels of Ni and Hg in sediments in the San Jorge River⁴, a region with a high number of substances that are toxic (carcinogenic

and non-carcinogenic) to humans and whose joint effects are unknown. In addition to the carcinogenic effects of nickel compounds, it is also important to remember that recent evidence suggests that a synergic action may occur in situations involving accumulated exposure to non-carcinogenic substances, which may increase the occurrence of neoplasms even at very low doses⁵.

Given the social responsibility of the UIS, a decision was made to assign a team of professors with experience in environmental health to explore the situation. The results presented herein represent a preliminary exploration which can serve to guide future studies in the region. This work reflects a public health practice rather than an investigation in the strict sense⁶, and is immersed in one of the principal environmental conflicts responsible for environmental injustice in Colombia⁷. While the activities presented herein do not constitute a formal study, the health significance of the findings motivated us to inform the scientific community in a preliminary manner. In this sense, this work reports the first results of arsenic quantification in hair (possibly related with hydroarsenicism), and community's perceptions on pollution originated in the ferronickel mine, and its relationship with human health.

CASE PRESENTATION

In October and November 2015, a field visit was conducted in Bocas de Uré, municipality of San Jose de Uré (**Figure 1**), one of the towns closest to the mine, to obtain preliminary information about the environmental health situation in the region. First, qualitative methods were used to identify the group perception⁸, or interpretation and understanding, of pollution and its effects on human health. Fifteen individuals with skin lesions were examined and, lastly, hair samples were taken to explore the historical exposure to arsenic. These exploratory activities will be described below.

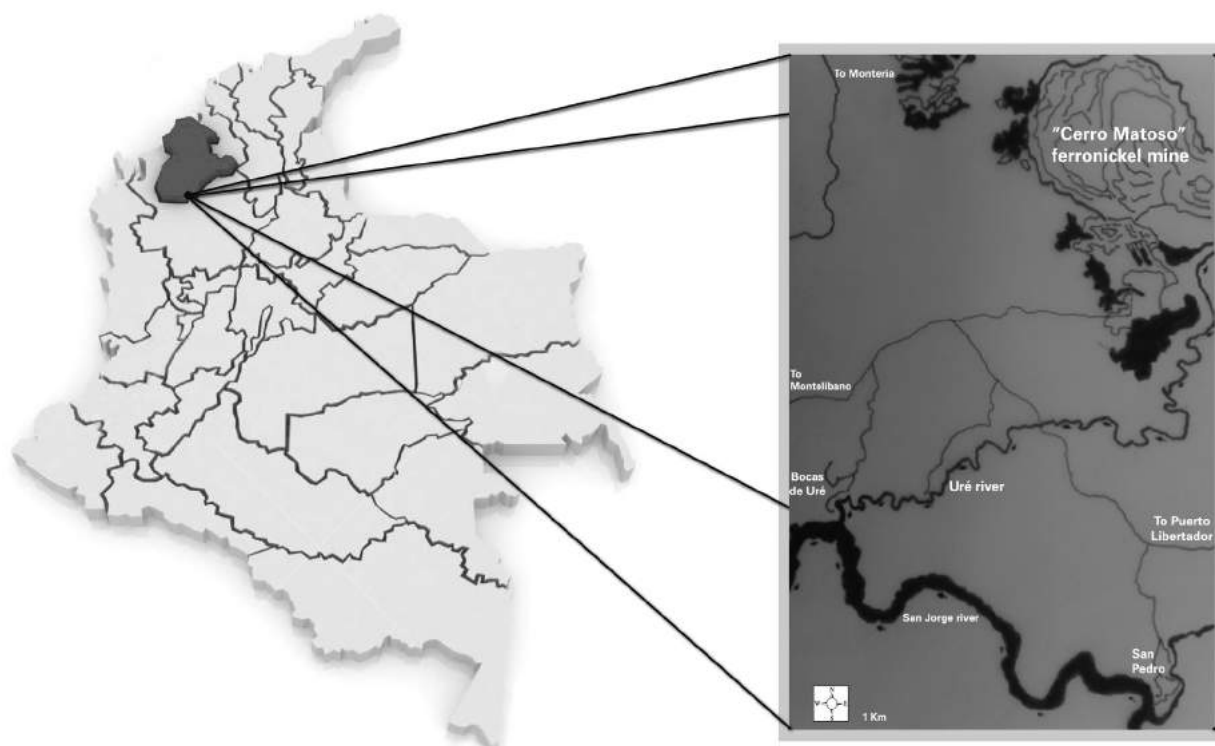


Figure 1. Location of Cerro Matoso ferronickel mine and Bocas de Uré.

Context. San José de Uré is a municipality in Córdoba, Colombia with an extension of 5,161 Km². It has an average temperature of 28°C and its municipal head is located 55 meters above sea level. It is the second most distant municipality of the Córdoba's capital (~149 Km). San José de Uré concentrates 0.64% of the total population of the department (approximately 10,376 inhabitants for 2011, of which ~52% belong to the rural area; it is divided into “corregimientos” of Batatalito, Bocas de Uré, Doradas, Pueblo Flecha, La Cristalina, Versailles and Viera Bajo. The main economic activities are plantation of rubber, rice, chili, yucca, and yam, informal extraction of gold, and the rearing of chickens, pigs and cattle. Houses do not have sewage, and bacteriological and physicochemical quality of the water reported are not safe for human consumption. The coverage for BCG and pentavalent vaccines is low.

In Bocas de Uré is settled a population that belongs to one of the six indigenous cabildos of the Zenú del Alto San Jorge's people. There were 62 families with 147 men and 62 women. Its borders are the Uré creek (east), the canyon of Can river (north), and the San Jorge river (north-west). Inhabitants do not have potable water or sewage system. The economic activities are agriculture (cassava, maize and bananas), fishing, and occasional employment as workers in the Cerro Matoso mine.

Qualitative exploration. Two nominal grouping sessions were conducted with five adult men (39 minutes long) and five adult women (70 minutes long) in Bocas de Uré. Participants were selected by the indigenous community and voluntarily participated after providing informed consent. Occupations of women (31 to 60 years old) were housewife (n=4) or community mother (n=1). Men (27 to 67 years old) worked in fishing and extraction of stone from rivers and streams. Two men reported occasional jobs in the ferronickel mine. Educational level was between illiteracy and full high school. The conversations were recorded on audio. This qualitative technique was chosen since the purpose was not to arrive at consensus but rather identify different perceptions about the study topic⁹, which would help to more fully understand the environmental health situation. To this end, four “a priori” categories were established: i) perception of current conditions in the community, ii) possible sources of pollution, iii) effects of pollution, and iv) solastalgia¹⁰. The sessions were recorded, transcribed and then analyzed by two investigators (CRR and CIA) with master level studies and experience in qualitative methods. Given the lack of knowledge and uncertainty of the situation under study the methodology was based on grounded theory¹¹.

The five men and five women who participated expressed their perceptions of the source of pollution and its effects on human health. For the participants, the ferronickel mine is clearly the main source of pollution in the region.

"The pollution is from the mine, because of the "scum" it produces (H1) [...] The "scum" is a material that is almost like flying dust; the wind takes care of sprinkling it around, and the "canga" is a solid material." (H3)

"La contaminación es por la mina, por la "escoria" que produce." (H1) [...] La "escoria" es un material casi como un polvillo volátil; la brisa lo encarga de regarlo, y la "canga" es un material sólido." (H3)

According to the participants, this material is directly carried by the wind or through water sources to places where residents are located:

"...then, once a wind kicked up and over there in the region some scum particles fell and everyone looked at each other, and that grease from the scum and people with allergies [...] I would say that it travels a long way ..." (M1)

"... entonces una vez pegó una brisa y ahí en la región cayeron unas partículas de escoria y la gente así se miraba, y eso brillantica de la escoria y gente con alergia [...], yo digo que eso llega muy lejos..." (M1)

"When it rains hard, it seems like blood running down, everything looks red (H3) and it looks like cream on top. It looks like oil, pure grease". (H2)

"Cuando llueve duro, parece que corriera sangre, se ve toda roja (H3) y se le ve como una nata por encima. Parece que fuera aceite, pura grasa." (H2)

They mentioned that the pollution worsened after the technological changes in the mining-metallurgy process:

"The water used to be taken from the ravine here, you would cook with it, wash with it. (H1) [...] after the last fifteen years since they installed the second line [electric furnace, whereas the first was carbon] it looks more polluted now, you can't take the water for cooking anymore. Before the second line, the smoke could be seen from far away but the scum wasn't seen like it is now". (H2)

"Aquí se cogía el agua de la quebrada, se comía de ahí, se lavaba". (H1) [...] desde hace 15 años que montaron la segunda línea [horno eléctrico, pues el primero era de carbón] ya se ve más contaminación,

ya no se puede coger agua para cocinar. Antes de la segunda línea se veía el humo a lo lejos pero no se veía la escoria como ahora" (H2).

As evidence that the mining process is the source of pollution, they described differences in the Uré River before and after it passes near the mine:

"If you took a look around Uré, you would see how they're joined, from the mine to over there is a change in the water; from the mine to over here there is another [...] We are bathing with that water because they pump it from over there and it doesn't get any kind of treatment". (H2)

"Si se pudiera hacer un recorrido al Uré se podría ver el empalme, de la mina hacia allá hay un cambio en el agua, de la mina hacia acá hay otro [...] Con esa agua nos estamos bañando porque la bombean desde allá y no tiene ningún tipo de tratamiento". (H2)

One of the most notable consequences from the pollution is the loss of crops, which can translate into food insecurity for the community:

"...that abundance has ended now, why, because of a lot of pollution now, the rice was lost, the yams, banana, yucca, fish, all of that has been lost. Why? because there is so much pollution". (M2)

"...ya esa abundancia se acabó, por qué, porque ya la mucha contaminación, el arroz se perdió, el ñame, el plátano, la yuca, el pescado, todo eso se ha perdido, ¿por qué?, por mucha contaminación que hay". (M2)

The community mentioned that the residents in the region and surrounding areas recognize adverse health effects from the mine. This is so obvious that just living in the region is associated with stigmatization:

"...a boy that was with her said to me, Where are you from? From Montelibano. "You are contaminated." It made me so sad, a disappointment. Because people ask, Where are you from? From Montelibano, and right away, Contaminated!" (H2)

"... un muchacho que iba con ella me dijo ¿y tú de dónde eres? De Montelibano "tú estás contaminado". Me dio una tristeza, una decepción. Porque la gente pregunta ¿tú de dónde vienes? De Montelibano, y de una vez, ¡contaminado!" (H2)

Respiratory and eye problems as well as skin lesions are frequent among the members of the community. Respiratory problems are associated with the dust that

comes from the mine, and the skin problems from contact with the water:

“They [referring to the doctors] say that the breathing problem is from cooking with logs, but that’s not true because we all cook with logs and people have died because it’s just their time, but many don’t cook with wood anymore.” (H4)

“Ellos [refiriéndose a los médicos] dicen que el problema de respiración es porque cocinan con la leña, pero eso no es cierto porque todos cocinamos con leña y la gente ha muerto porque le toca, pero muchos ya no cocinan con leña.” (H4)

“The kids here always have a lot of colds and with choking, because of the pollution”. (M6)

“Los niños aquí mantienen con mucha gripa y con asfixia, por la contaminación.” (M6)

“Burning in the eyes, burning. In the morning, this little girl, when we come here in the morning from the farm her eyes get red, red by the time we get to school, her little eyes stay like that, she says they sting”. (M2)

“En los ojos un ardor, un ardor. En la mañana esta niña cuando venimos en la mañana de la finca para acá se le ponen los ojos rojos, rojos al llegar al colegio, mantiene los ojitos así, ella dice que le pican.” (M2)

“I have a little 5 year-old girl whose whole little body is like that with spots, I just started to wash her with the water from the ravine and it got like that, spotted means that parts are white like that, the back, all over, like a cloth rag”. (M5)

“Tengo una niñita de 5 años que ella me tiene todo el cuerpecito lo tiene así saraviado, apenas la comencé a bañar con el agua de la quebrada se le puso así, saraviada quiere decir que la tiene por partes blancas así, la espalda, toda, como con paño.” (M5)

They also mentioned cases of heart disease and the death of young people, including former workers at the ferronickel mine:

“I had a workmate who had heart problems, it ended up rupturing, they had to put in a pacemaker, and he is now working in another position because they had to get him out of where he was working. Yes it’s because of the pollution, there were two, one died but this one was saved. The other died of the same thing, the heart”. (H2)

“Yo tenía un compañero que tenía problemas del corazón, le apareció perforado, le tuvieron que poner un marcapasos, y actualmente está trabajando

en otro puesto porque tuvieron que sacarlo de donde estaba trabajando. Si es por la contaminación, eran dos, uno murió pero este se salvó. El otro murió de lo mismo, del corazón” (H2).

“My husband was a healthy person and he died young”. (M2)

“Mi esposo era una persona alentada y murió joven.” (M2)

Examination of skin and quantification of arsenic in hair.

Fifteen individuals who arrived at the location where the nominal grouping sessions were performed were observed to have skin lesions (hyper- or hypopigmentation). The two physicians on the team (CRR and AJI) examined the lesions present on the individuals. Since the skin lesions were repeatedly mentioned during the interviews and the nominal groups, it was decided to collect hair samples from some of the women in order to measure arsenic. Men had more skin lesions but their hair length were very short to explore large exposure windows (months or years before). This was aimed at exploring the possibility of hydroarsenicism in the region given the presence of compatible skin lesions¹². This decision prevented the men from participating even though more skin lesions appeared among them.

Seven hair samples were voluntarily taken from women who had always lived in the region, and were sent to the *Centre de Toxicologie du Québec* of the *Institut National de Santé Publique* in Québec for analysis, where arsenic was quantified using inductively coupled plasma mass spectrometry. The physicians ascertained about some potential occupational and environmental sources of exposure. None of the participants had a known source of arsenic exposure. However, in the specialized literature mines are potential sources of arsenic.

Three 2 cm segments of each sample were analyzed: the segment most proximal to the scalp, the most distal segment available and a middle segment. This made it possible to obtain exposure data from different time frames, considering a hair growth of approximately 10 mm/month^{13,14}. Thus the analysis explored exposure over the prior two months, one year prior and the period corresponding to the maximum hair length. Not destroyed hair during the analysis is stored by the toxicological laboratory in Canada.

The results show the concentrations of arsenic in hair ranging from 0.011 to 0.26 µg/g for the different time

frames explored (Figure 2). The case of a 12 year-old girl who had the highest values is particularly noteworthy. This was found in the 35-37 cm segment which suggests that high exposure occurred approximately three years earlier. There was no specific sources of arsenic exposure identified in this case. She was student (secondary) with regular self-report health

status; the water for human consumption in her house was obtained from a pipe without treatment. Arsenic was detected in all the other cases, which suggests that exposure to low concentrations is ubiquitous, although the possibility of specific cases of high exposure is not dismissed. Unfortunately, this exploration could not identify the potential source of exposure.

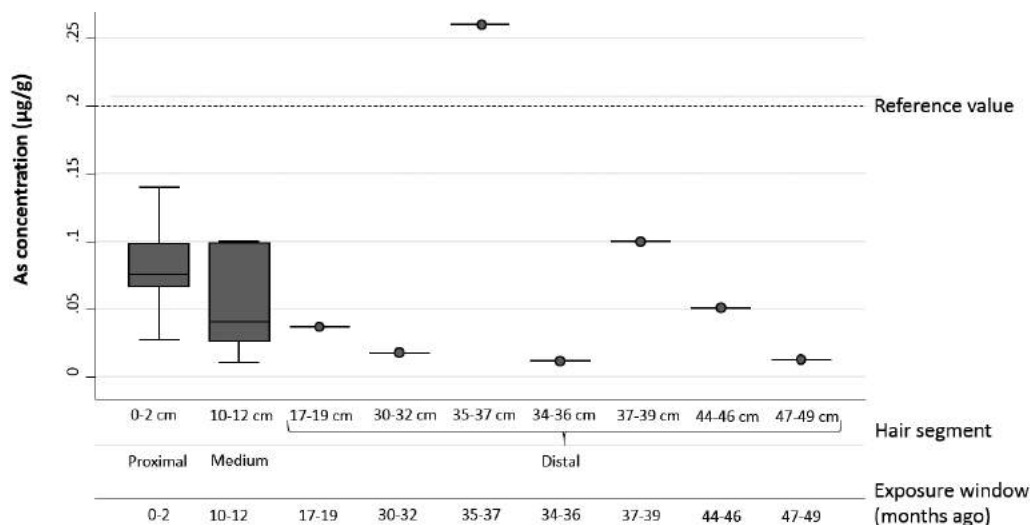


Figure 2. Concentration of arsenic in hair ($\mu\text{g/g}$)* among indigenous women living near the Cerro Matoso ferronickel mine (n=21).

* the reference value is from the Centre de Toxicologie du Québec, Institut National de Santé Publique, Quebec, Canada.

ETHICAL CONSIDERATIONS

Since this work was the consequence of a community request and was not a formal scientific study, there was not ethics committee approval. However, researchers met all national and international standards required in health studies with indigenous communities including children. Volunteers were informed of all activities undertaken, especially those related with examination of skin and quantification of arsenic in hair. This was pleasing to the community because this knowledge is a great benefit and it helps to resolve doubts about the diseases that affect several individuals. All participants signed an informed consent. Additionally, in the case of children their affirmative agreements with the clinical examination were obtained directly from each child.

DISCUSSION

For the indigenous, the Cerro Matoso ferronickel mine is clearly the main source of environmental pollution in the region. This is not odd given the large area occupied by the mine and its close proximity to the population. The indigenous community is clearly inside the mine's direct area of influence. In addition, the discourse of

the participants is congruent with exposure pathways that are known to occur for nickel, iron and arsenic, as well as other metals. In terms of nickel, the stories about winds transporting mining residues to surrounding areas are consistent with the findings of a previous environmental study⁴. The presence of water sources that pass near the mine, their excessive sedimentation and changes in the color of the water are indications of the movement of metals.

Previous studies in the region and the informants indicate the existence of other sources of pollution, such as carbon and gold mines which are associated with the presence of other metals^{3,4}. This strengthens the premise that the arsenic that is geologically present in the region¹⁵ can be transported by mining activities and reach humans through water used for human consumption and foods such as vegetables, fish and seafood, primarily.

This study's findings about arsenic merit special attention. Rather than attempting to associate its presence in the hair of women with health effects, which could be studied by future investigations, these results should be understood as an exploration of different arsenic exposure

time frames. The data clearly indicate the presence of the metalloid in concentrations similar to those reported in areas where mines exist¹⁶⁻¹⁸. The case that exceeds the reference value is an indication of the existence of populations with a higher degree of vulnerability, or where episodes have occurred in which arsenic increased due to accidents or disasters in mining areas, such as in Spain¹⁹ and more recently in Mexico²⁰ and Brazil²¹.

The exploration also showed that some of the indigenous residents (particularly men) had skin lesions characterized by hyper- or hypo-pigmentation suggestive of hydroarsenicism. This type of lesion is similar to those reported in other regions in the world where low levels of arsenic are found in water for human consumption¹². It is important to remember that adverse reproductive events^{22,23}, high blood pressure and heart disease²⁴ have been seen even with low arsenic concentrations. It is also important to note that these diseases are among those indicated by the indigenous community as present and they associate them with the ferronickel mine.

These findings should be interpreted in accordance with the limitations of the approaches used. Given the exploratory nature of this public health practice, the results are not representative nor can they be generalized to the population residing in the region. Complex environmental and environmental health studies are required in order to more fully understand the problem. Nevertheless, the presence of arsenic may create a health emergency of unforeseeable dimensions which, until now, has been hidden from the society. The effects may act synergically with other carcinogens, such as the NiO present in the region, as well as with other non-carcinogenic metals. A robust active surveillance system could be in the region to identify possible adverse health effects related with environmental pollution.

This is a clear example in which environmental impact studies of mining activities have not been able to evaluate the potential effects of mining processes on human health. The authorities urgently need to modify the lax and permissive regulations that excessively favor the mining sector by adopting regulations centered on valuing humans²⁵, and which enable performing a real cost-benefit evaluation. A recent study in a region of Colombia where a carbon mine is located indicates that the socio-environmental costs, and especially those involving disease, can exceed the economic benefits of extracting the mineral²⁶. According to the available data, that situation is not as serious for environmental health as the one described by the present work.

As a public health measure, unpolluted potable water needs to be immediately supplied to the population, and an aqueduct needs to be built to ensure the treatment and supply of water having excellent quality. This is undoubtedly within the scope of the actions that can be taken by the multinational that manages the mine, in addition to others that have been implemented in other regions of the world²⁷. The national health authorities were duly informed of this situation. Continuing these conditions where communities continue to experience high social vulnerability after more than 30 years of mining exploitation, and the mine's generation of large profits would unnecessarily perpetuate environmental injustice and social inequity.

Community leaders were informed of findings of this exploration, and an official report was delivered to the community. It could be used to support complaints submitted to government institutions and courts. Clinical decisions were not taken because results are related exclusively on exposures, and a formal study is needed to explore the causal relationship between mining wastes and adverse outcomes. Currently, some researchers from different universities are seeking funding to realize a big study in the region, and the Colombian Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences did a study following judicial orders. These findings are not public. Dissemination of these results to the scientific community is a researcher's commitment to visualize this hidden problem.

ACKNOWLEDGEMENTS

Thank you to the indigenous Zenú community for their collaboration during the fieldwork. Measurements of arsenic in hair were performed by Centre de Toxicologie du Québec, Institut National de Santé Publique, Quebec, Canada.

The study was supported by the Public Health Department, School of Medicine, Universidad Industrial de Santander, and the researchers' own resources.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Hernández Y, Carriazo JG, Almanza O. Characterization by XRD and electron paramagnetic resonance (EPR) of waste materials from "Cerro Matoso" mine (Colombia). *Mater Charact.* 2006;

- 57: 44-49. DOI: 10.1016/j.matchar.2005.12.003.
2. IARC Working Group. Nickel and nickel compounds. In: arsenic, metals, fibres, and dusts Volume 100 C. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012: 169-218.
 3. Madrid GL, Gracia Herrera LC, Marrugo Negrete JL, Urango Cardenas ID. Genotoxicidad de metales pesados (Hg, Zn, Cu, Pb y Cd) asociado a explotaciones mineras en pobladores de la cuenca del río San Jorge del departamento de Córdoba, Colombia. *Rev Asoc Col Cienc.* 2011; 23: 103-111.
 4. Marrugo-Negrete JL, Urango-Cardenas ID, Burgos Núñez SM, Díez S. Atmospheric deposition of heavy metals in the mining area of the San Jorge river basin, Colombia. *Air Qual Atmos Health.* 2014; 7(4): 577-588. DOI: 10.1007/s11869-014-0278-3.
 5. Goodson WH 3rd, Lowe L, Carpenter DO, Gilbertson M, Manaf Ali A, Lopez de Cerain Salsamendi A, et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis.* 2015; 36(Suppl 1): S254-296. DOI: 10.1093/carcin/bgv039.
 6. Amoroso PJ, Middaugh JP. Research vs. public health practice: when does a study require IRB review?. *Prev Med.* 2003; 36(2): 250-253.
 7. Pérez-Rincón MA. Injusticias ambientales en Colombia: estadísticas y análisis para 95 casos. *Amb Sosten* 2014; 4: 65-78.
 8. Blanco-Becerra LC, Pinzón-Flórez CE, Idrovo AJ. Estudios ecológicos en salud ambiental: más allá de la epidemiología. *Biomédica.* 2015; 35(supl.2): 191-206. DOI: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i0.2819>.
 9. Langford BE, Schoenfeld G, Izzo G. Nominal grouping sessions vs focus groups. *Qual Market Res.* 2002; 5: 58-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1108/13522750210414517>.
 10. Albrecht G, Sartore GM, Connor L, Higginbotham N, Freeman S, Kelly B, et al. Solastalgia: the distress caused by environmental change. *Australas Psychiatry.* 2007; 15(Suppl 1): S95-98. DOI: 10.1080/10398560701701288.
 11. Glaser BG, Strauss AL. The discovery of grounded theory: Strategies for qualitative research. New York: Aldine; 1967.
 12. Karagas MR, Gossai A, Pierce B, Ahsan H. Drinking water arsenic contamination, skin lesions, and malignancies: a systematic review of the global evidence. *Curr Environ Health Rep.* 2015; 2(1): 52-68. DOI: 10.1007/s40572-014-0040-x.
 13. Kintz P. Value of hair analysis in postmortem toxicology. *Forensic Sci Int.* 2004; 142(2-3): 127-134. DOI: 10.1016/j.forsciint.2004.02.027.
 14. Sen J. Human hair in personal identification and documenting drug and substance abuse. *Anthropologist.* 2010; 12(1): 47-58.
 15. Alonso DL, Latorre S, Castillo E, Brandão PF. Environmental occurrence of arsenic in Colombia: a review. *Environ Pollut.* 2014; 186: 272-281. DOI: 10.1016/j.envpol.2013.12.009.
 16. Bidone E, Castilhos Z, Cesar R, Santos MC, Sierpe R, Ferreira M. Hydrogeochemistry of arsenic pollution in watersheds influenced by gold mining activities in Paracatu (Minas Gerais State, Brazil). *Environ Sci Pollut Res Int.* (in press). DOI: 10.1007/s11356-016-6089-3.
 17. Romero-Freire A, García Fernández I, Simón Torres M, Martínez Garzón FJ, Martín Peinado FJ. Long-term toxicity assessment of soils in a recovered area affected by a mining spill. *Environ Pollut.* 2016; 208(Pt B): 553-561. DOI: 10.1016/j.envpol.2015.10.029.
 18. Álvarez-Ayuso E, Abad-Valle P, Murciego A, Villar-Alonso P. Arsenic distribution in soils and rye plants of a cropland located in an abandoned mining area. *Sci Total Environ.* 2016; 542(Pt.A): 238-246. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.10.054.
 19. Grimalt JO, Ferrer M, Macpherson E. The mine tailing accident in Aznalcollar. *Sci Total Environ.* 1999; 242(1-3): 3-11.
 20. Díaz-Caravantes RE, Duarte-Tagles H, Durazo-Gálvez FM. Amenazas para la salud en el Río Sonora: análisis exploratorio de la calidad del agua reportada en la base de datos oficial de México. *Rev Univ Ind Santander Salud.* 2016; 48(1): 91-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v48n1-2016010>.
 21. Lambertz M, Dergam JA. Mining disaster: Huge species impact. *Nature.* 2015; 528(7580): 39. DOI: 10.1038/528039b.
 22. Claus Henn B, Ettinger AS, Hopkins MR, Jim R, Amarasiriwardena C, Christiani DC, et al. Prenatal arsenic exposure and birth outcomes among a population residing near a mining-related superfund site. *Environ Health Perspect.* 2016; 124(8): 1308-1315. DOI: 10.1289/ehp.1510070.
 23. Quansah R, Armah FA, Essumang DK, Luginaah I, Clarke E, Marfoh K, et al. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2015; 123(5): 412-421. DOI: 10.1289/ehp.1307894.
 24. Jiang J, Liu M, Parvez F, Wang B, Wu F, Eunus

- M, et al. Association between arsenic exposure from drinking water and longitudinal change in blood pressure among HEALS cohort participants. *Environ Health Perspect.* 2015; 123(8): 80-12. DOI: 10.1289/ehp.1409004.
25. Idrovo AJ. Desastres mineros por vertimientos químicos son un peligro para la salud humana [comentario editorial]. *Rev Univ Ind Santander Salud.* 2016; 48(1): 119-120.
26. Cardoso A. Behind the life cycle of coal: Socio-environmental liabilities of coal mining in Cesar, Colombia. *Ecol Econ.* 2015; 120: 71-82. DOI: 10.1016/j.ecolecon.2015.10.004.
27. Mayes R. A social licence to operate: corporate social responsibility, local communities and the constitution of global production networks. *Global Networks* 2015; s1: S109-28. DOI: 10.1111/glob.12090.

Resúmenes

XIV Congreso Colombiano y VIII Congreso
Internacional de Genética Humana

*Revista de la Universidad Industrial de Santander.
Salud Vol.49 No.1 Enero - Marzo de 2017*

XIV Congreso Colombiano y VIII Congreso Internacional de Genética Humana

La edición XIV del Congreso Colombiano y VIII Internacional de Genética Humana, fue organizada por la Asociación Colombiana de Genética Humana (ACGH) y la Universidad Industrial de Santander (UIS), se llevó a cabo en el campus principal de la UIS, del 26 al 29 de octubre de 2016. El evento generó un espacio para el fomento, promoción y discusión de diferentes tópicos de la genética y para ello se diseñaron 10 simposios que reunieron los temas de mayor impacto en investigación genética en la actualidad: Cáncer, Genética Aplicada, Epigenética, Genética de Poblaciones, Genética Clínica, Genética Forense, Errores innatos del metabolismo, Genética de la conservación, Inmunogenética y Enfermedades Complejas.

En el congreso participaron conferencistas internacionales con una amplia trayectoria académica e investigativa como: Ángel Carracedo, profesor de la Universidad de Santiago de Compostela en España, Premio nacional de genética Clínica 2015, experto en Genética Clínica, Medicina forense, farmacogenómica y enfermedades complejas; Juan Cigudosa, presidente de la Asociación Española de Genética Humana, experto en investigación de translocaciones cromosómicas causantes de neoplasias, Martín Montecino, profesor y director del centro de investigación biomédica de la Universidad Andrés Bello de Chile, Fernando Bustos, investigador en el área de Epigenética del Massachusetts Institute of Technology; Dennis Rosen, profesor de la Universidad de Harvard y médico especialista en desórdenes de sueño pediátrico del Boston's Children Hospital; Roberto Mendoza, profesor asociado de la Universidad de Toronto y médico del Hospital for Sick Children en Canadá, experto en displasias esqueléticas; Jaime Vengoechea, profesor asistente de la Universidad de Emory, genetista clínico en áreas cardiovascular, oncológica y neurogenética; Leonor Gusmão, profesora de la Universidad Estatal de Rio de Janeiro en Brasil, experta en genética de poblaciones y miembro del comité ejecutivo de la Sociedad Internacional de Genética Forense (ISFG), Ulises Toscanini, director del laboratorio PRICAI- Fundación FAVALORO y presidente del GHEP- ISFG, experto en Genética Forense y de Poblaciones; Luis Carvajal, investigador en Cáncer de la Universidad de California – Davis; Norberto Gelbert, Pablo Sanjurjo, profesor de pediatría y Jefe de la sección de metabolismo del Hospital de Cruces en Vizcaya; Héctor Bolívar, profesor de la Universidad de Miami, investigador en el virus HIV; Jaime Góngora, Profesor de la Universidad de Sidney en Australia, experto en Genética de la conservación; Andrés Cortés, investigador en la Universidad de Uppsala en Suecia, experto en el estudio de genética vegetal y biología evolutiva.

Como conferencistas nacionales participaron: Bladimiro Rincón, Profesor de la Escuela de Microbiología de la UIS, investigador en el área de Cáncer; María Isabel Chacón, profesora Asociada de la U. Nacional, investigadora en Genética Vegetal; Iván Darío Soto, profesor de la U. de Antioquia, investigador en Ecología y genética de la conservación y Raquel Ocazionez, profesora de la Escuela de Medicina UIS, investigadora en virología.

Adicionalmente participaron investigadores de 64 instituciones (37 universidades, 16 Laboratorios de servicios genéticos, 10 hospitales y un Instituto de Investigación) de ocho países: Suecia, España, México, Costa Rica, República Dominicana, Ecuador, Brasil y Colombia, quienes presentaron los avances y resultados de 265 investigaciones: 68 presentadas en modalidad oral y 197 en modalidad Poster.

A continuación se presentan los resúmenes de los 265 trabajos de investigación.

Adriana Castillo Pico
Profesora Titular Laureada UIS
Presidenta del Congreso



Presentaciones Orales

SIMPOSIO CÁNCER

Caracterización clínica y genética de una familia colombiana con el síndrome de leiomiomatosis y cáncer renal hereditario (HLRCC)

Carolina Arenas Valencia¹, Martha Lucia Rodríguez López¹,
Andrea Yimena Cardona Barreto¹, Edgar Garavito Rodríguez¹,
Clara Eugenia Arteaga Díaz¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de leiomiomatosis y cáncer renal hereditario, es una enfermedad rara, de la cual desde su primer reporte, solo se han descrito aproximadamente 200 familias a nivel mundial. Hasta donde sabemos, ninguna de estas en Colombia. Se trata de una patología de herencia autosómica dominante, producida por mutaciones de línea germinal en el gen *FH*, que codifica para la enzima fumarato hidratasa. Clínicamente, pueden aparecer leiomiomas cutáneos, leiomiomas uterinos y tumores renales papilares tipo 2. **Objetivo:** Realizar una caracterización clínica-genética de los miembros de una familia colombiana con hallazgos del síndrome. **Metodos:** Se evaluó la presencia de características clínicas del síndrome en el probando, un individuo con nefrectomía parcial derecha, debido a una neoplasia, con reporte histopatológico compatible con cáncer renal papilar tipo 2; y quien además tenía historia familiar de muertes por esta misma causa. En dicho paciente, se corroboró la existencia de mutación de línea germinal en *FH* y se extendió el estudio a otros miembros de la familia en riesgo. **Resultados:** 19 miembros de la familia del probando aceptaron participar. En 5 de ellos (3 hombres y 2 mujeres) logró identificarse la mutación c.1349_1352delATGA, nunca antes reportada en la literatura, y que genera un truncamiento de la proteína. Las mujeres tenían antecedente de leiomiomas uterinos, no se evidenciaron leiomiomas cutáneos en ninguno de los pacientes y sólo el probando estaba afectado por el cáncer renal. Este trabajo, constituye muy probablemente el primer reporte hecho en Colombia sobre la enfermedad.

Palabras clave: Leiomiomatosis, cáncer renal, síndromes neoplásicos hereditarios.

Análisis genético en individuos con cáncer colorrectal

Carlos H Afanador-Ayala¹, Katherine A Palacio-Rúa¹,
Luis F Isaza-Jiménez¹, Enoc Ahumada-Rodríguez¹,
Carlos M Ocampo¹, Carlos M Muñetón-Peña¹

RESUMEN

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es una neoplasia frecuente en la población mundial, con altas tasas de incidencia y mortalidad. Se origina por diferentes alteraciones genéticas y el 80% de los casos es esporádico. Diversas vías moleculares están involucradas en el desarrollo del CCR. **Objetivo:** Evaluar alteraciones moleculares en individuos con cáncer colorrectal esporádico. **Métodos:** Se analizaron 39 muestras de CCR esporádico; se realizó un análisis de mutaciones en los genes *APC*, *KRAS* y *TP53* mediante PCR y secuenciación directa. Por otra parte, se determinó la inestabilidad microsatelital (MSI) con 5 marcadores STR mediante electroforesis capilar. **Resultados:** La frecuencia de mutaciones en APC fue del 18 % (7/39), en KRAS fue del 20% (8/39) y en TP53 fue del 5% (2/39). En el 5% (2/39) de las muestras se encontró mutaciones en *APC* y *KRAS* simultáneamente. Adicionalmente, se encontraron 5 polimorfismos en los tres genes; el más común fue el rs41115 en *APC*, rs12947788 y rs12951053 en *TP53*, y rs12228277 en *KRAS*. En el 35% (14/39) de las muestras analizadas se determinó la MSI **Conclusiones:** Se presentó una baja frecuencia de mutaciones en los genes analizados. Por el contrario, se encontró una alta frecuencia de polimorfismos; la MSI en CCR fue un evento común en los pacientes analizados. Nuestros resultados sugieren que existen varias vías genéticas en la carcinogénesis del CCR; además; que los factores ambientales y étnicos podrían estar influenciando el perfil de mutaciones en los pacientes colombianos con CCR.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, KRAS, APC, TP53, Mutación, polimorfismo, MSI.

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Carolina Arenas Valencia, carenasv@unal.edu.co

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Carlos M. Ocampo, carlosmendez20@gmail.com

Mutaciones germinales en pacientes con cáncer de mama y ovario hereditario en Medellín, Colombia

Alicia María Cock-Rada^{1,2}, Carlos Andres Ossa¹,
Mauricio Borrero^{1,2}, Fernando Herazo¹, Gonzalo Ángel¹,
René Pareja¹, Gabriel Jaime Rendón¹, Luis Palacios¹,
María Elvira Montoya¹, Alejo Jiménez¹,
Diego Mauricio González¹, León Darío Ortiz¹,
Héctor Iván García^{1,2}, Adolfo López¹,
Rodolfo Gómez Wolff^{1,2}

RESUMEN

Introducción: Las mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2* son responsables del 30-50% del cáncer de mama y ovario hereditario. En Colombia se han descrito 3 mutaciones fundadoras en *BRCA1/2*, pero existen pocos estudios en el país sobre la etiología genética del cáncer de mama y ovario hereditario. **Objetivo:** Determinar la frecuencia y el patrón de mutaciones germinales en genes de predisposición al cáncer en pacientes con sospecha de cáncer de mama y ovario hereditario referidos a la consulta de Genética en el Instituto de Cancerología en Medellín. **Métodos:** 80 pacientes con criterios para estudio genético de cáncer de mama y ovario hereditario (Guías NCCN 2015) recibieron consejería genética y se les realizó un estudio de 25 genes de predisposición al cáncer. **Resultados:** 17 pacientes (21.25%) fueron portadoras de una mutación deletérea en un gen de predisposición al cáncer de mama y/u ovario: *BRCA1* (7), *BRCA2* (7), *PALB2* (1), *ATM* (1) y *MSH2* (1). Algunas de las mutaciones encontradas en *BRCA1/2*, no habían sido descritas anteriormente. 15 pacientes portadoras de una mutación tenían historia de cáncer de mama y dos de cáncer de ovario (*BRCA1*, *MSH2*). El 35% de los estudios reportaron variantes de significado incierto en uno o dos genes. **Conclusiones:** Debido a la alta tasa de mutaciones en *BRCA1/2* y en otros genes de predisposición al cáncer de mama y/u ovario en nuestra población, es necesario realizar un estudio completo de genes implicados en estos cánceres hereditarios para brindarle al paciente y su familia un adecuado manejo del riesgo de cáncer.

Palabras clave: Cáncer de mama y ovario hereditario, predisposición al cáncer.

Caracterización de Mutaciones en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (Hospital Manuel Uribe Ángel-Envigado/2015)

Andrés Cardona¹, Jeanette Prada-Arismendy¹, Erwing Castillo²,
Johana Carolina Arroyave¹, Fabian Cortes¹

RESUMEN

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia más común en adultos, con una mortalidad de 75%. La detección de nuevos marcadores moleculares ha adquirido importancia en diagnóstico, pronóstico y seguimiento, así como para el desarrollo de terapias moleculares específicas. **Objetivo:** Caracterizar la proporción de mutaciones en LMA en un grupo de pacientes colombianos. **Métodos:** Se extrajo ADN total a partir de sangre periférica de pacientes nuevos diagnosticados con LMA. Por medio de PCR cuantitativa se evaluaron las siguientes mutaciones:

GEN	MUTACIÓN (COSMIC-ID)
<i>CEBPA</i>	Inserciones:18543-18447-18099
<i>DNMT3A</i>	Puntual:p.R882C ITD:27979-28921-19737-19790-28771
<i>FLT3</i>	Puntual (Dominio Yuxtamembrana):19522-27906 TKD:785-783-787-788
<i>IDH1</i>	Puntual:28748-28749-28747-28746-28750
<i>IDH2</i>	Puntual:41590-33733
<i>NPM1</i>	Inserciones:20814-17571-20806-17573-20815-20813-17559
<i>NRAS</i>	Puntual:580-584-563-564-569-573
<i>KIT</i>	Puntual:1311-1310-1314

Resultados: Se recolectaron muestras de 11 pacientes (hombre 45,5% vs. Mujeres 54,5%, con edades promedio de 45 años). La frecuencia de mutaciones fue: *NRAS*:63.6%; *FLT3*:63.6%; *IDH2*:54.5%; *CEBPA*:18.2%; *DNMT3A*:18.2%; *NPM1*:18.2%; *KIT*:9.1%; *IDH1*:9.1%. Se encontraron mutaciones co-ocurrentes: *FLT3-NRAS* (n=5/9) y *FLT3-IDH2* (n=4/9). Todos los pacientes con mutaciones en *CEBPA* o *IDH1*, presentaron mutaciones en *IDH2*; y aquellos con mutaciones en *DNMT3A* exhibieron mutaciones en *FLT3* e *IDH2*. Entre las mutaciones halladas, 22.2% fueron inserciones, 27,8% transversiones y 50% transiciones. **Conclusión:** La frecuencia de mutaciones encontradas en los genes *NRAS-FLT3-CEBPA-IDH2* fue superior a lo reportado en la literatura, mientras que la frecuencia de mutaciones de *DNMT3A* e *IDH1* fue similar a datos previos. Las mutaciones de *NPM1* fueron más frecuentes que lo encontrado en un estudio colombiano (12.5%). Nuestros resultados sugieren una alta proporción de mutaciones clasificadas dentro del grupo de riesgo intermedio. Es necesario confirmar estos resultados por medio de secuenciación y aumentar el número de pacientes.

Palabras clave: LMA, cáncer, mutaciones.

1. Instituto de Cancerología Las Américas. Medellín, Colombia.

2. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Cock-Rada AM, alicia@oncogenetica.co

1. Instituto Tecnológico Metropolitano (ITM). Medellín, Colombia.

2. Hospital Manuel Uribe Ángel. Envigado, Colombia.

Correspondencia: Andrés Cardona, andresce68@gmail.com

Paneles multi-gen para el diagnóstico de cáncer hereditario: experiencia de un centro oncológico

Ana Milena Gómez Camacho¹, Diogo Soares¹, Alexandre Da Costa¹, Daniele Paixão¹, Maria Nirvana Formiga¹, Rima Jbili¹, María Isabel Achatz¹

RESUMEN

Introducción: Los paneles multi-gen permiten la evaluación simultánea de múltiples genes de predisposición al cáncer, constituyéndose como una herramienta posiblemente más eficiente y económica que la tradicional evaluación secuencial. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico y la utilidad clínica deben ser mejor definidos. **Objetivo:** Describir los resultados de la evaluación genética a través de paneles multi-gen de pacientes con indicación para estudio de cáncer hereditario. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo analizando las características clínicas y resultados de pruebas genéticas de pacientes con historia personal y/o familiar de cáncer y evaluados mediante paneles multi-gen en 6 laboratorios comerciales. **Resultados:** Fueron incluidos 190 pacientes y se identificaron variantes patogénicas (VP) en 25,3% (48/190), con un total de 52 VP, y al menos una variante de significado incierto (VUS) en 40,5% (77/190) de los pacientes. De las VP, 52% (26/52) fueron en genes BRCA1/2 y 48% fueron en otros genes de alta (TP53, MUTYH, PMS2, MEN1, SDHD) y moderada penetrancia (ATM, BRIP1, CHEK2, RAD51C, RAD51D, PALB2, BARD1). De los pacientes evaluados, 11 tuvieron resultados inesperados con base en la hipótesis diagnóstica inicial (que corresponden a 22,9% de las VP y 5,8% de la totalidad de pacientes evaluados). **Conclusiones:** Los paneles multi-gen incrementan el rendimiento diagnóstico permitiendo identificar VP en genes que habitualmente no serían analizados siguiendo una evaluación secuencial tradicional, aumentando así la capacidad para realizar una evaluación individualizada de riesgo para cáncer. Sin embargo, hallazgos como resultados inesperados o VUS representan un reto en la interpretación actual de estos paneles. Aun así, con el transcurrir del tiempo y el avance en su entendimiento e implicaciones clínicas, representarán un sustrato para expandir nuestro conocimiento sobre las correlaciones genotipo-fenotipo y la evaluación de riesgo para cáncer.

Palabras clave: Cáncer hereditario, evaluación genética del riesgo para cáncer, paneles multi-gen, variantes de significado incierto.

Estimación de la frecuencia de variantes germinales en el gen CDH1 en Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (CGDH) y Cáncer Gástrico Difuso No Hereditario (CGDNH) en dos centros clínicos de Medellín

Luz M González Castrillón¹, Carlos Andrés Ossa², Luis F Isaza³, Rodrigo Castaño Llano², Armando Baena¹, Luis G Carvajal Carmona⁴, Gloria I Sanchez¹, Alicia María Cock Rada^{1,2}

RESUMEN

Introducción: El cáncer gástrico (CG) es la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo y la primera en Colombia. En el subtipo Difuso (CGD) se han encontrado mutaciones germinales en el gen CDH1 en 30% de los casos con historia familiar o diagnóstico temprano (<40 años), originando el Síndrome de Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (CGDH), con una penetrancia del 90%. En Colombia no hay estudios de CGDH, lo cual dificulta su diagnóstico y manejo. **Objetivo:** Estimar la frecuencia de variantes germinales en el gen CDH1 en CGD. **Métodos:** Se incluyeron 54 pacientes con diagnóstico de CGD: 23 de con CGDH y 31 con CGDNH. El ADN se obtuvo a partir de sangre periférica. Los fragmentos codificantes para CDH1 fueron secuenciados mediante Illumina-MiSeq. Las variantes encontradas se validaron por Sanger. Adicionalmente, se realizaron análisis de predicción de patogenicidad para las variantes nuevas. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa R. **Resultados:** 23 casos de CGDH fueron identificados. Dos nuevas variantes fueron encontradas: una en un caso de CGDNH (c.687+71delG), y otra en un caso de CGDH (c.A679G:p.T227A). Adicionalmente, se detectaron tres polimorfismos (c.531+10G>C, c.C933G:p.L311L, c.T2076C:p.A692) reportados previamente. **Conclusiones:** Similar a estudios previos en áreas de alta incidencia, este serie de casos de CGDH presentó una baja frecuencia de variantes germinales en CDH1. Sin embargo, estudios con mayor número de casos y análisis genéticos en otros genes de susceptibilidad al cáncer son necesarios para entender completamente la segregación familiar del CGDH.

Palabras clave: Cáncer gástrico difuso hereditario, CDH1, E-caderina.

1. AC Camargo Cancer Center. São Paulo, Brasil.

Correspondencia: Ana Milena Gómez Camacho, anamilenagomez@gmail.com

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2. Instituto de Cancerología Las Américas. Medellín, Colombia.

3. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

4. University of California. Davis, Estados Unidos.

Correspondencia: Luz M. González Castrillón, lumgonzalezca@gmail.com

Identificación y análisis *in silico* de mutaciones en el gen BRCA2 en pacientes con cáncer de mama/ovario familiar de diferentes regiones de Colombia

Ana Lucia Rivera Herrera¹, Laura Cifuentes²,
Guillermo Barreto¹

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia femenina más común en Colombia; 5-10% de los casos son explicados por factores hereditarios, especialmente por mutaciones en los genes *BRCA1/BRCA2*. Para Colombia los trabajos son escasos, se han reportado mutaciones en la región central y en cuanto al resto del país el estado mutacional es poco conocido. **Objetivo:** Identificar mutaciones en el gen *BRCA2* asociadas con el desarrollo de cáncer de mama/ovario familiar en pacientes de diferentes regiones de Colombia. **Métodos:** 82 pacientes pertenecientes a 75 familias de alto riesgo para cáncer de mama/ovario familiar, provenientes de 3 regiones de Colombia (Costa Atlántica, Eje Cafetero y Sur-Occidente) fueron secuenciadas con el fin de identificar variantes en el exón 11 del gen *BRCA2*. Para inferir los posibles efectos de estas variantes sobre la función la proteína se llevaron a cabo análisis *in silico* mediante 8 herramientas bioinformáticas. **Resultados:** En los 81 pacientes caracterizados se encontraron 15 alteraciones de secuencia: 7 polimorfismos y 8 variantes con significancia clínica desconocida, de estas últimas no existen reportes previos. De estas 8, mediante análisis *in silico*, se identificó 1 mutación deletérea, 3 probablemente deletéreas y 4 probablemente neutras. **Conclusiones:** Las alteraciones encontradas en este trabajo difieren de una región a otra y no coinciden con las reportadas previamente para población colombiana; lo cual evidencia la gran diversidad genética de nuestro país y pone de manifiesto la dificultad de obtener un perfil mutacional para la población Colombiana.

Palabras clave: *BRCA2*, Colombia, Cáncer de mama, *in silico*, mutaciones.

Ancestría genética como un potencial modificador de la expresión génica en cáncer de mama del subtipo luminal B en mujeres colombianas

Silvia Juliana Serrano Gomez^{1,2}, Carolina Sanabria¹,
Nataly Cruz-Rodríguez^{1,2}, Gustavo Hernández¹,
Juan Carlos Mejía¹, Jone Garay³, Lucio Miele³,
Chindo Hicks³, Laura Fejerman⁴,
Jovanny Zabaleta³

RESUMEN

Introducción: Diferencias en el pronóstico del cáncer de mama han sido reportados de acuerdo a la raza/etnicidad de los pacientes. Se ha sugerido que la mortalidad relacionada con cáncer de mama es mayor en mujeres Latinas en Estados Unidos en comparación con mujeres blancas no hispanas, aun después de ajustar por estatus socio-económico y educación. El perfil molecular del cáncer de mama ha sido estudiado ampliamente en mujeres blancas no hispanas pero este conocimiento es limitado para las Latinas. **Objetivo:** Explorar diferencias asociadas a ancestría en los perfiles moleculares de los tumores de cáncer de mama del subtipo más prevalente luminal. **Metodología:** Se usó la metodología de última generación RNA-seq para el análisis de 42 tumores luminales (21 luminal A y 21 luminal B) de mujeres colombianas. La ancestría genética fue estimada a partir de un panel de 80 marcadores informativos de ancestría. Se categorizaron los pacientes de acuerdo al subtipo molecular y a la fracción ancestral europea. El paquete DESeq2 de R fue usado para buscar genes de expresión diferencial de acuerdo a subtipo luminal y ancestría genética. **Resultados:** Los resultados sugieren que la ancestría actúa como un modificador para la expresión de los siguientes genes: CENPF, SNORA54, AIF1L, TNFSF13, LRRC1, ARHGAP33, ONECUT2, CDK12, BUB1, NTRK2, HES1, FDXACB1, RAB26, ATP8B3. Un análisis exploratorio revela enriquecimiento de señalización envías asociadas a ERBB en el grupo de menos ancestría europea. **Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que la ancestría genética en mujeres Colombianas podría actuar como un modificador de la expresión génica de tumores luminal B. Análisis futuros serán necesarios para confirmar este hallazgo.

Palabras clave: Ancestría, cáncer, luminal B, expresión génica.

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

2. Universidad Cooperativa de Colombia. Bucaramanga, Santander.

Correspondencia: Ana Lucia Rivera Herrera, analuciarivera@hotmail.com

1. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

2. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

3. Stanley S. Scott Cancer Center LSUHSC. New Orleans LA, Estados Unidos.

4. University of California San Francisco. San Francisco CA, Estados Unidos.

Correspondencia: Silvia Juliana Serrano Gomez, silviajserrano@gmail.com

Influencia de las mutaciones en los genes *uvrA*, *recJ* y *recN* sobre la restauración de la división celular en células de *Escherichia coli* tratadas con radiación ultravioleta

Carlos Felipe Estévez Castro¹,
Jorge Humberto Serment Guerrero²,
Jorge Luis Fuentes Lorenzo¹

RESUMEN

Cuando *Escherichia coli* es expuesta a la radiación ultravioleta, se detiene la replicación de su ADN y su división celular. La restauración de estos procesos, involucra eventos de compactación y des-compactación del nucleóide. Recientemente, se demostró que esta dinámica post-irradiación es dependiente de *recN* y además, que las cepas *uvrA* y *recJ* mantienen inducida la respuesta SOS. En el presente trabajo se evaluó la importancia de las proteínas *uvrA*, *recJ* y *recN* sobre los eventos post-irradiación de compactación y des-compactación del nucleóide en *E. coli*. Para ello, usamos estirpes con mutaciones en los mencionados genes y estudiamos la cinética de compactación y des-compactación del nucleóide post-irradiación mediante microscopía de fluorescencia. En el genotipo silvestre incrementó la forma compactada del nucleóide entre los 15-30 minutos iniciales; luego esta forma del nucleóide y la bilobulada disminuyen hasta los 60 min, mientras aumentan las formas relajadas. A partir de los 60 min, aumentó la forma bilobulada y disminuye la relajada. Dicha dinámica fue afectada en las cepas *uvrA* y *recJ*; retardándose la compactación hasta los 45 y 60 minutos, respectivamente; para luego incrementarse la forma relajada. Por su parte, la estirpe *recN* no mostró incrementos de la forma compactada a lo largo de su cinética pos-irradiación. Los resultados evidencian que la restauración de la división pos-irradiación en *E. coli* se caracteriza por una dinámica del nucleóide con tres pasos secuenciales principales: compactación, relajación y división del nucleóide. Dicha dinámica se ve modificada en ausencia de las funciones *uvrA*, *recJ* y *recN*, evidenciando la importancia de *uvrA* y *recJ* en la restauración de la división celular y de *recN* en la compactación del nucleóide.

Palabras clave: *Escherichia coli*, nucleóide, división celular, microscopía fluorescente.

Estudio predictivo filogenético de posibles agentes infecciosos relacionados con *Zika*, *Chicunguña* y *Dengue*

Sthepanie Ariza Luna¹, Dayanis Castro Arrieta¹,
Carlos Parga lozano¹

RESUMEN

Introducción: En los últimos años los virus *dengue*, *chicunguña* y *zika* han sido causantes de grandes epidemias y provocado aumento de su morbilidad infecciosa. Sin embargo, hay otros que amenazan con llegar como el *Mayaro* y *Usutu* y no puede descartarse su posible llegada en próximas temporadas, puesto que comparten el vector con los reconocidos virus epidémicos. Todos estos virus, no se encuentran ubicados dentro de la misma familia, pero suelen producir una sintomatología muy parecida, aunque cada virus produce unos síntomas característicos. **Objetivo:** Identificar la cercanía filogenética de los virus *Dengue*, *Zika* y *Chicunguña*, junto a las posibles epidemias que amenazan en llegar como *Mayaro* y *Usutu* que tienen en común el mismo vector (*Aedes aegypti*). **Metodología:** Se utilizó la base de datos de la NCBI y GENE BANK para la búsqueda de las secuencias genéticas de los virus *Dengue*, *Chicunguña*, *Zika*, *Mayaro* y *Usutu* posteriormente se implementó el software MEGA 7 para el alineamiento de las secuencias mediante el algoritmo CLUSTALW y para la construcción del árbol filogenético se usó el Test Neighbor Joining Tree. **Resultados:** Al realizar el árbol filogenético se observó una cercanía entre los virus *Dengue*, *Zika* y *Usutu* compartiendo el género flavivirus. Por otro lado, algo lejanos de los anteriores se encontraron el *Mayaro* y *Chicunguña* que hacen parte del género alphavirus. **Conclusión:** Hay probabilidad de que lleguen dos nuevas epidemias al país, que presentan sintomatología parecida a la causada por los virus *Dengue*, *Zika* y *Chicunguña*.

Palabras clave: Epidemia, *Mayaro*, *Usutu*, Sintomatología.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.
2. Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. Distrito Federal, México.
Correspondencia: Carlos Felipe Estévez Castro, carlosestev45@gmail.com

1. Universidad Libre Barranquilla. Atlántico, Colombia.
Correspondencia: Carlos Parga lozano, cparga@unilibrebaq.edu.co

Determinación de roturas de cadena simple de DNA en linfocitos expuestos a extractos de pulpa de durazno (*Prunus Persica* (L.) Batsch) cultivados en Pamplonita Norte de Santander

Luis Fabián Yáñez Urbina¹, Alfonso Quijano Parra¹, Iván Meléndez Gélvez¹

RESUMEN

El durazno es la segunda especie frutal de mayor importancia después del manzano, en las rosáceas. Los pesticidas son considerados como uno de los principales factores de contaminación que intervienen en el medio ambiente, como es conocido son ampliamente utilizados para mejorar la producción de alimentos en la agricultura y para el control de plagas y vectores de enfermedades; muchos han sido clasificados como cancerígenos, porque inducen daño en el material genético. En este trabajo se determinó la genotoxicidad producida por extractos de durazno (*Prunus pérsica* (L.) Batsch) cultivados en el municipio de Pamplonita, Norte de Santander. Para la evaluación de la actividad genotóxica se utilizó el ensayo cometa. Los resultados obtenidos nos indican que el extracto obtenido de durazno fumigado con pesticidas induce lesiones primarias en el ADN de linfocitos humanos, que varía de acuerdo a la dosis del extracto, con un $P < 0,05$ según la prueba Tukey. Dado que el durazno es un producto de exportación y de alto consumo en nuestra región, la ingesta de este podría convertirse en un factor de riesgo para la población.

Palabras clave: Plaguicidas, durazno, genotoxicidad, Pamplonita.

Evaluación de la diversidad y estructura genética de las poblaciones de *Lippia origanoides* del cañón del río Chicamocha usando marcadores microsatélites

Liliana Santamaría-Acevedo¹, Fernando Rondón-González¹, Jorge Luis Fuentes Lorenzo¹

RESUMEN

Introducción: *Lippia origanoides* es una especie silvestre de interés agrícola, cosmético y farmacéutico. Conocer su grado de diversidad genética, es requisito indispensable para soportar esfuerzos dirigidos al mejoramiento y establecimiento de cultivos comerciales. **Objetivos:** Evaluar la diversidad y el grado de estructura genética en poblaciones de *L. origanoides* de la cuenca baja del cañón del río Chicamocha. **Métodos:** Un set de 23 secuencias microsatélites desarrolladas para la especie *L. origanoides* mediante análisis de secuenciación de alta cobertura, fueron usadas para estudiar el polimorfismo genético en 103 especímenes colectados en ocho localidades de la cuenca baja del río Chicamocha. Las secuencias amplificadas mediante PCR fueron usadas para evaluar la diversidad genética al nivel de locus y poblacional; así como, para conocer el grado de estructura genética. **Resultados:** De los 23 pares de cebadores microsatélites desarrollados para *L. origanoides*, 15 mostraron amplificación robusta del correspondiente locus en esta especie. Todos los loci microsatélites se mostraron en desequilibrio HW ($p \leq 0,05$) con una heterocigosidad promedio (H) de 0,48 (0,019–0,932). Estos loci estuvieron representados en especies relacionadas como: *L. graveolens* (20), *L. alba* (11), *L. micromera* (11), *L. americana* (9) y *L. canescens* (4). La diversidad genética promedio (H_T) para las ocho localidades fue de 0,455 (0,356–0,529). Cuatro localidades mostraron un significativo nivel de endogamia. El análisis de estructura genética mostró la existencia de cinco grupos genéticos y el índice de migrantes entre localidades mostró flujo genético entre ellas. **Conclusiones:** Los loci microsatélites estudiados mostraron su utilidad en el estudio del polimorfismo genético de poblaciones de *L. origanoides* y de especies relacionadas. Las poblaciones de *L. origanoides* de la cuenca baja del cañón del río Chicamocha, muestran estructura poblacional caracterizada por cinco grupos con flujo genético entre ellos.

Palabras clave: *Lippia origanoides*, microsatélites, diversidad genética.

1. Universidad de Pamplona. Norte de Santander, Colombia.

Correspondencia: Luis Fabián Yáñez Urbina, luisfa888@hotmail.com

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Jorge Luis Fuentes Lorenzo, jfuentes@uis.edu.co

Éxitos moleculares de la evolución genómica aplicada al diagnóstico en pacientes del Virus de Influenza A-H1N1

Silvia D Ramírez Ardila¹, Javier Sánchez Rodríguez¹, Rubén Duarte Bernal¹, Cindi P Vásquez Serrano¹, Julieth Valenzuela¹, Manuel Cuadrado Morad¹, Lola Bautista Roza¹, Carlos J Barrios Hernández¹, Juan A González Barrios², Francisco Martínez Pérez¹

RESUMEN

El virus de Influenza AH1N1, ha generado pandemias. Para su diagnóstico, se emplean procedimientos clínicos, pero el mejor es la RT-PCR en tiempo real. Ello se fundamenta en los cebadores, hibridan únicamente con la secuencia del genoma viral y por lo tanto la polimerización de la región seleccionada genera una señal luminosa originada por el genoma viral en pacientes infectados; mientras que, la ausencia de reacción sugiere que el cuadro clínico es por otra causa.

Se ha determinado pacientes con el cuadro clínico del virus Influenza AH1N1, pero la RT-PCR autorizada de diagnóstico genera resultados incompletos o negativos y por lo tanto la gripa es generada por virus atípicos. Para dar una explicación se generó una base mundial de datos de 37708 genomas del virus de la influenza AH1N1. A los segmentos 4, 5 y 7 de Influenza A H1N1 se les aplicó el modelo de Pérdida de ADN con supercomputación para establecer la selección natural y presión selectiva de cada nucleótido y obtener sus posiciones constantes e hipervariables.

Los resultados mostraron que los cebadores autorizados están en posiciones hipervariables por lo tanto algunos virus Influenza A H1N1 serán diagnosticados. Se generaron más de 25 jugos de cebadores para el diagnóstico viral, el primer juego fue exitoso en 150 pacientes que no habían podido ser diagnosticados por el método oficial. Dado que los resultados comprueban que se tienen una nueva opción de diagnóstico rápido del virus Influenza A H1N1 para beneficio de la salud pública procedimiento ya fue patentado.

Palabras clave: Genómica aplicada, Influenza A H1N1, Diagnóstico Molecular, RT-PCR.

Efecto genotóxico de material particulado *in vitro*

Jaime Luna Carrascal¹, Milton Quintana Sosa¹, Jairo Mercado Camargo², Alberto Moreno Rossi³, Antonio Acosta-Hoyos¹

RESUMEN

Introducción: El material particulado producido al reemplazar las pasillas de freno podría tener un potencial efecto genotóxico en células expuestas *in vitro*. **Objetivo:** Evaluar la composición química de material particulado y su efecto genotóxico en linfocitos humanos y células Hep-2. **Métodos:** Se determinó la composición del material particulado por absorción atómica y gas chromatography–mass spectrometry. Las células tratadas con diferentes concentraciones del material particulado fueron evaluadas cada 2h hasta completar 10h. El daño en el ADN fue estimado por ensayo cometa. Se realizaron curvas EC50 a partir de la concentración que causó daño en el 50% de migración del ADN. **Resultados:** Se encontró mercurio (0,41 µg/mL), plomo (0,20 µg/mL), hidrocarburos totales (Isooctano 1,28 µg/mL) e hidrocarburos aromáticos (Benceno 0,67 µg/mL). A una concentración de 10 µg/µl del material particulado, el daño en el ADN de linfocitos fue 20,42% y 83,22% a 4h y 8h de exposición, respectivamente. En la línea celular Hep-2 el número de células disminuyó en 6h y 8h de tratamiento mediante viabilidad por citometría de flujo. En las concentraciones 20, 40, 60 µg/µl se observó daño en el ADN con más del 50%. **Conclusiones:** En el material particulado se encontraron elementos genotóxicos (Mercurio y Plomo) e hidrocarburos de cadena larga. Se evidenció daño en el ADN a partir de la concentración 20 µg/mL en los dos modelos celulares. Los métodos usados en la presente investigación son en consecuencia replicables para próximas investigaciones asociadas a la genotoxicidad. La investigación *in vitro* semeja sistemas *in vivo* aplicables en la salud humana y proporcionaría medidas de seguridad en individuos expuestos ocupacionalmente a material particulado.

Palabras clave: *In vitro*, efecto genotóxico, Material particulado.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.
2. Hospital Regional 1^{er} de Octubre ISSSTE. Ciudad de México, México.
Correspondencia: Francisco Martínez Pérez, fjmartin@uis.edu.co

1. Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia.
2. Universidad de Cartagena. Bolívar, Colombia.
3. Universidad del Atlántico. Barranquilla, Colombia.
Correspondencia: Jaime Luna Carrascal, jluna5@unisimonbolivar.edu.co

Marcadores farmacogenéticos en poblaciones suramericanas

Luisa Fernanda Castillo León¹, Raquel Cruz¹,
Liliana Porras², Ángel Carracedo¹

RESUMEN

Introducción: Existe una amplia variabilidad en la respuesta a los medicamentos que está influenciada por factores genéticos y no genéticos. Las variaciones genéticas asociadas, son polimorfismos funcionales en receptores, enzimas metabolizadoras y proteínas transportadoras que afectan la farmacocinética de los fármacos, lo cual conllevan a diferencias interindividuales en la respuesta a medicamentos, que pueden derivar en efectos adversos afectando la eficacia y seguridad de los mismos. Por tanto, estudios en farmacogenética podría permitir que al menos la mitad de las respuestas inadecuadas fuesen previstas y evitadas. **Objetivos** Identificar y determinar la distribución de las principales variantes alélicas en genes relacionados el metabolismo de fármacos, en población nativoamericana, afroamericana y mestiza de Sudamérica, África y España teniendo en cuenta el componente de ancestralidad de los individuos. **Métodos:** 372 individuos de población nativoamericana, afrodescendiente y mestiza de Colombia, Venezuela, Bolivia, Chile, y Argentina, fueron genotipados con el panel *iPLEX ADME PGx*. Se analizaron 184 SNPs en 36 genes que incluyen enzimas metabolizadoras de la fase I y II y transportadores. Se realizó el estudio de asociación de la ancestralidad en las subpoblaciones y, entre ancestralidad y SNPs mediante Análisis Discriminante de Componentes Principales (DAPC). **Resultados:** Muestras de subpoblaciones diferentes de una misma región geográfica (país) se pueden analizar como una sola. Se encuentran alelos de polimorfismos de única base (SNPs) en genes de importancia farmacogenética asociados a subpoblaciones africanas. **Conclusiones:** El análisis DAPC con marcadores farmacogenéticos como variable, muestra cómo se diferencian las poblaciones afroamericanas de las subpoblaciones que presentan un componente europeo alto.

Palabras clave: Farmacogenética, mezcla, población mestiza, nativoamericana y afrodescendiente.

Efectos de Idursulfase® sobre componentes de matriz extracelular, señalización intracelular y regulación de proliferación/diferenciación en tejido derivado de calvaria en pacientes con síndrome de apert

Ángela Johanna Muñoz¹, Diana Ramírez¹, Gualberto Hernández²,
Lilian Torres², Luz Dary Gutiérrez², Rolando Prada²,
Harvy Velasco²

RESUMEN

Introducción y Objetivo: La activación de FGFR2 requiere una configuración entre ligando, receptor y Heparan sulfato (HS). La degradación del glicosaminoglicano en el tejido perióstico de pacientes con Síndrome de Apert podría alterar la expresión génica y modular del comportamiento celular. **Métodos:** Fibroblastos periósticos de tres pacientes y un control fueron cultivados y estimulados con FGF2 por 24h e Idursulfase® por 48h. A partir del RNA total se determinó la expresión génica con el Genechip® Human Gene 2.0ST Array. Las diferencias se establecieron con fold change |2|. Los genes fueron anotados usando DAVID. Correcciones al p valor se realizaron con los test de Bonferroni, Benjamini, FDR. Algunos genes de interés se validaron mediante qRT-PCR. **Resultados:** Los genes de interés diferencialmente expresados al alta, asociados a componentes de matriz extracelular, señalización intracelular, unión a glicosaminoglicanos, diferenciación ósea y proliferación celular fueron: MMP3, TNXB, OTOL1, MMP1, CFC1B, SFRP2, NOTO, IGF1, MSTO1, HHIP, IFNA13, MT1F, FGF2, y a la baja: PTPRB, ACAN, CDH3, CDH13, PCDH10, FGF3, BMP4, FGF10, ALX1, MT1H, WNT5A, MTRNR2L2, ATG9A. Los genes validados por medio de qRT-PCR fueron MMP1, CDH3, PCDH10, BMP4, COL1A1, HHIP, CCL4, SFRP2, FGF3 y PTPRB. Seis de éstos corroboraron lo encontrado. **Conclusión:** El tratamiento modificó la expresión génica relacionada con matriz extracelular, señalización intracelular, respuesta inflamatoria, proliferación y diferenciación. El mayor impacto se evidenció en los genes asociados a matriz extracelular y adhesión celular, generando supra-regulación para cadherinas/protocaderinas e infra-regulación para metaloproteinasas. Proponemos una recuperación parcial del microambiente celular después del tratamiento.

Palabras clave: FGFR2, Idursulfase, Craniosinostosis, expresión génica diferencial.

1. Universidad Santiago de Compostela. La Coruña, España.

2. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia.

Correspondencia: Luisa Fernanda Castillo, lu-casti@hotmail.com

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

2. Grupo Ciencias Básicas en Salud. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Harvy Velasco, hmvelascope@unal.edu.co

SIMPOSIO DE EPIGENÉTICA

Regulación epigenética del gen Runx2 en cáncer de pulmón

Angélica María Herreño Pachón¹, Andrea Ramírez¹,
Alejandra Cañas², Olga María Moreno Niño¹,
Adriana Patricia Rojas Moreno¹

RESUMEN

El cáncer de pulmón es una de las causas más comunes de muerte por cáncer en el mundo causando 1,6 millones de muertes por año. Esta enfermedad se puede desarrollar por factores genéticos, epigenéticos y ambientales entre otros. Para el año 2015, en Colombia, Globocan ha estimado un promedio de 5433 diagnosticados, con un porcentaje de mortalidad de 92,3%. En los últimos años se ha demostrado la influencia de los factores de transcripción linaje específicos en patologías como el cáncer. Al respecto se ha reportado que el factor de transcripción Runx2, regulador maestro de la diferenciación osteoblástica, puede participar activamente en procesos de progresión, supervivencia y transición epitelio mesénquima en diferentes tipos de cáncer. La expresión de Runx2 es regulada por la presencia de modificaciones covalentes de histonas mediadas por el complejo WDR5/MLL/UTX. En este trabajo se demuestra un incremento en la expresión del gen Runx2 a nivel de RNA y proteína mediante RT-PCR y WB respectivamente en sujetos diagnosticados con cáncer pulmonar tipo NSCLC. Esta desregulación en la expresión de Runx2 está relacionada con cambios en la expresión del complejo enzimático WDR5/MLL2/UTX y varía teniendo en cuenta la procedencia de la muestra y la patología del sujeto de investigación analizado. Estos resultados fueron confirmados en la línea celular A549 (adenocarcinoma pulmonar), en la cual adicionalmente mediante la técnica de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) se evidenció que la activación de Runx2 está relacionada con la presencia de modificaciones covalentes de histonas activadoras en el promotor P1 del gen.

Palabras clave: Runx2, regulación epigenética. Lesiones pulmonares. Cáncer de pulmón.

Estudio Epigenómico de metilación de ADN en Enfermedad de Alzheimer mediante microdissección asistida por láser

Hernán Guillermo Hernández-Hincapié¹⁻⁵,
Adrián Gabriel Sandoval-Hernández¹, Pablo Garrido-Gil²,
José Luis Labandeira-García², María Victoria Zelaya³,
Gustavo F Bayon³, Agustín Fernández-Fernández⁴,
Mario F Fraga⁴, Gonzalo Arboleda¹, Humberto Arboleda¹

RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más común y estudios iniciales sugieren participación epigenética en su fisiopatología. **Objetivo:** Estudiar los patrones genómicos de metilación de ADN en capas de neuronas piramidales corticales de cerebros humanos con EA. **Métodos:** Se analizaron 32 cerebros humanos: 18 con EA (77,2 ± 8 años) y 14 controles (70 ± 13 años). Mediante microdissección asistida por láser se seleccionaron las capas piramidales (III y IV) de la corteza frontal, área Brodman 8. Se realizó extracción de ADN de las muestras microdisecadas para el análisis *Infinium Illumina DNAMethylation 450K*. El análisis de los datos de metilómica se realizó utilizando entorno bioinformático R/bioconductor incluyendo: Filtrado de sondas de SNP y sondas de cromosomas sexuales. Normalización de *SWAN*. Análisis tanto de posiciones diferencialmente metiladas, como regiones diferencialmente metiladas por modelamiento lineal mediante paquetes *limma/DMRcate*. Finalmente, análisis de enriquecimiento génico con *FatiGO-Babelomics*. **Resultados:** Se determinaron patrones epigenómicos, encontrando enriquecimiento génico, en genes relacionados con plasticidad sináptica y estrés oxidativo. Se encontró hipermetilación diferencial en genes como BIN1 y HOXA3, KDM2B y ZNF385A. También, las regiones diferencialmente metiladas en cerebros incluyen principalmente genes como GSTP1, CXXC1/MBD1 y MBP. MBP se corroboró mediante proteómica. **Conclusiones:** Los patrones de metilación de ADN hallados, muestran además de nuevos genes de importancia en EA, una clara disrupción epigenética relacionada con alteración sináptica y contribución inflamatoria de la EA. Este es el primer estudio en el mundo de metilación de ADN en EA a nivel de genoma amplio realizado mediante microdissección láser.

Palabras clave: Epigenética, Metilación de ADN, Enfermedad de Alzheimer, Microdissección con Láser.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
2. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Angélica María Herreño Pachón, herreñoa@javeriana.edu.co

3. Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Navarra, España.
4. Universidad de Oviedo, Oviedo, España
5. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.
Correspondencia: Hernán Hernández, herman.hernandez.md@gmail.com

Estudio Epigenómico de metilación de ADN en Enfermedad de Alzheimer en Leucocitos de Sangre Periférica

Hernán Guillermo Hernández Hincapié^{1,2}, Humberto Arboleda¹

Introducción: Trabajos anteriores indican la utilidad de estudiar el epigenoma de sangre periférica en enfermedades neurodegenerativas como un subrogado del tejido cerebral. **Objetivo:** Estudiar los patrones de metilación de ADN del genoma en leucocitos de sangre periférica en Enfermedad de Alzheimer (EA). **Metodología:** Combinando distintas bases de datos se realizó una cuidadosa selección de pacientes con EA en estado avanzado y controles con datos crudos de la plataforma *Infinium DNA Methylation 450K* (código GEO:GSE59685 y GEO:GSE53740). En entorno de programación R/Bioconductor, se importaron y normalizaron los datos crudos de intensidades de señal de cada uno de los microarreglos correspondientes a 33 sujetos con EA entre 67 y 96 años (73% mujeres) y 48 sujetos controles, entre 70 y 96 años (58% mujeres). Se realizó normalización cuartil, normalización «*BetaMixture-Interquartile*» y corrección de lote mediante «*ComBat*». Análisis tanto de posiciones diferencialmente metiladas, como regiones diferencialmente metiladas por modelamiento lineal mediante paquetes *limma/DMRcate* y enriquecimiento génico con *FatiGO-Babelomics*. **Resultados:** Una gran parte de las regiones diferencialmente hipermetiladas se localizaron en la bandas *p21-p22.1* del cromosoma 6, región del complejo mayor de histocompatibilidad (TRIM31 y RNF39, clase I y HLA-DQB1, clase II). Los genes MBP, PGPEP1L y MTMR9 se encontraron diferencialmente hipermetilados resaltando la hipermetilación diferencial en MBP (coordenadas hg19 chr18:74799495-572), idéntica a la encontrada en cerebros. **Conclusiones:** Los patrones epigenómicos encontrados indican alteración en genes relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad, inflamación y estrés oxidativo. Actualmente, este es el estudio de metilómica de sangre periférica en la EA de mayor tamaño realizado.

Palabras clave: Epigenética, Metilación de ADN, Enfermedad de Alzheimer, Biomarcadores, Sangre periférica.

Regulación Epigenética de genes asociados a senescencia en neuronas hipocampales

Matías Morales¹, Sirley Leal¹, Génesis Martínez¹, Luis Leiva¹, Mary Carmen Vázquez¹, Lilian Reyes¹, Martín Montecino², Berta Henríquez¹

RESUMEN

Introducción: La Senescencia es una forma especializada de diferenciación inducida por variados estímulos que requiere la activación de genes asociados, cuya expresión es regulada por modificadores epigenéticos del grupo Polycomb que pueden silenciar genes por H3K27me3, sin embargo es desconocido si este proceso se mantiene en células post-mitóticas como las neuronas. **Objetivo:** Describir la participación de las proteínas del grupo Polycomb (PcG) en el control de la expresión de genes asociados a senescencia en neuronas del hipocampo. **Métodos:** Expresión de proteínas y genes asociados a senescencia en tejido hipocámpal de rata y cultivo de neuronas hipocámpales fueron analizados por qRT-PCR, western blot e inmunocitoquímica. El proceso de senescencia fue analizado por actividad enzimática específica. Presencia de modificaciones covalentes y de proteínas Polycomb fueron analizadas por Inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) y qPCR. **Resultados:** Expresión de genes asociados a senescencia incrementó junto al marcador de senescencia. La proteína Ezh2 se observó altamente expresada en estados embrionarios y disminuyó dramáticamente, mientras que Ezh1 mantuvo una alta expresión durante el desarrollo manteniéndose expresada en tejido envejecido. Estados de metilación de lisina 27 histona H3 se mantuvieron presentes en estado embrionario y joven de los genes, mientras que en estado adulto sólo se mantiene la acetilación y Ezh1. **Conclusiones:** En neuronas jóvenes los genes asociados a senescencia están transcripcionalmente reprimidos por proteínas Polycomb asociadas a metilación en el residuo de lisina 27 histona H3, mientras que en estadio adulto se produce un estado de activación transcripcional donde se mantienen Ezh1 y la acetilación presentes.

Palabras clave: Epigenética, Senescencia

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

2. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Hernán Hernández, herman.hernandez.md@gmail.com

1. Universidad San Sebastian. Región del Bío Bío, Chile.

2. Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile

Correspondencia: Berta Henríquez, berta.henriquez@uss.cl

Participación genética y epigenética de la enzima *MGMT* (O6 Metil Guanina DNA Metil Transferasa) en el riesgo de padecer cáncer de pulmón

Ollín Celeste Martínez-Ramírez¹,
Angélica Gabriela Mendoza-Madrigal¹,
Antonio González², Luis Salgado², Efraín Ríos-Sánchez³,
Rebeca Pérez-Morales³, Julieta Rubio²

RESUMEN

Introducción: La enzima *MGMT* (O6 Metil Guanina DNA Metil Transferasa) repara el aducto producido por un grupo alquilo en el oxígeno 6 de la guanina y existen variantes alélicas y patrones de metilación, del gen que codifica para esta enzima, que puede afectar de manera importante la probabilidad de producción de aductos y por lo tanto la susceptibilidad a enfermedades como el cáncer de pulmón. **Objetivo:** Determinar si el polimorfismo rs12917 y los patrones de metilación del gen *MGMT* tienen alguna relación con los niveles elevados de aductos, conocido biomarcador de riesgo, en una muestra de pacientes con cáncer de pulmón a comparación de una muestra de sujetos sanos. **Métodos:** El polimorfismo se determinó por medio de RFLP-PCR, con DNA extraído de sangre periférica de los sujetos incluidos en el estudio, los patrones de metilación se determinaron por medio de qPCR y los aductos por la técnica de Post-marcaje con fósforo radioactivo. **Resultados:** Se encontró una asociación entre el homocigoto mutante del polimorfismo rs12917 y el porcentaje de metilación del promotor del gen *MGMT* en el riesgo de padecer cáncer de pulmón. **Conclusión:** El gen *MGMT* puede ser propuesto como un posible biomarcador para determinar el riesgo de padecer cáncer de pulmón.

Palabras clave: Enzima *MGMT*, cáncer de pulmón, epigenesis genética, aductos de ADN.

SIMPOSIO DE GENÉTICA FORENSE

Caracterización del genotipo trialélico del microsatélite (STR) TPOX en una familia afrocolombiana

Alejandra Vélez Sánchez¹, Yeny Posada Posada¹,
Gloria C Ramírez Gaviria¹, Claudia M Cristancho S¹,
Adriana Alexandra Ibarra Rodríguez¹

RESUMEN

Introducción: Entre los marcadores genéticos convencionales utilizado en identificación y filiación de individuos, se cuenta con el TPOX. Por herencia mendeliana, de cada marcador, una persona hereda dos alelos; pero pueden ocurrir eventos inusuales en el que un individuo puede presentar un número distinto de alelos, generando dificultades en el proceso de identificación y filiación. Se conoce que el TPOX trialélico es una mutación de origen africano. En Colombia, se ha encontrado y caracterizado una familia compuesta por 3 generaciones, proveniente del departamento de Chocó. **Objetivo:** Caracterizar genéticamente el STR TPOX en los integrantes de una familia afrocolombiana donde se ha observado un genotipo trialélico. **Métodos:** Se genotipificaron 17 individuos de una familia afrocolombiana en tres generaciones consecutivas. Se tomó muestra de sangre. Se amplificaron STRs autosómicos con kit Identifiler (Applied BioSystems) y se analizaron en Analizador Genético AB3130 con el software GeneMapper 3.2. Adicionalmente, para relacionar el genotipo trialélico con una posible duplicación de regiones cromosómicas, a 3 individuos portadores de los 17 analizados, se les realizó cariotipo con bandejo GTG y RBG según protocolos estandarizados. **Resultados:** 5 de los 17 individuos analizados eran portadores de la mutación: 3 mujeres y 2 hombres. En todos se presentó un alelo 10, contrario a los individuos bialélicos cuya ausencia fue absoluta. Con respecto al estudio citogenético, 2 individuos presentaron inversión pericéntrica del cromosoma 2 (inv(2)(p11.2q12). **Conclusión:** A través de los perfiles obtenidos, se presume que el alelo extra se encuentra en el cromosoma X correspondiendo a un alelo 10. Por su parte, el cariotipo no demostró relación de regiones cromosómicas duplicadas. La inversión 2 es un heteromorfismo sin efecto fenotípico en el portador pero podría conllevar efectos de segregación causando en la descendencia aneuploidías o alteraciones estructurales.

Palabras clave: TPOX trialélico, Cariotipo, Inversión Cromosómica, Familia Afrocolombiana Chocó.

1. Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca, México.
2. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.
3. Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, México.
Correspondencia: Julieta Rubio, juruli@unam.mx

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia.
Correspondencia: Yeny Posada Posada, yeny.posada@udea.edu.co

Evaluación de la eficiencia forense de marcadores INDELs en una muestra de individuos del Departamento de Santander, Colombia

Nathalia Trujillo¹, Clara Vargas¹, Fernando Rondón¹,
Adriana Castillo¹, Adriana Gil¹, Adriana Pico¹

RESUMEN

Durante los últimos años, múltiples estudios han sido realizados a partir del análisis de polimorfismos de inserción-delección (INDELs), siendo un foco de interés dentro de la investigación científica por sus potenciales características como baja tasa de mutación, capacidad multiplex y facilidad de genotipificación de muestras de ADN degradadas, convirtiéndolos en una herramienta novedosa dentro del campo forense.

A partir del análisis de 38 INDELs autosómicos, se evaluó la eficiencia forense del panel a través de la tipificación de 500 individuos sanos, nacidos en Santander, no relacionados entre sí. Parámetros de importancia forense como poder de discriminación y exclusión, fueron calculados.

El estudio individual de cada marcador permitió evaluar su eficiencia forense. El sistema B7 exhibió el menor valor de probabilidad de coincidencia (0,334) y el mayor poder de discriminación (0,666) de todo el panel, mientras que el sistema R9 presentó el poder de discriminación (0,477) y contenido de información polimórfica (0,27) más bajos de todos los sistemas. Así mismo, los índices de paternidad y poder de exclusión fueron analizados, observando valores bajos para cada marcador. Sin embargo, al evaluar todo el panel, el poder de discriminación y exclusión acumulados fueron de 0.999999 y 0.99619, respectivamente.

Con base en lo anterior, la eficiencia y facilidad de trabajo de estos marcadores los convierten en una herramienta interesante para futuros estudios de identificación humana y resolución de casos complejos de paternidad. Finalmente, la base de datos será la primera reportada para Santander y será útil para propósitos forenses y de paternidad.

Palabras clave: Polimorfismos de Inserción-Delección, Identificación humana, Índices forenses, Santander.

Identificación y validación de un panel de marcadores genéticos para la estimación del componente ancestral en población latinoamericana

Cristian Arbey Velarde Hoyos¹, Natalia Gallego Lopera¹,
Liliana Franco Hincapié², Diana María Valencia Toro¹,
Ana Victoria Valencia Duarte¹

RESUMEN

Introducción: Los estudios de asociación genética basados en población son una potente alternativa para la identificación de variantes con efecto modesto a un fenotipo complejo. Sin embargo, dichos estudios pueden llevar a falsas asociaciones causadas por estructura poblacional. Para sobrellevar este problema es necesaria una herramienta que permita estimar la composición genética ancestral para poder realizar los ajustes de las pruebas de asociación por este potencial factor de confusión. **Objetivo:** Identificar y validar un panel mínimo de Marcadores Informativos de Ancestría (AIMs) que permitan inferir con precisión los componentes genéticos ancestrales presentes en poblaciones de origen latinoamericano. **Metodología:** Se identificaron 1000 Polimorfismos de Sustitución Nucleotídica (SNPs) con amplias diferencias en frecuencias alélicas entre poblaciones africanas, europeas y asiáticas utilizando información del proyecto 1000 genomas. Se aplicaron sucesivamente criterios para seleccionar un panel con un número reducido de AIMs, sin sacrificar capacidad de discriminación entre poblaciones ancestrales y con alta correlación con los estimados obtenidos por el set de referencia de 595AIMs y con otros paneles utilizados en previos estudios. **Resultados:** Se identificó un panel conformado por 33AIMs, donde los estimados de ancestría individual no difieren significativamente de los obtenidos por el panel de 595AIMs, ni por paneles previamente utilizados en población colombiana. Las estimaciones fueron altamente correlacionadas ($p < 0.001$) para los tres componentes ancestrales en relación a los paneles de referencia: Africano $r = 0.573$, Europeo $r = 0.533$ y Amerindio $r = 0.649$. **Conclusión:** Se demostró que un panel de 33AIMs es adecuado para estimar ancestría global e individual de manera veraz para poblaciones latinoamericanas.

Palabras clave: Polimorfismo de Nucleótido Simple, etnicidad individual, etnicidad poblacional.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Nathalia Trujillo, nathalia.trujillo@correo.uis.edu.co

1. Universidad Pontificia Bolivariana. Bucaramanga, Santander.

2. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Cristian Arbey Velarde Hoyos, cristian.velarde@upb.edu.co

Delineando la estructura genética de la población colombiana mediante el análisis de marcadores recombinantes tipo indels: un estudio de ancestralidad e identificación

Humberto Ossa^{1,2}, Juliana Aquino³, Rui Pereira^{4,5}, Adriana Ibarra⁶, Rafael H Ossa^{2,7}, Luz Adriana Pérez⁸, Juan David Granda⁹, Maria Claudia Lattig⁸, Helena Groot⁸, Elizeu Fagundes de Carvalho³, Leonor Gusmão^{3,5}

RESUMEN

Introducción: Colombia, ubicado sobre la franja ecuatorial, al lado sur del puente terrestre que comunica las dos Américas y con frontera hacia los dos océanos, es un territorio propicio para la biodiversidad. Aquí nacen grandes ríos, como el Magdalena, por donde ingresaron los conquistadores y las migraciones primigenias que poblaron el continente. Luego fueron incorporados los africanos para completar la base triétnica de la población actual de donde se tomaron las muestras para realizar esta investigación. Con este panorama histórico en la mente, buscamos investigar y comparar patrones de ancestría estudiando poblaciones no nativas en las 5 regiones naturales: Andina, Caribe, Amazonia, Orinoquía, y Pacífica. **Objetivo:** Determinar la estructura genética mediante el estudio de 46 marcadores AIM-Indels en 761 individuos no relacionados en la población colombiana. **Métodos:** El ADN fue aislado mediante la técnica Salting-out, amplificado mediante PCR convencional, los fragmentos obtenidos separados por electroforesis capilar en analizador ABI 3500 y analizados con la ayuda de tres paquetes estadísticos: Structure, Admixture, Arlequin y Statistic. **Resultados:** Se observaron diferencias significativas entre las poblaciones mestizas de las diferentes regiones naturales. El Pacífico con mayor ancestría africana, Amazonia con mayor ancestría nativa y Andes y Orinoquía con mayor ancestría europea. La región Andina fue subdividida en 6 subregiones: Nororiental, Centro-occidental, Centro-oriental, Occidental, Suroccidental y Suroriental. La subregión Suroccidental mostró más baja mezcla europea que el resto de las subregiones. **Conclusión:** El equilibrio de Hardy-Weinberg, la varianza entre individuos dentro de poblaciones demostró estratificación en la región pacífica colombiana.

Palabras clave: AIMS, Indels, Barí, Ancestría, Mezcla, Mestizaje, Colombia.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
2. Laboratório de Genética y Biología Molecular. Bogotá, Colombia.
3. DNA Diagnostic Laboratory (LDD). State University of Rio de Janeiro (UERJ), Brazil.
4. i3S (Instituto de Investigação e Inovação em Saúde), Universidade do Porto. Porto, Portugal.
5. Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto, Portugal. Porto, Portugal.
6. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
7. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.
8. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Humberto Ossa, hossa@genetica.com.co

Análisis de mestizaje en las poblaciones nativas de Colombia

Humberto Ossa^{1,2}, Juliana Aquino³, Sebastián Sierra⁴, Andrea Ramírez⁵, Elizeu Fagundes de Carvalho³, Leonor Gusmão^{3,6,7}

RESUMEN

Introducción: Colombia, con 81 comunidades nativas que hablan 43 dialectos, ocupa el segundo lugar, después de Brasil en diversidad étnica. Aquí se desarrollaron culturas avanzadas como los agustinianos del sur, los Quimbayas, los Muiscas, el grupo más desarrollado de América después de los Aztecas y los Incas. Los Taironas, los Arawak, los yurumanguies, los Sálibas, los Makus y otros grupos que vinieron del pacífico y poblaron las costas de Tumaco. Estas primeras oleadas migratorias fueron invadidas, durante el siglo VIII, por los grupos Karib para concluir con la conquista española que inicia a finales del siglo XV y concluye en el siglo XVI cuando, una vez dominado el continente, se establece la Colonia. **Objetivo:** Determinar el grado de mestizaje en tres comunidades nativas de Colombia, usando marcadores tipo AIM-Indels. **Métodos:** El ADN fue obtenido mediante la técnica Salting-out, amplificado por PCR, los fragmentos separados por electroforesis capilar en analizador ABI 3500. **Resultados:** A pesar del mestizaje, muchos grupos indígenas se mantuvieron aislados, presentando escasa mezcla europea y africana, es el caso de los Barí Motilones (3.8% y 0.9%, respectivamente) y los grupos nativos que viven en Puerto Inírida Guainía (4.3% y 2.0%, respectivamente). Sin embargo, otros grupos como los Pijaos experimentaron mayor mezcla con grupos no nativos (38.8%). **Conclusiones:** Se examinó el grado de mezcla europea y africana en tres poblaciones nativas de Colombia y los resultados revelan diferencias importantes en la preservación del fondo genético nativo cuando se comparan estas poblaciones con el resto de la muestra.

Palabras clave: Pijaos, Barí, AIMS-Indels, Ancestría, Mezcla, nativos, Colombia.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
2. Laboratório de Genética e Biología Molecular. Bogotá, Colombia.
3. DNA Diagnostic Laboratory (LDD), State University of Rio de Janeiro (UERJ). Rio de Janeiro, Brazil.
4. Universidad del Tolima. Cundinamarca, Colombia.
5. Universidad de Pamplona. Norte de Santander, Colombia.
6. Institute of Pathology and Molecular Immunology from University of Porto. Porto, Portugal.
7. Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto. Porto, Portugal.

Correspondencia: Humberto Ossa, hossa@genetica.com.co

Análisis de ADN mitocondrial en una muestra de restos óseos precolombinos asociados a la comunidad chibcha Chitarera

Liza M Romero¹, Andrea Casas-Vargas¹,
William Usaquén¹

RESUMEN

Introducción: Inferir la dinámica poblacional y las relaciones genéticas entre las poblaciones indígenas precolombinas de Colombia utilizando herramientas como la información cultural y lingüística disponible podría llevar a resultados inexactos y poco precisos. El ADN antiguo proveniente de restos óseos humanos es una fuente privilegiada de información biológica y su análisis genético permite confirmar o descartar hipótesis propuestas por otras disciplinas científicas. **Objetivo:** Establecer la diversidad genética y las relaciones con otras comunidades contemporáneas y antiguas de América de restos óseos antiguos asociados a la población Chitarera de Norte de Santander. **Métodos:** Se analizaron 7 individuos precolombinos asociados al grupo étnico Chitarero, recuperados en los municipios de Santo Domingo de Silos y Cácuta (Norte de Santander), en los Andes orientales colombianos. Fragmentos solapantes de la región hipervariable I fueron amplificados y secuenciados, siguiendo criterios estrictos de autenticidad para el ADN antiguo. Los datos obtenidos fueron comparados con otras poblaciones contemporáneas y antiguas de América. **Resultados:** Todas las secuencias analizadas resultaron idénticas y fueron clasificadas como haplogrupo B, el más frecuente en comunidades indígenas antiguas y actuales de los Andes Suramericanos. La presencia absoluta de este linaje mitocondrial puede deberse a que estos individuos fueran un grupo humano estrechamente emparentado por línea materna, posiblemente con altos niveles de endogamia. **Conclusión:** La diversidad genética exhibida por este grupo precolombino es una de las más bajas reportadas en poblaciones pertenecientes a la familia lingüística Chibcha.

Palabras clave: ADN antiguo, Colombia, Andes, Chitareros. Chibcha.

SIMPOSIO DE GENÉTICA CLÍNICA

Relevancia de la secuenciación exómica completa en el diagnóstico de síndromes neurogenéticos

Mary García Acero¹, Juan Carlos Prieto^{1,2}, Johanna Acosta³

RESUMEN

Introducción: Algunas patologías genéticas son difíciles de diagnosticar clínicamente, debido a presentación inespecífica o heterogeneidad clínica y a la falta de una ruta de diagnóstico claro. La búsqueda de un diagnóstico clínico implica varias consultas y múltiples pruebas moleculares, bioquímicas y citogenéticas. La secuenciación exómica (SE) es una herramienta poderosa para el diagnóstico de trastornos mendelianos con fenotipo variable con/sin antecedentes familiares, lo que lleva al descubrimiento de nuevas patologías asociadas a genes ya descritos. **Presentación de casos:** Presentamos 4 casos de pacientes con enfermedades neurológicas sin fenotipo compatible con síndrome específico que fueron llevados a secuenciación exómica para establecer etiología, encontrando dos nuevos síndromes genéticos - síndrome de Xia Gibbs y déficit cognitivo asociado a mutación en CLIP1; un nuevo fenotipo asociado a un gen - ARX, una presentación inusual de encefalopatía epiléptica de inicio temprano ligada a X por mutación en el gen CDKL5 en una paciente femenina. **Discusión:** La mayoría de los pacientes con enfermedades genéticas ultra raras, agotan múltiples pruebas genéticas antes de obtener un diagnóstico, la falta de diagnóstico está relacionado con efectos adversos para los pacientes y sus familias, incluyendo la no administración de tratamientos y el riesgo de morbilidad y mortalidad debido al desconocimiento de la enfermedad y por lo tanto el pronóstico. **Conclusión:** La SE se utiliza para identificar la causa genética subyacente principalmente en trastornos genéticamente heterogéneos, tales como diagnósticos neurológicos complejos y múltiples anomalías congénitas. Este método identifica alteraciones genéticas en el 25% de los pacientes remitidos por una posible condición genética.

Palabras clave: Secuenciación exómica, fenotipo, enfermedad neurogenética, déficit cognitivo, epilepsia.

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Liza Romero, limromeromu@unal.edu.co

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

2. E.S.E Hospital La Victoria. Bogotá, Colombia.

3. Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Mary García Acero, garcia.mary@javeriana.edu.co

Reporte de variantes patogénicas en BRCA1 y BRCA2 en una muestra de población colombiana

Jenny Blanco¹, Suleima Carpetá¹, Eliana Garzón¹, Paola Beltrán¹, Cladelis Rubio¹, Claudia serrano¹

RESUMEN

Introducción: Mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* son causa frecuente de cáncer hereditario de seno y ovario, estudios previos han determinado mutaciones con efecto fundador y la frecuencia en población Colombiana para variantes patogénicas; a nivel mundial se ha descrito una frecuencia de mutaciones cercana al 20% en estos genes. Con la implementación de la secuenciación de próxima generación (NGS) se ha optimizado el análisis de variantes en diversos genes asociados a cáncer hereditario. **Objetivo:** Reportar variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* en población colombiana. **Métodos:** De 295 pacientes que fueron secuenciados por NGS con el kit TrusightOne de Illumina y en equipo MiSeq 43 de ellos con indicación clínica de cáncer de seno y ovario hereditario fueron analizados para variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2*. **Resultados:** De 43 pacientes 7 (16.3%) presentaron variantes patogénicas. En *BRCA1* se encontraron 2 variantes patogénicas: c.1674delA (p.Gly559ValfsTer13) y c.1441delC (p.Leu481Ter) y 1 variante no reportada previamente c.4455delT (p.Ile1486Ter), clasificada como patogénica según los criterios del Colegio Americano de Genética y Medicina Genómica. En *BRCA2* se identificaron 3 variantes patogénicas c.1761_1764delAAAT (p.Asn588SerfsTer25), c.5848_5851delGTTA (p.Ser1951TrpfsTer11) y c.6023_6024insG (p.Gln2009AlafsTer9). **Conclusiones:** La tasa de detección de mutaciones en el presente estudio está de acuerdo a lo reportado a nivel mundial para *BRCA1* y *BRCA2*. En estos genes existen variantes patogénicas no incluidas en reportes previos; por ello es importante realizar secuenciación completa de los mismos y la implementación de paneles multigénicos, con el fin de evaluar ampliamente la predisposición o causa del cáncer en una forma sensible, rápida y personalizada.

Palabras clave: BRCA1, BRCA2, Cáncer, Población Colombiana.

Diagnóstico Molecular en una muestra de pacientes afectados por Distrofia Muscular de Duchenne

Esteban Medina¹, Paula Alejandra Triana Fonseca^{1,2}, Juan Fernando Parada^{1,2}, Daniel Silgado¹, Diana Angel¹

RESUMEN

Introducción: La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una entidad recesiva ligada al X, de alta frecuencia. Los pacientes presentan mutaciones en el gen de la Distrofina, y principalmente son de tipo delección o duplicación. Existen dos formas alélicas: Duchenne y Becker, siendo ésta última más benigna. **Objetivo:** Establecer la utilidad del MPLA y la secuenciación en la Identificación del espectro mutacional del gen Distrofina en pacientes colombianos con DMD. **Métodos:** Se analizaron 112 pacientes con diagnóstico clínico de DMD. Se extrajo extracción de DNA genómico y amplificación de la región codificante de Distrofina ó análisis de MLPA. Mediante secuenciación de Sanger se identificaron las variaciones de secuencia. Mediante MLPA se analizaron las delecciones y duplicaciones. **Resultados:** Las variantes en la secuencia de ADN correspondieron a mutaciones frameshift (4.5%), nonsense (8,9%), y de splicing (4.5%). Por MLPA se identificaron delecciones (26.8%) y duplicaciones (8.0%). Diez de los cambios no habían sido previamente reportados en las bases de datos de mutaciones de pacientes con DMD. **Conclusion:** A través de secuenciación por Sanger y MLPA se identificaron variantes patogénicas, relacionadas con el fenotipo de DMD. En la mayoría de los casos se identificaron delecciones. Sin embargo se evidenció un alto porcentaje de casos (cerca del 20%) con variantes de secuencia, que generaron codones de parada prematuro. El diagnóstico molecular de DMD permite identificar la causa de la enfermedad y constituye una herramienta en el asesoramiento genético y en la identificación de portadoras.

Palabras clave: Secuenciación por Sanger, variantes de secuencia, DMD.

1. Centro de Investigación en Genética Humana y Reproductiva GENETIX. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Jenny Blanco, jenblancog@gmail.com

1. Genética Molecular de Colombia, Ltda. Bogotá, Colombia.

2. Universidad del Bosque. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Esteban Medina, oseban@hotmail.com

Sesgos en la aplicación de medicina de precisión debido a la variación genética de grupos de ancestría en el suroccidente colombiano

Adalberto Sánchez¹

RESUMEN

Introducción: La utilización de técnicas de secuenciación de última generación para el diagnóstico de enfermedades genéticas, se ha convertido en una herramienta rutinaria para la aplicación de estrategias de medicina personalizada, permitiendo una terapéutica efectiva en los pacientes. Algunos autores han argumentado que este tipo de servicios clínicos tiene una efectividad más amplia en grupos de ancestría europea a diferencia de otros grupos étnicos. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la ancestría sobre la eficacia en interpretar de manera precisa, variantes de asociación patogénica exómic en un grupo de 142 pacientes del suroccidente colombiano. **Métodos:** Se realizó secuenciación exómic en plataforma Illumina™ en un grupo de 142 pacientes, con una cobertura mayor del 95% para todas las posiciones y una saturación entre 25X y 40X. Las secuencias de cada paciente fueron alineadas contra el genoma humano de referencia GRCh37 usando el algoritmo Burrows-Wheeler. La identificación de variantes se realizó mediante el paquete computacional Variant Studio™ en la plataforma Basespace Illumina. Para la asignación de variantes al grupo de ancestría se utilizó un análisis de componentes principales. **Resultados:** Se encontró que aquellos pacientes con un componente de ancestría europeo extenso, presentaban un promedio de 3 variantes patogénicas-no sinónimas-candidatas registradas en la base de datos ClinVar, a diferencia de pacientes con componente de ancestría afro-descendiente y nativo-americano extenso, que mostraron un promedio de 6 y 10 variantes patogénicas-no sinónimas-candidatas respectivamente. **Conclusiones:** Los resultados indican que la ancestría afecta de manera negativa, la interpretación de variantes de secuencia con asociación patogénica para el diagnóstico de enfermedades genéticas.

Palabras clave: Secuenciación exómic, ancestría, medicina de precisión.

Experiencia en la unidad de genética de la Clínica Universitaria Colombia en el diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo mediante hibridación genómica comparada por microarreglos (aCGH)

Juan Javier López Rivera^{1,2}, Taryn Ariadna Castro Cuesta¹, Leydy Katherin Duque Suárez¹, Yina Duley Carrillo Ricón¹

RESUMEN

La hibridación genómica comparada por micro arreglos (aCGH) reemplazó las técnicas de citogenética convencional para identificar imbalances cromosómicos asociados con trastornos del neurodesarrollo como retardo del desarrollo psicomotor, déficit intelectual y trastornos del espectro autista; permitiendo la detección variantes en el número de copias (CNV) patológicas con una mayor sensibilidad y resolución y mejorando el poder diagnóstico de variantes de significancia clínica. Con el fin de demostrar la utilidad clínica de esta técnica, se analizaron los reportes de aCGH realizados a 284 pacientes evaluados en la unidad de genética de la Clínica Universitaria Colombia entre los años 2010 y 2015, con diagnóstico de retardo del desarrollo psicomotor, déficit cognitivo y trastorno autista, cuya etiología no había sido determinada hasta el momento. Se detectaron 121 variantes en el número de copias en el 31.1% de los pacientes estudiados. El 47.9% de la totalidad de variantes correspondieron a CNVs patológicas, entre las que encontramos de manera recurrente la del(22)(q11.21), del(15)(q11.2), del(17)(p11.2), dup(22)(q11.2) y dup(7)(q11.23), además de distintas translocaciones no balanceadas y algunos casos de aneuploidías. La tasa de detección de alteraciones cromosómicas patológicas fue del 15.14%. La aCGH nos permitió confirmar variantes patológicas que ya habían sido reportadas previamente, así como identificar nuevos reordenamientos no descritos en la literatura. Este es el primer estudio en Colombia que evalúa esta técnica en una cohorte de pacientes tan amplia a lo largo de varios años, por lo cual puede servir como base para implementar esta metodología diagnóstica en la rutina del diagnóstico genético clínico.

Palabras clave: Hibridación genómica comparada por micro arreglos (aCGH), variantes en el número de copias (CNVs), retardo del desarrollo psicomotor, déficit cognitivo, trastorno del espectro autista.

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Adalberto Sánchez, adalberto.sanchez@correounivalle.edu.co

1 Unidad de Genética, Clínica Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

2. Clínica Colsanitas. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Juan Javier López Rivera, jjlopez@colsanitas.com

Systematic molecular analysis in Hemophilia A patients in a cohort from Bogotá, Colombia

Luz Karime Yunis¹, Adriana Linares^{2,3}, Edgar Cabrera²,
Juan J Yunis¹

ABSTRACT

Introduction: Hemophilia A is the most common bleeding disorder with a global incidence of 1/5,000 live born males. It is an X-linked recessive disorder. Worldwide, there are approximately 172,000 individuals who have the condition and of these, 60% have the severe form of the disease. Intron-22 and intron-1 represent the most frequent molecular alterations found in severe Hemophilia A patients with a frequency of 45-50% and 0.5-5%, respectively. We propose a cost-effective systematic approach for the identification of molecular alterations in Hemophilia A patients. **Methods:** After informed consent, we collected blood samples from 45 individuals, 37 males and 8 females. First, for Inversion-22 and Inversion-1 testing, inverse-shifting-PCR was used. Patients negative for Inversion-22 and Inversion-1 were then analyzed by High-Resolution-Melting for all 26 exons followed by Sanger-sequencing. **Results:** 18/43 samples showed inversion-22 (41.9%), inversion-1 4/43 (9.3%) and large deletions in 2/43 (9.3%). Between the women included, two tested positive for inversion-22 (2/8, 25%), one for inversion-1 (1/8, 12%) and one for large deletion (1/8, 12%). Large deletions were confirmed by Affymetrix-microarray-analysis. We also identified missense variants in 10/43 (23.3%), nonsense 1/43 (2.3%), frameshift 2/43 (4.7%). **Conclusions:** By this cost-effective systematic approach, we identified for the first time in Colombia, that 91% of our patients carried Inversion-22, Inversion-1, deletions or variations in coding sequence. These results are similar as in other populations. Current analysis is underway in order to identify the molecular alteration in the remaining 4/43 of patients that were negative by this approach.

Keywords: Hemofilia A, Colombia, inverse shifting PCR, High Resolution Melting, Sanger sequencing.

Applications of targeted NGS panels for clinical research of spastic paraplegias

Andrés Ordoñez-Ugalde^{1,2}, Pilar Cacheiro¹,
Beatriz Quintáns^{1,2}, Francisco Grandas⁴, Samuel Ignacio Pascual⁵,
Irene Sanz⁵, Juan Dionisio Bautista⁶, Julio Pardo⁷,
Ángel Carracedo^{1,3}, Maria Jesus Sobrido^{1,3}

ABSTRACT

Introduction: Hereditary spastic paraplegias (HSP) are neurodegenerative disorders with genetic heterogeneity. The decreasing costs of high-throughput sequencing (NGS) are making this technology available to most laboratories. **Objective:** To evaluate the performance of targeted NGS panels for clinical research of HSP patients and the efficiency of several variant calling programs. **Methods:** Targeted NGS panel of 30 genes involved in HSP and overlapping phenotypes in 80 patients, for whom *SPAST* and *BSCL2* mutations had been excluded. Sequencing was carried out in a SOLiD 5500xl®. The variant calling efficiency of three algorithms (Lifescape, GATK UnifiedGenotyper, GATK HaplotypeCaller) was compared with Sanger results. We used ExomeDepth package for CNV detection. **Results:** We identified pathogenic variants in 25 patients (30%), 16 cases in an HSP gene (*ATL*, *REEPI*, *SPG11*, *SPG7*, *CYP7B1*, *KIF5A*, *KIAA0196*) and 4 cases in genes causing overlapping phenotypes (*ABCD1*, *SACS*). Five gross deletions in *SPAST* were identified with ExomeDepth®. Additionally, 20 patients (25%) showed potentially pathogenic variants that continue under analysis. We found discordance between NGS and Sanger results for seven variants. **Conclusions:** Targeted NGS is an efficient diagnostic tool for heterogeneous disease like HSP, enabling simultaneous screening of genes that cause overlapping entities. Interpreting the clinical significance of a genetic variant is a complex process that needs functional experiments to clarify pathogenicity. Laboratory and bioinformatics procedures need optimization in order to maximize sensibility and specificity for each particular clinical application.

Keywords: Next generation sequencing - Targeted sequencing - Hereditary spastic paraplegia.

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
2. Universidad Nacional de Colombia y Fundación Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.
3. Clínica Infantil Colsubsidio. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Luz Karime Yunis, lkyunish@unal.edu.co

1. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, España.
2. Laboratorio Biomolecular. Cuenca, Ecuador.
3. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela, España.
4. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.
5. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.
6. Asociación Española de Paraparesia Espástica Familiar (AEPEF). Madrid, España.
7. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, España.
Correspondencia: Andrés Ordoñez, andres_ordo@outlook.com

Identificación de nuevos genes y mutaciones potencialmente implicados en la etiología de la falla ovárica prematura no sindrómica mediante secuenciación de exoma

Liliana Catherine Patiño¹, Dora Janeth Fonseca¹, Paul Laissue¹

RESUMEN

Introducción: La falla ovárica prematura afecta entre el 1% y el 1,5% de las mujeres menores de 40 años. Las causas conocidas incluyen factores autoinmunes, iatrogénicos, metabólicos, infecciosos y genéticos. Anomalías en el cromosoma X, así como en los autosomas, pueden generar formas sindrómicas o no sindrómicas de la enfermedad. Sin embargo, 50-80% de los casos son idiopáticos, lo que sugiere la existencia de causas genéticas desconocidas. Hasta la fecha se han efectuado numerosos estudios de secuenciación por la técnica de Sanger que, desafortunadamente, han arrojado resultados limitados. Este fracaso relativo se debe principalmente a limitaciones de la técnica de Sanger la cual permite secuenciar únicamente hasta 700bp en cada reacción. **Objetivo:** Identificar nuevos genes y mutaciones potencialmente causales de falla ovárica prematura. **Métodos:** Secuenciación del exoma completo por NGS en 75 mujeres FOP y un análisis computacional innovador sobre un subset de 409 genes. **Resultados:** Identificamos 160 variantes en 128 genes potencialmente patogénicas involucradas en distintos procesos biológicos. **Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que la secuenciación de exoma es una herramienta eficiente para la identificación de nuevas variantes patogénicas en enfermedades complejas de la reproducción.

Palabras clave: Falla ovárica prematura, secuenciación de siguiente generación, secuenciación de exoma, genética de la reproducción.

SIMPOSIO DE GENÉTICA DE POBLACIONES

Análisis de diversidad genética de un conjunto de individuos muisca de alta jerarquía: aportes al estudio de la organización social muisca

Luz Adriana Pérez¹, Freddy Rodriguez^{1,2}, Carl Langebaek^{1,2}, Helena Groot¹

RESUMEN

Introducción: Existen dos propuestas sobre la herencia del poder en las comunidades muisca: la primera sugiere la existencia de linajes matrilineales que controlaban el acceso a elementos de prestigio; la segunda propone la autonomía económica de las unidades domésticas, donde las familias de mayor nivel no ejercían un control estricto sobre los aspectos económicos de la comunidad. **Objetivo:** Relacionar la información sobre linajes maternos mitocondriales con la presencia de ajuares de altos niveles jerárquicos. **Métodos:** Se analizaron 2 conjuntos de individuos recuperados del hallazgo funerario Tibanica (Soacha, Cundinamarca): 10 individuos con presencia de elementos asociados a altos niveles jerárquicos y 7 individuos que no presentaban ningún tipo de ajuar. Se tipificaron fragmentos cortos sobrelapantes de las regiones Hipervariables I y II del ADN mitocondrial, comparando los perfiles de los dos niveles jerárquicos evaluados. Se usaron de estrategias que garantizaban la autenticidad de los perfiles genéticos. **Resultados:** No se evidenció la existencia de linajes que acapararan la propiedad de elementos de prestigio; este resultado se reitera al comparar los haplotipos de alta jerarquía con los de los individuos de menor estatus. **Conclusiones:** Los hallazgos genéticos sugieren autonomía económica de las unidades familiares en la comunidad muisca Tibanica.

Palabras clave: Comunidad muisca, ADN antiguo, Región Hipervariable I y II, Criterios de autenticidad

1. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Liliana Catherine Patiño, liliana.patino@urosario.edu.co

1. Laboratorio de Genética Humana-ADN antiguo. Bogotá, Colombia.

2. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Luz Adriana Pérez, luza55@gmail.com

Dermatoglifos en el cabildo Nasacxhacxha, municipio Paujil, Caquetá, Colombia

Tarin A Lucero-Garzón¹, Gisela Lozano-Cumber¹,
Yury Osorio-Salazar¹

RESUMEN

Introducción: La configuración de los pliegues epidérmicos o dermatoglifos ha sido ampliamente aplicada en la caracterización antropológica de poblaciones y el conocimiento de la diversidad de las mismas con fundamento en la perennidad e inmutabilidad de los patrones fenotípicos. El cabildo BERACA o NASACXHACXHA en lengua Nasa se encuentra ubicado en el municipio del Paujil, provienen del pueblo Nasa Yuwe o “gente del agua” que representa el 13.4% de la población indígena colombiana, asentado principalmente en los departamentos de Huila y Cauca. **Objetivo:** Caracterizar la diversidad genética en los individuos del cabildo NASACXHACXHA, Paujil, Caquetá, por medio de los dermatoglifos digitales y palmares. **Métodos:** Se obtuvieron 54 dactilogramas de igual número individuos con tinta en formato específico papel tipo calcio. La caracterización de los patrones se realizó por observación directa y a través de microscopio estereoscópico Leica EZ4 HD bajo los criterios de Penrose (1968), determinando el patrón, conteos totales de Crestas (CTC) y ángulos “atd” palmares. El análisis estadístico se realizó mediante EPIDAT®. **Resultados:** La frecuencia mayor encontrada en la población fue de Verticilo radial (22.22%), seguida de los bucles externos (30.12%), bucles internos (26.41%), arcos (10.4%), verticilo cubital (8.3%) y Bucle dobles (2.2%). El patrón fenotípico más común en los bucles fue varilla (30%), Los ángulos atd se presentaron en proporción t (75.43%), t' (15.78%) y t'' (8.77%); Los conteos totales de crestas para mujeres fue 205 y para hombres 196. **Conclusiones:** La población presenta diversidad genética con respecto a las otras poblaciones estudiadas con respecto a presencia de verticilos, bucles y conteo total de las crestas.

Palabras clave: Dermatoglifos, dactilograma y Biodiversidad.

Análisis poblacional de marcadores INDELS en una muestra de individuos del Departamento de Santander

Clara Vargas¹, Adriana Castillo¹, Adriana Gil¹, Adriana Pico¹,
Nathalia Trujillo¹, Fernando Rondón¹

RESUMEN

Introducción: Las poblaciones humanas han atravesado por intensos procesos de mestizaje produciendo características genéticas particulares en cada una de ellas, reflejadas diferencialmente en el perfil genético de sus individuos. Los marcadores de tipo Inserción-delección (INDELS) son útiles para estimar las proporciones de ascendencia en poblaciones mezcladas y evaluar su estructura; y debido a que la información existente sobre las características genéticas de las poblaciones sigue siendo escasa, resulta necesario obtener estimaciones específicas para cada población. **Objetivo:** Establecer el grado de diversidad genética en una muestra de población Santandereana, mediante la tipificación de 46 marcadores autosómicos (INDELS). **Metodología:** Se tipificaron 100 individuos no relacionados con 46 INDELS mediante PCR multiplex; los amplificadores se corrieron por electroforesis capilar y fueron analizados con el software Genemapper v3.2. El análisis poblacional se realizó utilizando Arlequin v3.5.1. **Resultados:** La diversidad genética poblacional fue 0,368 +/- 0,182. La menor Ho la presentó el INDEL rs35451359 (0,04875) y la mayor el rs34541393 (0,49995). Únicamente el INDEL rs2307930 presentó desviación del equilibrio HW, por exceso de heterocigotos. **Conclusiones:** Este trabajo amplía el conocimiento sobre la composición genética de la población Santandereana, la creación de base de datos y la disponibilidad de estos marcadores útiles en estudios forenses y de asociación en Colombia.

Palabras clave: INDELS, diversidad genética, marcadores genéticos.

1. Universidad de la Amazonia. Florencia, Colombia.
Correspondencia: Tarin A Lucero-Garzón, t.lucero@udla.edu.co

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.
Correspondencia: Clara Inés Vargas, cvargas@uis.edu.co

Caracterización de la composición ancestral en una población del suroccidente colombiano mediante secuenciación exómica

Adalberto Sánchez¹, José M Satizabal¹, Felipe Garcia¹

RESUMEN

Introducción: La resolución de componentes de herencia ancestral con precisión, en poblaciones humanas, es una necesidad para la utilización de variantes con significancia patogénica en el diagnóstico de enfermedades genéticas. El uso de marcadores moleculares de ancestría ha sido considerado la técnica estándar para este propósito; Sin embargo, la masificación de técnicas de secuenciación de última generación, ha surgido como una alternativa para hacer una mejor caracterización poblacional del componente ancestral local. **Objetivo:** Caracterizar los componentes de ancestría en una población sometida a secuenciación exómica en el suroccidente colombiano. **Métodos:** Se realizó secuenciación exómica en plataforma Illumina™ en un grupo de 142 individuos, con una cobertura mayor del 95% y una saturación entre 25X y 40X. Las secuencias de cada individuo fueron analizadas con el paquete computacional GeneTalk Variant Analyzer. La identificación de variantes de ancestría y la resolución de los grupos de ancestría se realizó mediante alineamientos comparativos en la base de datos HapMap y el paquete GenePop, respectivamente. **Resultados:** Este estudio confirma la composición genética diversa de las poblaciones colombianas. Se detectó un patrón de mezcla influenciado por el sexo, donde se reconoce la predominancia del componente europeo por línea paterna y del componente nativo-americano por línea materna. Adicionalmente, se evidencia un enriquecimiento ancestral específico por *loci* a lo largo de todo el exoma. Finalmente, se evidencia un patrón de fijación de alelos con efecto de protección inmunitario para la población analizada. **Conclusión:** La técnica de secuenciación exómica es efectiva para la realización de estudios de componente ancestral poblacional con alta precisión.

Palabras clave: Secuenciación exómica, ancestría, enriquecimiento de *loci*, fijación alélica.

Diversidad del ADN mitocondrial en restos óseos prehispánicos asociados al templo del sol en los andes orientales colombianos

Andrea Casas-Vargas¹, Liza M Romero¹, William Usaquén¹, Sara Zea¹, Margarita Silva², Ignacio Briceño^{3,4}, Alberto Gómez³, José Vicente Rodríguez¹

RESUMEN

Introducción: El ADN antiguo que se extrae de los restos óseos humanos permite analizar la composición genética de las poblaciones precolombinas y determinar las dinámicas poblacionales que dieron origen a la diversidad de las poblaciones contemporáneas. **Objetivo:** Determinar la diversidad genética y relación con otras comunidades contemporáneas y antiguas de América de los restos óseos asociados al Templo del Sol. **Métodos:** Se analizaron 15 individuos precolombinos pertenecientes a tres periodos sucesivos: Precerámico, Formativo y Muisca, provenientes de los alrededores del Templo del Sol, (Sogamoso-Boyacá), en los Andes Orientales colombianos. Se amplificó ADNmt y se realizaron RFLPs para los 4 haplogrupos amerindios (A, B, C y D). Además, se amplificaron y analizaron marcadores autosómicos (incluyendo la amelogenina) y STRs del cromosoma-Y. **Resultados:** Los linajes mitocondriales observados, el haplogrupo A fue el más frecuente, seguido de los haplogrupos B y C; no se detectó el haplogrupo D. Los individuos datados del periodo Precerámico (7950±40 a. P.) y Formativo (1826±40 a. P.), fueron asignados al haplogrupo B, es el más frecuente en comunidades indígenas antiguas y actuales de los Andes Suramericanos. Los análisis de variación genética indican una diversidad semejante a poblaciones pertenecientes a la familia lingüística Chibcha de Colombia y de Centroamérica. Se logró realizar la determinación molecular del sexo y compararlos con los datos osteológicos. Con una excepción, los datos bioantropológicos y moleculares fueron consistentes. **Conclusiones:** Nuestros resultados apoyan la hipótesis del origen centroamericano de los grupos chibchas del altiplano Cundiboyacense y permite establecer el sexo y las relaciones de parentesco.

Palabras clave: ADN antiguo, Colombia, ADNmt, amerindios, STR, amelogenina, Cromosoma-Y.

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Adalberto Sánchez, adalberto.sanchez@correounivalle.edu.co

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

2. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Sogamoso, Colombia.

3. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

4. Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

Correspondencia: Andrea Casas-Vargas, lacasasv@unal.edu.co

Conglomerado genético de síndrome de X frágil en corregimiento colombiano

Wilmar Saldarriaga-Gil¹, Carlos A Fandiño-Losada¹,
Jose Vicente Forero-Forero¹, Laura Yuriko González-Teshima¹,
Julian Ramírez-Cheyne¹, Marcela Ríos¹, Marisol Ahumada²,
Flora Tassone², Randi Hagerman², Carolina Isaza-Rojas¹

RESUMEN

Introducción: En el Síndrome X Frágil (SXF) existen 4 variantes alélicas según número de repeticiones de CGG: normal (<45), zona gris (ZG) (45-54), premutación (55-200) y mutación completa (MC) >200. La prevalencia de MC es 1 en 7,143 hombres y 1 en 11,111 mujeres; premutación es 1 en 855 hombres y 1 en 291 mujeres. Un conglomerado geográfico genético se define por la presencia elevada de variantes alélicas relevantes y no solamente por los afectados. Ricaurte es un corregimiento Vallecaucano con una frecuencia elevada de afectados de SXF, 1 en 38 hombres y 1 en 100 mujeres, diagnosticado por cariotipo y fenotipo. **Objetivo:** Demostrar que Ricaurte es un conglomerado geográfico de SXF. Determinar prevalencia de las variantes alélicas del *FMRI* y realizar consejería genética, médica y reproductiva. **Métodos:** Estudio transversal (de prevalencia). Población todos los 1199 habitantes de Ricaurte. Encuesta sociodemográfica y tamizaje con prueba TP-PCR CGG Linker y confirmación de premutación, MC y casos especiales Southern Blot para *FMRI*. **Resultados:** 947 muestras tomadas, 519 mujeres y 428 hombres. Se diagnosticaron 43 MC, 24 premutación, 28 zona gris. La prevalencia de MC: 1:28.8 mujeres, 1:17.1 hombres; premutación: 1:24.7 mujeres, 1:142.7 hombres; ZG: 1:22.6 mujeres, 1:85.6 hombres. Se realizó consejería genética, médica y reproductiva a cada individuo. **Conclusion:** Ricaurte es el conglomerado geográfico de SXF con la prevalencia más elevada descrita en la literatura. La consejería genética, médica y reproductiva producirá un impacto significativo disminuyendo el número de casos nuevos de SXF en Ricaurte e impedirá la perpetuación del conglomerado.

Palabras clave: Síndrome del Cromosoma X Frágil, mutación completa, prevalencia, tamizaje.

Resolución filogenética del haplogrupo Q mediante validación de nuevos Y-SNPs en comunidades indígenas de Colombia

Marisol Espitia¹, Nelson Rivera¹, Yamid Braga¹,
Guillermo Barreto¹

RESUMEN

Introducción: La mayoría de amerindios han sido asignados al haplogrupo Q del cromosoma Y. Para tener una mayor diferenciación y estructuración de los linajes de Q se hace necesario la identificación de subhaplogrupos Y-Q. **Objetivo:** Validar nuevas variantes que permitan aumentar la resolución filogenética del haplogrupo Q entre los grupos indígenas del Suroriente Amazónico. **Métodos:** Dos genomas amerindios (QM3) pertenecientes a esta región fueron sometidos a secuenciación masiva e identificadas las variantes Y-Q. **Resultados:** Los análisis de secuencia arrojaron un total de 4766 variantes Y-SNPs en las dos muestras. Los alineamientos comparativos identificaron 192 SNPs en la muestra 1 y 170 en la muestra 2, como variantes nuevas propias de las poblaciones de la Amazonia. El resto de variantes se encuentran compartidas con muestras del proyecto “1000 genomes” y clasificadas como haplogrupo Q-M3. Se obtuvieron 362 nuevos SNPs con potencial informativo para ampliar la resolución del haplogrupo Q, de las cuales se eligieron 6 para su respectiva validación en las poblaciones del presente estudio, mediante PCR alelo específica. Tres de las variantes estudiadas (SNP 15, 16 y 23) no son propias de la amazonia colombiana, sino que se comparten con algunos individuos del centro y sur occidente colombiano; por el contrario, los otros 3 SNP (2, 17 Y 22) sí son propios de la amazonia colombiana. **Conclusión:** Los SNPs aquí reportados permiten incrementar los subhaplogrupos de Q-M3 con una sustancial mejora del nivel de resolución filogenética. Estos resultados son muy útiles para el análisis microevolutivo de las poblaciones amerindias colombianas.

Palabras clave: Amerindios amazonia, Cromosoma Y, Haplogrupo QM3, Secuenciación masiva, nuevos YSNPs, microevolución.

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

2. Universidad de California en Davis, Davis, Estados Unidos.

Correspondencia: Wilmar Saldarriaga-Gil, wilmar.saldarriaga@correounivalle.edu.co

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Guillermo Barreto, guillermo.barreto@correounivalle.edu.co

Variantes genéticas relacionadas con el rendimiento deportivo en atletas élite del Valle del Cauca

Gerardo David González¹, Guillermo Barreto¹

RESUMEN

Introducción: En Colombia, existe un desconocimiento absoluto por parte de entrenadores y atletas del potencial genético de los deportistas de alto rendimiento y esto conlleva al desaprovechamiento de sus características genotípicas. Se han reportado variantes genéticas que favorecen actividades físicas relacionadas con resistencia, fuerza, VO₂max, predisposición a lesiones articulares y musculares y mejoras en tiempo de recuperación ante fatiga muscular. **Objetivo:** Identificar para un grupo de atletas élite del Valle del Cauca las variantes génicas asociados con alto rendimiento deportivo. **Metodología:** Se muestrearon 167 individuos entre atletas de alto rendimiento y controles. Los genes estudiados fueron ACE, AGT, ACTN3, BDKRB2, IL6, NOS3, SOD2. Mediante técnicas moleculares se detectaron las diferentes alteraciones de secuencia. **Resultados:** Se observó una mayor frecuencia alélica de acuerdo al sistema energético que predomina en cada deporte. Los deportes con mayor énfasis en el componente fuerza presentaron frecuencias mayores al 50% para los alelos D del gen ACE, el R del gen ACTN3 y el C del gen AGT. Los deportes con un mayor componente aeróbico presentaron mayor frecuencia en los alelos I del gen ACE, X del gen ACTN3, -9 del gen BDKRB2. El grupo control no mostró este tipo de asociaciones. Fue observada una mayor frecuencia tanto en atletas como en controles para variantes en los genes IL6, NOS3 y SOD2 relacionados con recuperación muscular. **Conclusión:** Fueron observadas variantes génicas claramente asociadas con deportes donde el componente fuerza es el predominante y también variantes específicas en genes para deportes donde el componente aeróbico es importante.

Palabras clave: Genética del deporte, Genes y deporte, alto rendimiento atlético, Deporte Valle del Cauca.

SIMPOSIO ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno de la Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD): reporte de caso de un individuo heterocigoto compuesto en el gen BCKDHB

Mary García Acero¹, Lina María Mora¹

RESUMEN

Introducción: La MSUD es un trastorno hereditario del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada causada por mutaciones en los genes que codifican las subunidades E1a, E1b y E2 del complejo deshidrogenasa cetoácido de cadena ramificada (complejo BCKAD) implicado en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada: leucina, isoleucina y valina. Cursa con rápido deterioro neurológico con graves secuelas. **Presentación de caso:** Paciente masculino sin antecedentes prenatales de importancia, con tamizaje neonatal que documentó incremento de Leucina, Isoleucina y Valina; quien presenta irritabilidad desde el 4^{to} día de vida, posteriormente con letargia e hipersomnolia asociado a hipertonia y movimientos de extensión cervical recurrentes, con rápida evolución a encefalopatía y hallazgo de hiperamonemia sumado a reporte de tamizaje se inició manejo leche libre de aminoácidos ramificados. Se realizó estudio molecular con hallazgo de mutación heterocigota compuesta en el gen BCKDHB (E2). **Discusión:** La leucina, isoleucina y valina son tóxicos para el sistema nervioso central y pueden producir diferentes grados de encefalopatía, o incluso la muerte, si la enfermedad no se trata oportunamente. Este caso demuestra la importancia del diagnóstico y manejo oportuno de MSUD, el pronóstico y asesoramiento genético. **Conclusión:** El tamizaje neonatal ha demostrado ser una herramienta eficaz para el cribado de pacientes con enfermedades metabólicas, que permite la intervención temprana y disminuye las secuelas neurológicas. En los países donde no existe el tamizaje neonatal el diagnóstico se basa en la asociación clínica (irritabilidad, falta de apetito, letargia) y los hallazgos bioquímicos detectados por métodos como la cromatografía líquida de alto rendimiento.

Palabras clave: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, tamizaje metabólico, hiperamonemia, asesoría genética.

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Guillermo Barreto, guillermo.barreto@correounivalle.edu.co

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Mary García Acero, garcia.mary@javeriana.edu.co

Estudios de Alfa-glucosidasa Leucocitaria mediante sustrato natural en población control y pacientes afectados con enfermedad de Pompe

Alfredo Uribe Ardila¹, Patricia Moreno Silva¹

RESUMEN

Introducción: La deficiencia de α -Glucosidasa ácida (EC 3.2.1.20/3) es un desorden hereditario del metabolismo lisosomal que se relaciona a la enfermedad de almacenamiento de Glucógeno tipo II o enfermedad de Pompe, alteración de herencia autosómica recesiva que cursa habitualmente con debilidad muscular progresiva, hipotonía marcada, macroglosia y cardiomiopatía, entre otros. Los estudios enzimáticos que confirman la patología se realizan en preparaciones de linfocitos purificados, fibroblastos y leucocitos totales, siendo este último componente el de menor dificultad para su obtención pero el que mayor interferencias presenta dada la expresión de isoformas enzimáticas de la α -Glucosidasa, que degradan el sustrato artificial sin estar relacionadas con la enfermedad, ofreciendo falsos negativos en los protocolos diagnósticos. **Objetivo:** Presentar la valoración de Alfa glucosidasa leucocitaria en individuos control y pacientes con enfermedad de Pompe. **Métodos:** Método de punto final modificado a partir de los ensayos de Reuser et al., 1978 y van Diggelen et al., 2009 usando Glucógeno como sustrato (75 mg/ml) y acarbosa (10 μ M) como inhibidor. **Resultados:** Análisis de 220 controles normales (Mujeres: 26/Hombres:94), Edad: 3 meses-72 años y 23 individuos afectados con enfermedad de Pompe (Mujeres:14/Hombres:9), Edad: 6 meses-64 años. La actividad para maltasa ácida en población Control mostro un rango: 0,40–2,43*, en contraste con la población de individuos afectados rango: 0,0–0,24* (*mmol/mg.proteína/hora). **Conclusión:** El método permitió establecer el % residual de actividad enzimática en individuos afectados (0,0–32,0 %), hallazgo que no es posible determinar usando sustrato artificial y que puede relacionarse al grado de severidad de la enfermedad.

Palabras clave: Alfa-Glucosidasa, Enfermedad de Pompe, Glucogenosis muscular.

Estudios Enzimáticos para Alfa-Galactosidasa A en Población control y pacientes con enfermedad de Fabry, diez años de Investigación

Alfredo Uribe Ardila¹

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Fabry, está relacionada con una alteración en el metabolismo de los esfingolípidos que se desarrolla en el ambiente lisosomal. Este desorden enzimático se hereda ligado al cromosoma X y compromete la actividad de la Alfa-Galactosidasa A, lo que ocasiona la acumulación progresiva de lípidos complejos, causando una presentación de compromiso sistémico que en forma insidiosa afecta principalmente función renal, cardíaca y sistema nervioso central. Los estudios enzimáticos de esta alteración se orientan a la valoración de la alfa-galactosidasa A en diferentes especímenes; Suero ó Plasma, Gota de sangre seca recolectada en papel Filtro y extractos leucocitarios, siendo este último el de mayor confiabilidad para el diagnóstico de varones afectados. **Objetivo:** Se ofrece a la comunidad científica los estudios enzimáticos para Alfa-Galactosidasa A en población control e individuos afectados con enfermedad de Fabry (Hombres y Mujeres Portadoras) analizados durante el periodo 2006-2016, en extractos leucocitarios. **Métodos:** La metodología incluyó un ensayo enzimático de punto final, usando 4-methylumbelliferyl- α -D-galactoside como sustrato artificial. **Resultados:** Se analizaron 1010 controles (Edad: 6meses-74años), que mostraron un rango de Actividad para Alfa-galactosidasa: 23,2-175*. Los varones Afectados(n=46, Edad: 1-58 años) mostraron un rango: 0,0–13* y las Mujeres Portadoras (n=16, Edad: 4,8-60 años) mostraron un rango: 5,5–53,2 *. (*nmol/mg.Proteína/Hora). **Conclusión:** Los hallazgos muestran diferencia significativa entre controles y pacientes varones afectados, punto de corte: $\leq 18,11$ nm/mg de Proteína/hora (99% de confianza, 100% de especificidad y sensibilidad). Las mujeres portadoras se solapan con los controles normales para este estudio en un 20 % de los casos.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry, Alfa-Galactosidasa A, Enfermedad lisosomal.

¹ Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Alfredo Uribe Ardila, jeuribe@uniandes.edu.co

¹ Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Alfredo Uribe Ardila, jeuribe@uniandes.edu.co

Manejo integral del paciente con error innato del metabolismo. Experiencia de un modelo de clínica interdisciplinaria

Luis A Barrera¹, Lina M Mora^{1,2}, Olga Y Echeverri¹,
Johanna M Guevara¹, Lisseth Cabarcas², Catalina Forero²,
Diana García², Mary A García¹

RESUMEN

Introducción: Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo de desórdenes monogénicos que engloban más de 500 patologías. Estas enfermedades presentan gran heterogeneidad clínica y amplio espectro de severidad. El paciente con diagnóstico o sospecha de EIM es un reto para el personal de salud, lo que conlleva a importantes demoras en los procesos diagnósticos y la subsecuente incertidumbre en cuanto a manejo y pronóstico. Estas circunstancias impactan negativamente la calidad de vida del paciente y su familia. Es por esto que a nivel mundial este tipo de pacientes se han centralizado en instituciones de referencia especializadas en el diagnóstico y manejo interdisciplinario de estas patologías, lo que permite la prestación de un servicio integral. **Objetivo:** Describir la experiencia de un centro de remisión para enfermedades huérfanas de etiología metabólica. **Métodos:** Estudio analítico descriptivo. **Resultados:** En los 3 años de funcionamiento, se han atendido en consulta 80 pacientes remitidos tanto para emitir un concepto, como para diagnóstico o manejo específico. Dentro de las patologías atendidas en este tiempo se incluyen: trastorno en el metabolismo de los aminoácidos, trastornos del ciclo de la urea y acidemias orgánicas entre otros. **Conclusión:** En este trabajo se presenta la experiencia de un grupo interdisciplinario (pediatría, genética, neuropediatría, endocrinología pediátrica, nutrición, bioquímica y psicología) constituido para la atención a pacientes con diagnóstico o sospecha de EIM en la ciudad de Bogotá. El modelo de atención propuesto en la institución implica la recepción del paciente por parte de un especialista en EIM quien lo direcciona a la junta.

Palabras clave: Metabolismo, interdisciplinario, error innato, monogénico.

Resultados de programa de tamizaje neonatal mediante espectrometría de masas en Tándem, Clínica Comfamiliar Risaralda 2014-2015

Gloria Liliana Porras-Hurtado¹, Jorge Mario Estrada-Alvarez¹,
Jose Antonio Bermudez²

RESUMEN

Introducción: Existen más de 500 errores innatos del metabolismo (EIM) todos catalogados como enfermedades huérfanas. El tamizaje metabólico ampliado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem, provee una herramienta que permite detectar varias enfermedades a partir de una mancha de sangre. **Objetivo:** Evaluar los resultados de tamización neonatal por metabólica en recién nacidos de la clínica comfamiliar durante el periodo 2014-2015. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo transversal con los resultados de tamización de 1933 recién nacidos realizada por el Instituto Nacional de Salud. Se tomó una muestra de sangre de talón del recién nacido, a las 48 horas de vida. Mediante espectrometría de masas se analizaron niveles de 33 aminoácidos y acilcarnitinas. **Resultados:** La distribución de los resultados del tamizaje fue: 8.2% de recién nacidos con al menos una alteración en los metabolitos, 91.4% normales y un 0.4% con resultados dudosos. El 8.2% identificados como anormales en la primera muestra, se confirmó con segunda muestra de los cuales 35.6% mostraron en resultado normal, 11.2% de nuevo alterado y no se logro recolectar segunda muestra en el 53.1%. Del 11.2% sólo 2 pacientes con enfermedades metabólicas fueron confirmados por el gold standard. **Conclusiones:** Realizar un tamizaje neonatal ampliado puede impactar en la vida de los niños y sus familias. Pero debe realizarse de una manera muy coordinada con todos los entes de salud (IPS, EPS y entes territoriales de salud) para asegurar búsqueda de pacientes e inicio temprano de tratamiento.

Palabras clave: Tamizaje neonatal, Metabólica, Espectrometría de masas.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
2. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Lina M Mora, lmmora@husi.org.co

1. Clínica Comfamiliar Risaralda. Pereira, Colombia.
2. Instituto Nacional de Salud. Bucaramanga, Santander.
Correspondencia: Gloria Liliana Porras-Hurtado, gporras@comfamiliar.com

Hiperbilirrubinemia Transitoria Neonatal Familiar - Case Report

Gloria Liliana Porras-Hurtado¹, Juan Sergio Cardona¹,
Jaime Alberto Mesa^{1,2}, Maria Fernanda Hernandez Amaris³,
Harry Pachajoa^{3,4}

RESUMEN

Introducción: Hiperbilirrubinemia no conjugada neonatal es una condición frecuente causada por una alteración en el proceso de conjugación y la excreción de la bilirrubina. La Difosfato-glucuronosiltransferasa uridina (UGT), una enzima implicada en este proceso de conjugación, codificada por el gen UGT1A1 (2q 37.1) es responsable del pequeño porcentaje de hiperbilirrubinemia hereditaria. **Objetivo:** Presentar un caso de hiperbilirrubinemia transitoria neonatal familiar. **Métodos:** Se reporta caso de recién nacido a término, sano, producto del primer embarazo, de padres no consanguíneos, que fue dado de alta poco después del nacimiento. Y regresa a los 7 días con kernicterus dejando secuelas neurológicas por impregnación de los ganglios basales. **Resultados:** La evolución del paciente y los resultados de laboratorio llevó a pensar en un posible defecto en la enzima UGT1A1. Las pruebas moleculares realizadas mediante amplificación por PCR y secuenciación del gen UGT1A1, muestran variación de la región promotora del UGT1A1, más exactamente una variación heterocigotos alelo * 28, que se ha asociado a transitorios hiperbilirrubinemia neonatal familiar o Driscoll Lucey-síndrome (HBLRTFN) (OMIM 237900), con niveles elevados de la bilirrubina no conjugada. **Conclusión:** El diagnóstico genético de un síndrome específico genera implicaciones para el paciente y su familia, ayudando en el consejo preconcepcional. La búsqueda de mutaciones en el gen UGT1A1 provee una aproximación al diagnóstico genético de variantes de hiperbilirrubinemia neonatal. La mutación *28 no tiene igual frecuencia en todos los grupos étnicos. En población latino-americana existe poca información sobre estas mutaciones por lo cual requiere estudios futuros.

Palabras clave: Hiperbilirrubinemia.

Aproximación diagnóstica a los errores innatos del metabolismo mediante cromatografía de gas acoplada a espectrometría de masas (gc-ms)

Olga Y Echeverri¹, Johanna M Guevara¹, Ninna Fernanda Pulido²,
Yudy Andrea Ardila², Lisseth Cabarcas³,
Eugenia Espinosa García³, Luis A Barrera^{1,2}

RESUMEN

GC-MS es el patrón de oro para el diagnóstico de acidemias orgánicas. Esta técnica permite en pocas horas hacer la detección de metabolitos patológicos presentes en la orina de pacientes con estas enfermedades, con una sola muestra se puede establecer el diagnóstico de numerosas patologías (aproximadamente 60 acidemias orgánicas) mediante la identificación de patrones característicos.

En este trabajo presentamos la experiencia en el diagnóstico bioquímico de acidemias orgánicas en el Instituto de Errores Innatos del Metabolismo de la Pontificia Universidad Javeriana donde se implementó GC-MS desde el año 2000. Hasta la fecha, se han detectado alrededor de 150 acidemias orgánicas constituyendo el 41% de los diagnósticos realizados. La experiencia generada ha permitido además, identificar que el potencial de la técnica va más allá del diagnóstico de las acidemias ya que se pueden detectar metabolitos marcadores de alteraciones del metabolismo de aminoácidos, carbohidratos y ácidos grasos. Es así como, 45% de las muestras positivas, corresponden a desórdenes como Tirosinemia, Defectos del Ciclo de la Urea, enfermedad de Canavan, entre otras.

Teniendo en cuenta la dificultad para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo, el análisis por GC-MS permite con una muestra aproximar el diagnóstico de numerosas patologías en corto tiempo (tiempo mínimo de procesamiento 6 horas). Así, GC-MS es una alternativa importante en términos de costos y tiempo para la toma de decisiones terapéuticas, considerando que muchas de estas enfermedades son urgencias médicas, en la cuales el manejo oportuno puede cambiar favorablemente el pronóstico de la enfermedad a largo plazo.

Palabras clave: Acidemias orgánicas, GC-MS, ácidos orgánicos en orina.

1. Clínica Comfamiliar Risaralda. Pereira, Colombia.
2. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia.
3. Universidad ICESI Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
4. Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.
Correspondencia: Porras-Hurtado GL, gporras@comfamiliar.com

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
2. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.
3. Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Johanna M Guevara, johana.guevara@javeriana.edu.co

SIMPOSIO GENÉTICA DE LA CONSERVACIÓN

Variabilidad genética de la población del caballo doméstico en Valencia – Córdoba, mediante genes de pelaje

Wilson Yepes¹, Enrique Pardo¹

RESUMEN

Introducción: El caballo doméstico *Equus Caballus* ha acompañado al ser humano como instrumento de comunicación y carga, jugando un papel importante en la aceleración de los procesos sociales y políticos. En tiempos recientes, la evolución de las poblaciones equinas ha sido determinada por el hombre en continuos sucesos de selección dirigida, migración y barreras sociales que moldea la genética de sus poblaciones. Valencia es un municipio de tardía colonización (año 1920) que presentaba vías de acceso rústicas hacia los corregimientos, haciendo necesario la utilización de animales de carga y transporte. **Objetivo:** En esta investigación se determinó la variabilidad genética del caballo doméstico en Valencia, Córdoba (8° 15' 33" Norte 76° 08' 49" Oeste). **Métodos:** Se muestrearon 330 individuos en cinco corregimientos: Villa Nueva, Jaraguay, El Reposo, San Rafael del Pirú y Valencia (cabecera municipal) a los cuales se le describió los *loci* morfológicos (*Extension, Agouti, Cream, White, Grey, Tobiano, Overo, y Roan*) que modifican el patrón y la coloración del pelaje. **Resultados:** Con los estudios se pudo establecer una elevada diversidad genética, una baja estructuración genética ($G_{ST} = 0,0097$) y un elevado flujo genético; el análisis de componentes principales (PCA) describe una estructuración poblacional asociado a las vías de comunicación del municipio y la existencia de deriva genética. **Conclusion:** Los resultados muestran que Valencia se comporta como una metapoblación.

Palabras clave: Deriva genética, flujo génico, estructura poblacional, inmigración, marcadores fenotípicos.

Genetic differences in the colombian paso horse breed by gait selection

Miguel Adriano Novoa Bravo¹, Luis Fernando García Pinzón²

ABSTRACT

Introduction: The Colombian Paso horse breed (Trot, Trocha, Trocha and canter, and Paso Fino) has been developed in Colombia more than a century ago. In general, The Paso Fino breeders have been breeding animals for the same gait, which apparently has produced phenotypic and genetic differences correlated with its gaits. **Objective:** To establish genetic structure in the Colombian Paso horse based on phenotypic and genetic data. To evaluate the genetic differences among the Colombian Paso horse and other horse breeds. **Methods:** Samples: 140,000 genotypes (13 STR), 1000 genotypes (7 STR, X chromosome), 195 mitochondrial d-loop haplotypes, 606 haplotypes from 57 breeds, and 170 samples for 30 phenotypic variables. 200,000 genealogical registers. Genealogical analysis: F, Ne, generation interval. Genetic analysis: Multivariate analyses, Bayesian inference, F coefficients, AMOVA, Ht, Fis. HWE. Phenotype and genetic: Discriminant analysis, binomial logistic regression. Phylogenetic: Manual editing, Median Joining network. **Results:** Genetic structure is evidenced between Paso Fino and the others ($P < 0.0001$) based on genetic and phenotypic data. The phylogenetic analysis shows a single population and particular haplotypes. **Conclusions:** The genetic differences among the gaits are supported by phenotypic, genetic, and inbreeding outcomes, result of intensive selection for gaits. The phylogenetic analyses evidence a single historic population, which has possibly a new haplogroup not described before supporting the breed concept.

Keywords: Breed, Colombian, horse, structure.

1. Genética Animal de Colombia Ltda. Bogotá, Colombia.

2. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Miguel Adriano Novoa Bravo, miguelnoova@geneticaanimal.co

1. Universidad de Córdoba. Montería, Colombia.

Correspondencia: Wilson Yepes, weyp86@gmail.com

Evaluación de la diversidad genética a partir de secuencias del gen ND2 en poblaciones simpátricas de *ramphocelus dimidiatus* y *R. Icteronotus* presentes en el departamento de Santander, Colombia

Lizeth Carolina Vargas Núñez¹, Fabricio Rodrigues dos Santos²,
Fernando Rondón González¹

RESUMEN

Introducción: Procesos antropogénicos y efectos del cambio climático afectan directamente la diversidad biológica del planeta, en particular la diversidad genética de las especies. Estudios realizados en la década anterior evidenciaron pérdida de diversidad genética en *Ramphocelus flamigerus* (Aves: Thraupidae), por causa de la deforestación y la ampliación de rango de *R. icteronotus* en la cordillera occidental de los Andes colombianos. Recientemente, *R. icteronotus* ha logrado establecerse en el departamento de Santander (Colombia), encontrándose en simpatria con *R. dimidiatus*, pudiendo afectar la diversidad genética de esta última. **Objetivo:** Evaluar la diversidad genética en poblaciones simpátricas de *R. icteronotus* y *R. dimidiatus* a partir de secuencias del gen ND2. **Métodos:** La secuenciación se realizó en ABI 3130xl y las secuencias fueron editadas en SeqScape v2.6 para la estimación de parámetros poblacionales en DNAsp v5.0 y Mega 6. **Resultados:** Se observó menor diversidad haplotípica y nucleotídica en *R. icteronotus* ($H=0,818$; $\pi=0,00181$) y la diversidad nucleotídica inter-específica fue $\pi=0,067$. Se estimó que el valor π es 63,94% mayor para *R. dimidiatus* comparado con *R. icteronotus*. No se evidenció expansión poblacional después de evaluar los índices D' Tajima y F_s' Fu ($p>0,10$). **Conclusion:** Los resultados soportan la idea de un proceso de colonización reciente y aún en curso de *R. icteronotus* hacia el oriente colombiano y en *R. dimidiatus* evidencian que su diversidad genética no es baja pese al contacto secundario. Este trabajo aporta información útil en futuros estudios poblacionales y filogenéticos relacionados con la conservación de especies susceptibles a hibridar como consecuencia del contacto secundario.

Palabras clave: ADN mitocondrial, haplotipos, estructura genética, especie invasora, especie residente.

SIMPOSIO ENFERMEDADES COMPLEJAS

Asociación de RNASEH1 con Diabetes Tipo 1 en familias colombianas: Integración del proyecto de 1000 genomas con información local

Natalia Gomez-Lopera¹, Martin Toro¹, Maria Victoria Lopera¹,
Alejandra Velez², Jorge Garcia Ramirez³, Juan-Manuel Alfaro¹,
Nicolas Pineda-Trujillo¹

RESUMEN

Introducción: Un gen candidato implicado en la etiología de T1D es el gen *RNASEH1*. Este gen, localizado en la región cromosómica 2p25, ha sido asociado por primera vez con la susceptibilidad a T1D en la población de Antioquia. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue evaluar la variabilidad genética del gen RNASEH1 y su asociación con T1D en una población colombiana. **Métodos:** La muestra total incluye 202 niños con T1D en 200 trios familiares. De estos pacientes, 96 fueron secuenciados para la región codificante del gen RNASEH1, a través de la tecnología de secuenciamiento Sanger. Posteriormente, se hizo una predicción funcional *in silico* de las variantes y se realizó una selección de tag-SNPs para una posterior genotipificación en las familias. Adicionalmente se realizó un análisis de casos-controles, teniendo como controles 94 colombianos (CLM) de la base de datos de 1000 genomas. **Resultados:** En total se secuenciaron 3815pb de la región codificante de RNASEH1. Se encontraron 22 sitios variables en los 96 pacientes, de los cuales una variación “missense” en el exón 8 tiene el impacto funcional mas grande en la proteína según varios predictores *in silico*. Cuatro de estos polimorfismos estuvieron reportados en CLM y fueron usados para el analisis de casos-controles. Se encontró que los SNPs rs7563960 y rs373198549 tienen efecto protector para T1D en nuestra muestra (OR 0.4252; IC 0.2798-0.6463; $p=5.486e-05$ y OR 0.2565; IC 0.1011-0.6508; $p=0.0023$ respectivamente). **Conclusion:** Estos resultados preliminares respaldan la asociación de variantes en gen *RNASEH1* con T1D, descritos previamente sólo en Colombia.

Palabras clave: Diabetes tipo1, nuevo gen, asociación, 1000genomes.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

2. Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Brasil.

Correspondencia: Lizeth Carolina Vargas Núñez, lizvargas112@gmail.com

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

3. Instituto Antioqueño de Diabetes. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Nicolas Pineda Trujillo, nicolas.pineda@udea.edu.co

Valor pronóstico de mortalidad y severidad del polimorfismo -1562C/T de la Metaloproteinasas de Matriz 9 (MMP-9) en pacientes sépticos de la Cohorte G-SEPSIS

María Carolina Páez¹, Ingrid Baquero²,
María Eugenia Cárdenas¹, Silvia Becerra¹, Sergio Serrano¹,
Daniela Niño¹, Diego Torres-Dueñas¹

RESUMEN

Introducción: Recientemente se han estudiado metaloproteinasas de matriz extracelular en sepsis. Se ha descrito el SNP -1562C/T (rs3918242) de la MMP9, asociado a un mayor riesgo de enfermedades inflamatorias. **Objetivo:** Conocer la distribución del polimorfismo -1562 C/T de la MMP9 en pacientes sépticos. Con el fin de determinar si existe asociación entre este y severidad del cuadro clínico y desenlace. **Métodos:** Estudio retrospectivo de la cohorte G-SEPSIS, pacientes que cumplen con criterios de sepsis del Consenso del 2001. Se realizó PCR/RFLP para identificar el polimorfismo -1562C/T de MMP9 y análisis bivariado estratificando el genotipo por severidad de la sepsis y mortalidad. Se evaluó la relación entre las variables mediante un test de X^2 , se construyó un modelo de dominancia y se cruzó contra severidad y mortalidad calculando un OR como medida de asociación. **Resultados:** Del genotipo CC 52,07% presentaban sepsis leve, 27,22% sepsis severa y 20,71% choque séptico. Genotipo CT 55,17% sepsis leve, 24,14% sepsis severa y 20,69% choque séptico. Genotipo TT 100% sepsis leve. El $X^2=1,9251$ muestra que no existe significancia estadística al comparar la severidad de la sepsis con el genotipo. En mortalidad con genotipo CC sobrevivió 85,80% y 14,20% falleció, genotipo CT 82,76% sobrevivió y 17,24% falleció y genotipo TT 100% sobrevivió, concluyendo no hubo asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con el polimorfismo y los que fallecieron ($X^2 0,5271$). **Conclusión:** El polimorfismo -1562 C/T de la MMP-9 no se encuentra asociado a mortalidad ni severidad en pacientes sépticos.

Palabras clave: Metaloproteinasas, sepsis, polimorfismo.

Detección de rearrreglos genómicos en pacientes colombianos con Epilepsia Refractaria

Harvy Mauricio Velasco Parra¹, Silvia Juliana Maradei Anaya¹,
Alvaro Hernando Izquierdo Bello^{1,2}, Eugenia Espinosa García^{3,4}

RESUMEN

Introducción: La epilepsia refractaria se ha asociado a aberraciones genómicas, y en varios estudios científicos a partir de la aplicación de tecnologías moleculares como los Microarreglos han demostrado hotspots de alteraciones cromosómicas en pacientes con esta condición. **Objetivo:** Este estudio plantea una metodología piloto para la detección de variantes del número de copias del DNA genómico en pacientes colombianos con epilepsia refractaria para esclarecer elementos de la arquitectura genética de esta condición. **Métodos:** Se realizará un estudio de microarreglos genómicos (Illumina HumanOmni Express) a 20 pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia refractaria para el posterior análisis de datos. **Resultados:** Hasta el momento hemos encontrado en el 15.39% de las muestras analizadas, rearrreglos genómicos que en los pacientes podrían estar asociados con la refractariedad a los tratamientos farmacológicos. Se detectó en una paciente una duplicación de la región 1p22 que compromete al gen ZNF644, similar a la reportada por Abou-Khalil y cols. en una paciente con encefalopatía epiléptica en 2015, y en otro paciente demostramos una deleción de 3 Kb en la región Xq28 asociado a múltiples fenotipos neurológicos (Síndrome de West, retardo mental ligado a X, displasias corticales, glaucoma) y síndromes dismórficos. **Conclusión:** La detección de aberraciones cromosómicas en pacientes con epilepsia refractaria, además de proporcionar información sobre mecanismos genómicos relacionados con endofenotipos de esta condición neurológica, permite confirmar una vez más que la tecnología de microarreglos surge como una importante herramienta en la práctica clínica que puede ser utilizada como método de tamización genómica en pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Epilepsia Refractaria, Microarrays, CNVs, SNPs.

1. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia.
2. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Diego Torres Dueñas, dtorres@unab.edu.co

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
2. Fundación Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.
3. Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt. Bogotá, Colombia.
4. Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Harvy Mauricio Velasco Parra, hmvelasco@unal.edu.co

Evaluando las variantes génicas en los genes CYP2A6 Y CHRNA5 y sus implicaciones en la adicción al tabaco

Estefanía Cardona-Villa¹, Juliana M Martínez-Garro¹,
Yolanda Torres², Gloria Sierra-Hincapié², Pablo A Guzmán¹

RESUMEN

Introducción: El tabaquismo es un problema de salud pública dado que el consumo es cada vez mayor y presenta edades de inicio más tempranas; en cuanto a los procesos biológicos del tabaquismo se han identificado varios genes cuyas variantes se relacionan con este fenómeno. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre los polimorfismos rs6801272 y rs680244 en los genes CYP2A6 y CHRNA5 respectivamente, con el consumo de tabaco. **Métodos:** Se realizó un estudio de casos (fumadores-exfumadores) versus controles, controlando las variables edad y sexo, además de considerar edad de inicio y número de cigarrillos por día. **Resultados:** El locus rs6801272 se encontró monomórfico en la población de estudio, presentando el alelo T relacionado con metabolismo normal de nicotina; y el locus rs6801272 se encontró polimórfico pero no se establece la relación de esta variante genética con el consumo de cigarrillos OR 3,2 [0,15-99,48], la capacidad de abandono OR 5,3 [0,21-134,10]; tampoco fue posible establecer una correlación entre el genotipo y el número de cigarrillos por día $R^2=0.001$ o el genotipo y la edad de inicio $R^2=0.015$. **Conclusión:** En conclusión no se detecta una relación entre las variantes genéticas estudiadas y el consumo, capacidad de abandono, número de cigarrillos por día y edad de inicio, sin embargo se sugiere que el alelo presente en la población de estudio para el locus rs6801272 puede estar relacionado con el alto consumo de cigarrillos.

Palabras clave: Tabaquismo, Polimorfismo, Receptores, Metabolismo.

Asociación del gen P2YR12 con la resistencia al clopidogrel y del alelo CYP3A5*3 sobre la reincidencia de eventos cardiovasculares, en pacientes con síndrome coronario agudo temprano

Liliana Franco Hincapié¹, Natalia Gallego Lopera¹,
Diana María Valencia Toro¹, Cristian Arvey Velarde¹,
Isabel Cristina Ortiz T¹, Héctor Cuervo¹, Natalia González¹,
Carolina Rúa¹, Juan Carlos Arango Viana¹, Francisco López¹,
Clara Saldarriaga¹, Kelly Johanna Betancour Salazar¹,
Sara Sánchez Salazar¹, Carlos Arturo Martínez Cano¹,
Natalia López¹, Kelly Marisancen Carrasquilla¹, Luisa María
Parra Rodas¹, Paola Parra¹, Evert Armando Jiménez Cotes¹,
Santiago Carvalho Saldarriaga¹, Jenny García¹, Gabriel Bedoya¹,
Ana Victoria Valencia Duarte¹

RESUMEN

Introducción: La terapia antiplaquetaria clopidogrel-aspirina es el tratamiento estándar para el síndrome coronario agudo. Se ha demostrado una reducción en los desenlaces cardiovasculares adversos aunque existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta a estos agentes antiplaquetarios. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre factores genéticos, sociodemográficos y clínicos con la resistencia al clopidogrel y la reincidencia de eventos coronarios. **Metodología:** Se siguió durante un año a un grupo de 182 pacientes con síndrome coronario agudo temprano. Se midió agregación plaquetaria inducida por ADP. Se tipificaron siete polimorfismos en los genes ABCB1, CYP2C19, CYP3A5, ITGB3 y P2RY12, por medio de PCR en tiempo real. Se evaluó la asociación a través de un análisis de regresión logística. **Resultados:** El 24,5% de los pacientes presentaron resistencia al clopidogrel y el 8,2% resistencia a la aspirina. Se presentó una reincidencia de eventos cardiovasculares en el 7,1%, lo cual no se asoció con la reactividad plaquetaria residual. Se encontró asociación entre rs6809699 del gen P2Y12 y resistencia al clopidogrel (OR 3,30; IC95 % 1,14-9,58; $p=0,028$). Además la edad (OR 1,06; IC95 % 1,00-1,12; $p=0,031$) y el colesterol HDL (OR 1,08; IC95 % 1,00-1,17; $p=0,034$) se comportaron como factores de riesgo. Por su parte, la hipertensión arterial y la presencia del alelo CYP3A5*3 se asociaron con la reincidencia de eventos cardiovasculares. **Conclusión:** Se encontró una alta frecuencia de resistencia al clopidogrel medido a través de la reactividad plaquetaria residual, dicha resistencia se asocia con variantes en el gen P2Y12; sin embargo, no guarda relación directa con la reincidencia de eventos cardiovasculares.

Palabras clave: Reactividad plaquetaria, Clopidogrel, P2Y12, CYP3A5*3, reincidencia de eventos cardiovasculares, síndrome coronario agudo.

1. Universidad CES-EIA. Medellín, Colombia.

2. Grupo de Salud Mental CESIM. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Estefanía Cardona-Villa, escardona@ces.edu.co

1. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Ana Victoria Valencia Duarte, anavictoria.valencia@upb.edu.co

Aplicación de herramientas bioinformática para el análisis de la neurogenómica funcional de la discapacidad cognitiva

Felipe García Vallejo¹, Meliza Santiago Ospina¹,
Alejandra Rodríguez¹, Julio Cesar Montoya¹,
Adalberto Sánchez¹, José María Satizábal¹

RESUMEN

La discapacidad cognitiva (DC) es un desorden muy común que se caracteriza por limitaciones congénitas o adquiridas en la función intelectual y es frecuente en un espectro amplio de como déficit de atención/hiperactividad, autismo y en ciertas enfermedades neurológicas. Nuestro grupo de investigación, ha venido empleando diferentes herramientas bioinformáticas y la mimería de datos para simular computacionalmente datos obtenidos de plataformas de micromatrices de ADN para la expresión global y determinar la complejidad de redes de Interacción de genes asociados a diferentes patologías que involucran discapacidad cognitiva. El punto de partida se sustenta en un algoritmo de uso de bases de datos y minería de datos a partir de micromatrices de ADN previamente depositadas en el GEO del NCBI. Utilizando desarrollos de software asociados con el programa Cytoscape 3.2 se han construido redes de interacción proteína-proteína de genes expresados diferencialmente en muestras de cerebros postmortem de pacientes con Síndrome de Down y controles normales. A partir de la base de datos BioGRID se colectó información sobre la estructura de genes asociados, los procesos biológicos destacados de la red. Adicionalmente de la base de datos del Allen Brain Atlas, se obtuvieron los valores cuantitativos de expresión de estos genes en diferentes subestructuras cerebrales del lóbulo frontal y del hipocampo. De un metanálisis de artículos que referían genes asociados con discapacidad cognitiva, se incluyeron 72 los cuales se analizaron siguiendo el algoritmos construido para determinar su significancia en la DC. Con este enfoque se seleccionaron 15 genes que mostraron valores significantes de expresión asociados a DC. Los resultados mostraron que ARK3, BSCL2, HCN1 y DNACJ6 se sobreexpresaron significativamente en el regiones del Hipocampo comprometidas en funciones asociadas a la cognición. Se probó la utilidad de la aplicación de herramientas bioinformáticas para analizar sistémicamente la neurogenómica de la discapacidad cognitiva en humanos.

Palabras clave: Bioinformática. Cerebro. Discapacidad Cognitiva. Expresión Global. Neurogenómica. Biología Sistémica.

Caracterización clínica y molecular de una extensa familia antioqueña con sospecha diagnóstica de síndrome de Lynch

Natalia Lopera Múnera¹, Natalia Gómez-Lopera¹,
Diana Cornejo-Sanchez¹, Carlos Mario Muñeton¹,
Carlos Afanador Ayala¹, William Cornejo¹,
Nicolás Pineda Trujillo¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Lynch (SL) es la principal causa de cáncer de colon hereditario. Se produce como consecuencia de una mutación en los genes del sistema de reparación del ADN, generando una susceptibilidad aumentada a padecer ciertos tipos de neoplasias, principalmente colon y endometrio. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y moleculares de una extensa familia antioqueña con criterios diagnósticos para SL. **Personas y métodos:** La caracterización clínica incluyó entrevistas con algunos de los individuos de la familia. La caracterización molecular incluyó inmunohistoquímica en el tejido tumoral de colon del caso índice. Se secuenciaron (Por método Sanger) los 19 exones del gen *MLH1* en el individuo índice. Se realizó el tamizaje de la mutación identificada en 18 miembros de la familia utilizando la enzima de restricción *TaqI*. Además se estudiaron 50 controles sanos y 15 pacientes con cáncer colorrectal esporádico. **Resultados:** Nueve individuos de la familia presentaron neoplasias asociadas al SL. En el caso índice se identificó la mutación c.298C>T. Esta mutación se encontró en 7 de los 18 individuos estudiados. No se identificó en ninguno de los controles sanos ni en los pacientes con cáncer colorrectal esporádico. **Conclusiones:** En una extensa familia antioqueña con características clínicas compatibles con síndrome de Lynch se identificó una mutación de pérdida de sentido en el gen *MLH1*. Esta variante patológica ya había sido descrita en familias caucásicas con SL pero en ninguna familia de Latinoamérica con este diagnóstico.

Palabras clave: Síndrome de Lynch, cáncer, mutación, clínicas.

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Felipe García, jesus.garcia@correounivalle.edu.co

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Nicolás Pineda Trujillo, nicolas.pineda@udea.edu.co

Study of Triplex Forming Oligonucleotides

Yarley Vladimir Pabón¹, You Xu², Alessandra Villa², Karin E Lundin¹, Erik B Pedersen³, Per T Jørgensen³, Jesper Wengel³, Lennart Nilsson², Edvard Smith¹, Rula Zain^{1,4}

SUMMARY

Triplex forming oligonucleotides (TFOs) are used in the anti-gene strategy to modulate gene expression. TFOs bind to polypurine tracts of the major groove of double stranded DNA through Hoogsteen or reverse-Hoogsteen hydrogen bonds, and form a triplex structure. To enhance specificity and binding efficiency of oligonucleotides to DNA, we previously reported an alternative construct (bisLNA) having a dual binding mode and chemically modified locked nucleic acids (LNA). The purpose of this study is to optimize the TFO portion of bisLNA and examining the effect of the conjugation to a DNA intercalating compound, Twisted Intercalating Nucleic Acids (TINA). Combining molecular dynamics simulation and electrophoretic mobility shift assay (EMSA), we examined and compared triplex formation. MD simulation of the duplexes and corresponding triplex structures showed important conformational rearrangement necessary to allow the TFO binding. TFOs containing TINA at different positions of the sequence were hybridized to a 45mer dsDNA target using intra-nuclear salt conditions and physiological pH. We found that the position of TINA has a high impact on the rate and level of formation of the triplex. Interestingly, the position of TINA at the 3'-end increases the binding capacity of the TFOs. To probe for triplex formation, TFO hybridization was carried out in the presence of a triplex-specific intercalating compound, Benzoquinoxaline (BQQ), and DNA complexes were analyzed using EMSA. In all cases, the DNA complexes were highly stabilized by BQQ demonstrating for the first time an efficient binding of the compound to LNA-containing triplex structures.

Keywords: gene therapy, bisLNA, BQQ, TFO, TINA.

SIMPOSIO DE INMUNOGENÉTICA

Asociación de variantes en genes de respuesta inmune innata con susceptibilidad a infección por *Mycobacterium leprae* e identificación de alteraciones funcionales en proteínas con cambios no sinónimos

Viviana Cardona-Pemberthy¹, Mauricio Corredor¹, Gabriel Bedoya¹, Nora Cardona-Castro²

RESUMEN

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica producida por *Mycobacterium leprae*. En Colombia no se considera como un problema de salud pública, sin embargo aún existen zonas donde la incidencia es comparable a países con alta endemidad. Para identificar asociaciones genéticas en variantes de genes que participan en la inmunidad innata y determinar la trasmisión de estos alelos de riesgo en grupos familiares. Se realizaron análisis en variantes ubicadas en 23 genes que hacen parte de la respuesta inmune innata, organizados en módulos de moléculas receptoras, de señalización intracelular e interleuquinas relevantes en el tipo de respuesta y moléculas que participan en la ubiquitinación y degradación para la presentación antigénica. Posteriormente se realizó una evaluación bioinformática de la estructura y función de dos proteínas que presentaron cambios no sinónimos. Se encontró que variantes en genes evaluados, presentan asociaciones alélicas y genotípicas características de las poblaciones de Bolívar y Antioquia; un índice de identidad por descendencia para estas variantes con valores de parentesco superiores a los teóricos, y alteraciones en los dominios de las proteínas con cambios no sinónimos, que modifican la captación del ligando. Variantes en genes de respuesta inmune parecen estar implicadas en las respuestas direccionadas a las formas de la enfermedad, con diferencias en la población estudiada y variación en las probabilidades de transmisión alélica. Los cambios no sinónimos en las proteínas MPZ y MBL2, desencadenan en interferencia de la captación de ligandos.

Palabras clave: Lepra, variantes génicas, factores de riesgo, transmisión, ligandos, dominios de la proteína.

1. Karolinska Institutet. Stockholm, Sweden.

2. Karolinska Institutet. Huddinge, Sweden.

3. University of Southern Denmark. Odense, Denmark.

4. Karolinska University Hospital. Stockholm, Sweden.

Correspondencia: Vladimir Pabon, vladimir.pabon@ki.se

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2. Universidad CES. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Gabriel Bedoya, bedoya.g@gmail.com

Caracterización de los perfiles de expresión del factor de transcripción IKAROS en enfermedades autoinmunes

Duque Suárez Leydy Katherin¹, Quintana López Gerardo²,
Coral Alvarado Paola², Méndez Patarroyo Paul²,
Groot de Restrepo Helena¹, López Segura Valeriano¹

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades autoinmunes son síndromes en los que existe una respuesta inmune dirigida contra antígenos propios. Ikaros es un factor de transcripción linfocítico con un rol indirecto en la producción del interferón. En este estudio caracterizamos el perfil de expresión de los exones de Ikaros en pacientes con Síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerosis Sistémica y Artritis Reumatoide. **Métodos:** Se extrajo RNA a partir de sangre periférica de 180 individuos, se llevó a cabo una qRT-PCR de cada interexón de Ikaros y la detección de *splicing* no canónico se realizó mediante el análisis de las curvas *melting*. **Resultados:** Al igual que previamente se había demostrado un desequilibrio de isoformas en malignidades hematológicas, la expresión de Ikaros también se encuentra alterada en enfermedades autoinmunes. Los niveles disminuidos del interexón IK4-5 en todas las patologías autoinmunes se asoció con la presencia de isoformas dominantes negativas. En los pacientes con artritis se observó la mayor expresión de Ikaros y en lupus la más baja, indicando en este caso que ésta podría ser una posible causa de la enfermedad. Las variantes de *splicing* detectadas afectan tanto los exones con dominios de unión al ADN y de dimerización con otras proteínas. **Conclusión:** Éste es el primer estudio en Latinoamérica que determina la relación entre Ikaros y enfermedades autoinmunes. Los diferentes perfiles de expresión en Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Sistémico permiten que Ikaros pueda ser considerado como un biomarcador mediante el cual se puede diferenciar la enfermedad frente al resto.

Palabras clave: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Ikaros, interexones, isoformas dominantes negativas, variantes de *splicing*, qRT-PCR.

Identificación de SNPs asociados a la respuesta terapéutica en pacientes con leishmaniasis cutánea

Mariana Rosales-Chilama¹, Julieth Murillo¹, Álvaro Martínez¹,
Adriana Navas¹, Deninson Alejandro Vargas¹,
María Claudia Barrera¹, Andrés Castillo²,
María Adelaida Gómez¹

RESUMEN

Introducción: En Colombia la falla al tratamiento de la leishmaniasis cutánea (LC) con Glucantime® es del ~25%, arriesgando la única medida de control que es la quimioterapia. La ausencia de mejores opciones terapéuticas y de herramientas predictivas de desenlace hace que persistan las altas tasas de falla al tratamiento. El objetivo de este estudio fue identificar SNPs en genes de la respuesta inmune, transportadores de membrana y detoxificadores, como potenciales biomarcadores de terapéutica en pacientes con LC. **Materiales y Métodos:** Se seleccionaron genes codificantes, a través de la integración de resultados de expresión génica y perfiles transcriptómicos de pacientes con cura y falla al tratamiento con Glucantime®. Mediante análisis bioinformáticos se identificaron y priorizaron SNPs teniendo en cuenta su relación con otras patologías, la frecuencia alélica, el efecto funcional *in silico*, entre otros. Se diseñó y estandarizó un proceso de genotipificación de SNPs para ser evaluados en 33 pacientes con LC que respondieron y 23 que fallaron al tratamiento. **Resultados:** Los genes *ccl2*, *cxcl5*, *cxcl10*, *tlr7*, *abcc1*, *abcb1*, *abcb6* y *mt2a* fueron seleccionados para genotipificación, se identificaron un total de 1948 SNPs y se priorizaron 29. Los resultados revelaron una potencial asociación entre la presencia de tres polimorfismos y la respuesta terapéutica, uno de ellos en *abcb1* y dos en *ccl2* (OR:2.55, IC95%:1.17-5.55 y OR:3.08, IC95%:1.40-6.74). Análisis combinatoriales mostraron potencial contribución sinérgica entre los SNPs en *ccl2* (OR:14.3, IC95%:1.71-119) y la respuesta terapéutica. **Conclusión:** Este estudio proporcionó las bases para identificar potenciales SNPs como biomarcadores de la respuesta terapéutica en la LC y para el diseño de subsecuentes estudios de validación.

Palabras clave: Leishmaniasis cutánea, respuesta terapéutica, biomarcadores, SNP.

1. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

2. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Leydy Katherin Duque Suárez, lk.duque10@uniandes.edu.co

1. Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM). Cali, Colombia.

2. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Mariana Rosales, mrosales@cideim.org.co

Medición de los T-cell receptor excision circles en pacientes con cardiopatía congénita para identificación temprana de inmunodeficiencias: reporte de una serie de casos

Joan Marcela Beltrán Cuevas¹, Carlos E Prada^{1,2}

RESUMEN

Introducción: La medición de los T-cell receptor excision circles es un técnica de tamizaje que puede identificar tempranamente niños con inmunodeficiencias. Un gran número de cardiopatías congénitas está asociadas con inmunodeficiencias como delección 22q11, y CHARGE síndrome, entre otras. **Objetivo:** Caracterizar pacientes con cardiopatía congénita con conteos anormales de T-cell receptor excision circles y su relación con inmunodeficiencias y síndromes genéticos. **Metodología:** Estudio retrospectivo de pacientes menores de 18 años con cardiopatía congénita evaluados en la Fundación Cardiovascular de Colombia del 2013 al 2016 con conteos anormales de T-cell receptor excision circles (< 40 copias/ μ l) mediante reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real. **Resultados:** Un total de 100 pacientes con cardiopatía congénita fueron evaluados con esta metodología. Siete pacientes (7%, 4 hombres, 3 mujeres) tuvieron niveles anormales de T-cell receptor excision circles detectados a los 5 meses (rango, 0.66 a 12 meses). Los tipos de cardiopatías más frecuentes fueron alteraciones conotruncuales (2/7) y comunicación interauricular (2/7). Los diagnósticos genéticos más frecuentes fueron delección 22q11 (2/7) y heterotaxia (2/7). Cinco pacientes (5/7) presentaron linfopenia e historia de infecciones severas que requirieron tratamiento antibiótico y en la mayoría (4/5) hubo aislamiento microbiológico, siendo la *Klebsiella pneumoniae* el germen más frecuente. La mortalidad de estos pacientes fue alta 3 de 7 pacientes y temprana (media 6 meses, rango 1 a 9) debido primordialmente a choque séptico. **Conclusiones:** Niveles bajos de T-cell receptor excision circles pueden ser útiles en la identificación de pacientes con alto riesgo de inmunodeficiencia sintomática y mortalidad elevada.

Palabras clave: T-cell receptor excision circles, cardiopatía congénita, linfopenia de células T, inmunodeficiencia.

Altas titulaciones de anticuerpos anti *Porphyromonas gingivalis* relacionadas con Artritis Reumatoide en presencia de Alelos HLA DRB1 Neutros

Catalina María Arévalo Caro¹, María Consuelo Romero Sánchez², Juan José Yunis Londoño¹, Edgar Garavito Rodríguez¹

RESUMEN

Introducción: Estudios epidemiológicos, serológicos y modelos animales proveen evidencia que la *Porphyromonas gingivalis*, siendo el mayor agente etiológico microbiano de la Periodontitis Crónica, podría estar involucrada en el inicio y progresión de la artritis reumatoide, principalmente por su actividad PAD, involucrada en citrulinación. La ocurrencia de anticuerpos contra péptidos citrulinados, específica para artritis reumatoide, ha estado relacionada con la presencia de alelos que codifican el epítipo compartido. La asociación de la bacteria con el epítipo compartido no ha sido clara desde estudios anteriores. **Objetivo:** Relacionar los métodos de clasificación de epítipo compartido Gregersen y de Vries, validados para caracterización de artritis reumatoide en población colombiana, con anticuerpos IgG1 e IgG2 anti *Porphyromonas gingivalis* en individuos con Artritis Reumatoide y sanos no fumadores. **Metodología:** Anti CCP: kit QUANTA Lite CCP3.1® IgG1 e IgG2 anti *Pg*: Técnica ELISA Estandarizada para Colciencias código 130854531734. **Alelos HLA DRB1:** Sistema Luminex. Resultados sin ambigüedades para epítipo compartido: 97 muestras (50 AR y 47 sanos). **Análisis estadístico:** SPSS 20.0. Test exacto de Fisher, Chi cuadrado, Coeficiente de Correlación de Pearson, Pruebas de hipótesis para proporciones. **Resultados:** No se observó relación del epítipo compartido con los anticuerpos anti *Pg*; IgG1 ($p=0,14$) e IgG2 ($p=0,36$). Altas titulaciones IgG2 anti *Pg* y genotipo con dos alelos neutros (de Vries) fueron característicos de Artritis Reumatoide (Corte 200 IgG2 $p=0,01$, corte 400 IgG2 $p=0,008$). Altas titulaciones IgG1 anti *Pg* y alelos neutros (de Vries) fueron características de Artritis Reumatoide (Corte 400 IgG1 $p=0,03$). **Conclusiones:** No fue posible hallar una relación entre el epítipo compartido con anticuerpos anti *Pg*, comprobando lo reportado en la literatura hasta la actualidad. Altas proporciones de anticuerpos anti *Pg* en presencia de alelos considerados neutros para la población colombiana podrían estar relacionados con la presencia de Artritis Reumatoide; se sugiere analizar éstos resultados desde un estudio de asociación, en población AR no medicada, teniendo en cuenta determinantes específicos para *Pg*.

Keywords: *Porphyromonas gingivalis*, Shared epitope, Rheumatoid Arthritis, Periodontal Disease.

1. Universidad de Santander. Bogotá. Colombia.
2. Hospital Internacional de Colombia. Bogotá. Colombia.
Correspondencia: Carlos E Prada, carlosprada@fcv.org

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. Colombia.
2. Universidad El Bosque. Bogotá. Colombia.
Correspondencia: Catalina María Arévalo Caro, cmarevaloc@unal.edu.co

HLA-G y su relación con los abortos espontáneos recurrentes

Carlos Hernando Parga Lozano¹, Alejandra Carolina Botero Lara¹,
José Eliécer Brito Álvarez¹, Kelly Daniela Corcho Velasquez¹,
Mateo De Las Salas Tirado¹, Sofía García Avilán¹,
Natalia Peñaranda Múnera¹, Alexander David Tapia Sierra¹

RESUMEN

Introducción: Las moléculas HLA-G son antígenos HLA de clase I no clásica del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Estas adoptan siete isoformas, unas se expresan en células del citotrofoblasto extraveloso de la placenta, células epiteliales del amnio, células endoteliales fetales, entre otras; las otras en el líquido amniótico, en la sangre periférica materna y del cordón. HLA-G se expresa de forma selectiva en la interfase materna fetal desempeñando un papel importante en la inmunotolerancia en el embarazo, a través de la supresión de la actividad lítica de las células NK y los linfocitos T citotóxicos. **Objetivo:** Relacionar el antígeno leucocitario humano (HLA) G en humanos y los abortos espontáneos recurrentes en diversas poblaciones del mundo. **Métodos:** Los datos fueron sistemáticamente extraídos de las bases de datos Allele Frequencies Net DataBase In Worldwide Populations y Anthony Noland, y fueron alineadas las secuencias por medio de MEGA7, BLAST, FASTA softwares. **Resultados:** A partir de las secuencias alélicas obtenidas, se encontró que los genes de la familia de HLA-G*01:01 fueron los de mayor frecuencia en todas las poblaciones investigadas. De la misma manera, se evidenció que los genes HLA-G*01:03 y HLA-G*01:05N fueron los menos frecuentes en las poblaciones estudiadas. Este último considerándose como factor de riesgo para aborto recurrente. **Conclusión:** Se evidencia la relación de la presencia de la molécula de HLA-G en el citotrofoblasto y los abortos espontáneos presentes en la población colombiana, de acuerdo con las frecuencias alélicas de HLA-G de mayor y menor incidencia en las poblaciones que tienen relación étnica directa con Colombia y la tasa estadística de estos abortos. Aproximadamente entre 15 y 20 de cada 100 mujeres embarazadas de la ciudad de Barranquilla sufren abortos espontáneos inexplicables antes del primer trimestre, lo que lleva a sugerir la posterior realización de investigaciones que relacionen la molécula de HLA-G como causa de los mismos.

Palabras clave: HLA-G, aborto espontáneo, citotrofoblastos, alelo.

Genotipificación de *HLA-B* y *GPLY* en pacientes colombianos afectados por el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Olga Patricia Londoño¹, Alejandro Vargas¹, Juliana León¹,
Luz Adriana Caro², María Patricia Gutiérrez², Carlos Serrano³,
Ana Francisca Ramírez³, Dora Janeth Fonseca¹, Paul Laissue¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones adversas a medicamentos cutáneas severas (RACS). Se caracterizan por la aparición de máculas eritematosas que evolucionan a necrosis. La mortalidad asociada es de hasta el 50% en los casos de NET. Varios medicamentos han sido asociados a las RACS. Se ha reportado una susceptibilidad genética por la presencia del alelo *HLA-B*1502*. El análisis transcriptómico de las lesiones en SJS y NET ha revelado una sobreexpresión del gen granulinsina (*GPLY*). **Objetivos:** Genotipificar *HLA-B* y *GPLY* en pacientes colombianos afectados por SJS y NET. **Métodos:** Se analizaron 19 pacientes (5 SJS, 12 NET y 2 SJS/NET). Por secuenciación de alta resolución se identificaron las variantes de *HLA-B* y por secuenciación de Sanger se analizó el las regiones codificante y promotora de *GPLY*. Las variantes halladas fueron tamizadas en 100 muestras de controles normales. **Resultados:** Identificamos las variantes c.11G>A (Trp4Ter) y c.356C>T (p.Thr119Ile) en *GPLY*, ambas presentes en las bases de datos de SNPs. La variante c.11G>A presenta frecuencia alélica menor al 1%. En la región promotora de *GPLY* se identificó un cambio no reportado previamente: c.-444_454del11. Se identificaron 28 alelos de *HLA-B* (B*4403 (14%), B*0702 (8.4%), B*4002 (8.4%) y B*3501 (5.6%). **Conclusiones:** Las variantes de secuencia de la región codificante y promotora de *GPLY* pueden estar asociados a la etiología molecular de SJS y NET. No se identificó una asociación entre los alelos *HLA-B* y el fenotipo.

Palabras clave: Síndrome de Stevens-Johnson (SJS); necrólisis epidérmica tóxica; HLA-B; granulinsina.

1. Universidad Libre Seccional Barranquilla. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Carlos Hernando Parga Lozano, pargacarlos@yahoo.com

1. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

2. Hospital Simón Bolívar. Bogotá, Colombia.

3. Fundación Valle de Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia: Dora Janeth Fonseca, dora.fonseca@urosario.edu.co

Secuenciación de nueva generación identifica mutaciones en pacientes colombianos con inmunodeficiencias primarias que predisponen a infecciones recurrentes por hongos y micobacterias

Marcela Moncada-Vélez¹, Carlos Andrés Arango¹, Sara Daniela Osorio¹, Lorena Castro¹, Diego Esteban Góngora¹, Daniel González¹, Margarita Olivares¹, Natalia González², Catalina Arango³, Juan Esteban Sierra³, Alejandra Wilches³, Miyuki Tsumura⁴, Satoshi Okada⁴, Juan Fernando Alzate¹, Felipe Cabarcas¹, Andrea Restrepo⁵, Mónica Trujillo⁵, Carlos Garcés^{3,5}, Alfonso González⁶, Carlos Mario Pérez⁷, Lina Vanessa Gómez⁸, Ana María Muñoz⁸, Verónica Molina^{8,9}, Delsy Yurledy del Río Cobaleta⁵, Ana Cristina Ruiz², Claudia Patricia Beltrán^{1,9}, Rosalba Vivas⁹, Indira Berrio¹⁰, Julio Cesar Orrego¹, Jean-Laurent Casanova^{11,12,13}, Anne Puel^{11,12}, Jacinta Bustamante^{11,12,13}, Andrés Augusto Arias^{1,2}, José Luis Franco¹.

RESUMEN

Introducción: Las inmunodeficiencias primarias (IDP) resultan de mutaciones en genes del sistema inmune y en muchos casos confieren susceptibilidad a enfermedades infecciosas. Por ejemplo, la susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias (MSMD), la candidiasis mucocutánea crónica (CMC) y las infecciones fúngicas invasivas son causada por mutaciones en genes involucrados en la inmunidad dependiente del IFN γ y/o de la IL-17. **Objetivos:** **Materiales y Métodos:** Se realizó secuenciación completa del exoma (WES) y análisis bioinformático de 7 pacientes pediátricos, VIH (-), con infecciones causadas principalmente por *M. tuberculosis*, *C. albicans*, *H. capsulatum*, *M. bovis* y *C. Cassicola*. Las variantes identificadas en los pacientes se confirmaron mediante la técnica de Sanger y su impacto funcional se evaluó *in vitro*. **Resultados:** En tres pacientes se identificaron mutaciones heterocigotas no reportadas previamente en *STAT1* (p.Q20R, p.L354R, p.E235G). En un paciente una mutación homocigota en el gen *IFNGR1* (p.I87T) y en dos pacientes mutaciones homocigotas en *IL12RB1* (p.C291Y y p.A589fs, respectivamente). Un paciente presentó dos variantes heterocigotas en *CARD9* (p.D7fs10X y p.Q289X). Estudios funcionales preliminares *in vitro* e *in silico* indican que todas estas variantes son potencialmente patogénicas y explican el fenotipo clínico de estos pacientes. **Conclusión:** Estas mutaciones explican la predisposición genética que poseen estos pacientes a CMC, MSMD e infecciones fúngicas profundas, demostrando que la susceptibilidad a estas enfermedades infecciosas puede tener una base monogénica. COLCIENCIAS #111556934990, ECOS-NORD #619-2013.

Palabras clave: Micobacterias, Candidiasis, Interferón γ , inmunodeficiencias primarias, secuenciación.

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
2. Fundación Universitaria Autónoma de las Américas. Pereira, Colombia.
3. Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.
4. Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences. Japan.
5. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
6. Hospital Universitario de Sincelejo. Sucre, Colombia.
7. University of Arizona. Phoenix, Estados Unidos.
8. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
9. Universidad CES. Medellín, Colombia.
10. Corporación para las Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia.
11. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM-U1163. Paris, France, EU.
12. Paris Descartes University. Paris, France, Estados Unidos.
13. Necker Hospital for Sick Children. Paris, France, Estados Unidos.

Correspondencia: Andrés Arias, aaugusto.arias@udea.edu.co



Poster

Caracterización y análisis de una matriz de transición de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama

Edwin Muñoz Chipatecua¹

RESUMEN

Introducción: El uso de procesos estocásticos, como las cadenas de Márkov, permiten a partir de su formalismo matemático y del conocimiento del estadio en el que se diagnostique el cáncer de mama, conocer el comportamiento de la enfermedad, constituyéndose en una fuente de información para la investigación además de un aporte para la toma de decisiones en la gestión de servicios de salud. **Objetivo:** Caracterizar y analizar la matriz de transición (constructo matemático) subyacente de un modelo de evolución del cáncer de mama. **Métodos:** Se plantea un modelo estocástico para la evolución del cáncer de mama, donde la enfermedad avanza más no hay mejoría a estadios previos. Posteriormente es analizada la matriz de transición de pacientes diagnosticadas, con el objetivo de evaluar el comportamiento de la enfermedad por cohorte (cohorte = 4 años). **Resultados:** Diagnosticada la enfermedad en el Estadio I, las probabilidades de evolución después de tres cohortes corresponden a: 6.4% de permanencia, 19.79% en II, 10.13% en III, 18.01% en IV y 45.67% de fallecer. La mayor probabilidad de fallecimiento se da al diagnosticarse pacientes en los estadios más altos (III-IV). **Conclusiones:** El modelo determina satisfactoriamente la evolución del sistema. Para la muestra tomada, existió un diagnóstico tardío de la enfermedad.

Palabras clave: Cadenas de Márkov, cáncer de mama, matriz de transición, proceso estocástico.

1. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia.

Correspondencia: Edwin Muñoz Chipatecua, edwin.munoz@utp.edu.co

Crecimiento de tumores cancerosos. Un enfoque estocástico

Edwin Muñoz Chipatecua¹

RESUMEN

Introducción: El crecimiento de tumores cancerosos puede ser descrito a partir de diversos modelos, entre ellos los procesos estocásticos, considerándolo como un fenómeno genético gobernado por variables aleatorias que muestran cambios en el tiempo y que requieren la incursión de la aleatoriedad con el fin de predecir su valor futuro además de ciertas tendencias bajo determinadas condiciones iniciales. **Objetivo:** Evidenciar la importancia de los procesos estocásticos en el modelamiento del crecimiento de tumores cancerosos. Establecer criterios de comparación entre procesos estocásticos. **Métodos:** Se consideran cuatro procesos estocásticos en la descripción del crecimiento de tumores cancerosos: Márkov, Moran, one-hit y two-hit, con el propósito de caracterizarlos y hacer un estudio desde su formalismo, estableciendo particularidades y limitaciones. **Resultados:** Los procesos de Márkov y Moran se basan en poblaciones finitas de tamaño constante. Márkov considera el nacimiento y defunción aleatoria de células cancerosas, y Moran dos estados posibles, células mutantes o residentes, las primeras más aptas a la sobrevivencia. Los procesos *one-hit* o *two-hit* proponen poblaciones en crecimiento o decadencia continua hasta su extinción. **Conclusiones:** Las variables analizadas en el crecimiento de tumores cancerosos muestran valores que cambian con el tiempo, proporcionando un paso hacia la construcción de una teoría matemática completa para la evolución de cáncer. Se establecen criterios de comparación a partir de la especificación de poblaciones cancerosas.

Palabras clave: Cáncer, procesos estocásticos, Markov, Moran, one-hit, two-hit.

Asociación de la V600E BRAF con las características del tumor en pacientes colombianos con Carcinoma de Tiroides

Ana P Estrada^{1,2}, Mabel E Bohórquez¹, Jhon Jairo Suarez¹, Ángel Criollo¹, Vivian Florez¹, Alejandro Rios³, Carlos S Duque³, Alejandro Vélez³, Gilbert Mateus⁴, Fernando Bolaños⁵, María Magdalena Echeverry¹, Luis G Carvajal-Carmona^{1,2,6}

RESUMEN

Introducción: El carcinoma de tiroides es la neoplasia más común del sistema endocrino y su incidencia en Colombia ha incrementado en los últimos años. La mayoría de los diagnósticos basados en biopsias por aspiración con aguja delgada, no son concluyentes. Afortunadamente, ha tomado fuerza el diagnóstico molecular, basado en el análisis de mutaciones como V600E del gen BRAF, asociada al mal pronóstico, recurrencia, metástasis y deficiente respuesta a la radioterapia. **Objetivo:** Establecer la asociación de la mutación V600E de BRAF con las características del tumor, en pacientes con carcinoma de tiroides. **Métodos:** Se secuenció el exón 15 del gen BRAF, en el ADN de 164 muestras de tejido tumoral tiroideo y se estableció la presencia de la mutación V600E, utilizando el programa Chromas vs.2.5.1. Se realizó la detección por PCR alelo-específica de esta mutación en ADN proveniente de sangre de 239 pacientes. Se calculó la asociación en el programa Plink. **Resultados:** La mutación V600E, se presentó en el 55% de las muestras con carcinoma de tiroides de tipo papilar (PTC), pero no en el tipo folicular (FTC). No se encontró asociación respecto al género y edad de diagnóstico, pero sí para los casos con lesiones bilaterales (OR=4,27; P=0,007), tumores mayores a 1cm (OR=2,42; P=0,0295) y metástasis a ganglios linfáticos (OR=2,14; P= 0,0379). No se detectó la mutación en ninguna muestra de ADN obtenida a partir de sangre. **Conclusión:** Se confirmó la naturaleza esporádica y la especificidad de la mutación V600E en el tipo histológico papilar y su relación con el desarrollo y avance del tumor.

Palabras clave: Carcinoma de tiroides, Secuenciación, ADN tumoral, mutación V600E, gen BRAF.

1. Universidad del Tolima. Ibagué, Colombia.

2. University of California. Davis, Estados Unidos.

3. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

4. Hospital Federico Lleras Acosta. Ibagué, Colombia.

5. Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia.

6. Fundación de Genética y Genómica. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Grupo de Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones, gcfep.ut@gmail.com

1. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia.

Correspondencia: Edwin Muñoz Chipatecua, edwin.munoz@utp.edu.co

Impacto de 20 regiones cromosómicas en el riesgo del cáncer colorectal en Colombia

Angel A Criollo-Rayó¹, Paul Lott², Mabel Bohórquez¹, Gilbert Mateus³, Jorge Mario Castro³, Ángel Carracedo⁴, Ian Tomlinson⁵, María Magdalena Echeverry de Polanco¹, Luis G Carvajal Carmona^{1,2,6}

RESUMEN

Introducción: Estudios recientes han identificado regiones cromosómicas asociadas al incremento de la susceptibilidad al cáncer colorectal –CCR–, mostrando riesgo variable entre poblaciones, por efecto de la historia demográfica. **Objetivo:** Estudiar el riesgo que aportan 20 regiones conocidas en una muestra colombiana captada a través del consorcio CHIBCHA (955 casos de CCR y 972 controles), analizando también la influencia de la ancestría. **Métodos:** Las muestras se tipificaron usando microarreglos Axyom Affymetrix LAT y CUSTOME, para obtener los genotípicos en una ventana de 500kb alrededor de 20 tagSNPs. Los análisis estadísticos se realizaron PLINK (asociaciones), ADMIXTURE (ancestría) y R (regresiones). **Resultados:** Once SNPs localizados en: 18q21.1, 19q13.11, 10p14, 14q.2.2, 20p12.3, 8q23.3, 6p21.2, 15q13.3 y 8q24.21, resultaron asociados con ORs variando entre 1.14 y 1.41 ($p < 0.05$). Adicionalmente, una mayor ancestría europea se asoció con el riesgo al CCR (OR=3.016, IC 95%:1.162-7.894, $p=0.00325$). El mapeo fino usando marcadores imputados y tipificados, produjo señales de asociación en 20p12.3 ($p=5.81E-6$), 19q13.11 ($p=1.37E-4$) y 18q21.1 ($p=1.41E-5$), generando haplotipos novedosos, con marcadores nuevos e independientes de los SNPs reportados (rs961253, rs10411210 y rs4939827). **Conclusión:** Algunas regiones cromosómicas se asociaron con el incremento del riesgo a desarrollar CCR en Colombia, siguiendo un modelo poligénico acumulativo. Adicionalmente, la ancestría podría considerarse un factor en la explicación de la susceptibilidad en Colombia, indicando que la mezcla genética, principalmente de origen amerindio y europeo, influye en la estructura de los bloques de haplotipos; así, el desequilibrio de ligamiento en las regiones estudiadas, podría explicar las diferencias en la incidencia del CCR entre poblaciones latinas y europeas.

Palabras clave: Carcinoma colorectal, Ancestría, Colombia, Genética, SNP.

Detección de mutaciones en el dominio tirosina quinasa de BCR-ABL1 en pacientes colombianos con leucemia mieloide crónica LMC, resistentes al Imatinib

Gonzalo Vásquez Palacio¹, Luis F Isaza-Jiménez¹, Katherine A Palacio-Rúa¹, Enoc Ahumada-Rodríguez¹, Carlos M Ocampo¹, Carlos Alberto Aya¹

RESUMEN

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por la presencia de la t(9;22) que da origen al cromosoma Filadelfia (Ph+) que compromete al oncogén BCR-ABL1. El Imatinib fue el primer inhibidor de tirosina quinasa (TKI) empleado con beneficio clínico significativo en pacientes LMC. Por otra parte, algunos pacientes son resistentes al imatinib y no responden a la terapia. **Objetivo:** Identificar las mutaciones en el dominio Tirosina Kinasa del gen ABL, que se asocian con falla en la respuesta al tratamiento con Imatinib en estos pacientes. **Métodos:** Se reclutaron muestras de sangre periférica de 50 pacientes entre septiembre de 2010 Abril 2012. Se cuantificó transcrito BCR-ABL1 y la amplificación del dominio tirosina quinasa se hizo mediante una PCR anidada y posterior secuenciación. **Resultados:** De los 23 pacientes estudiados solo en cuatro se encontraron mutaciones (17.4%), de los cuales dos se presentaron la mutación E255K(8.6%) la cual es insensible al imatinib por lo que fueron cambiados uno a Dasatinib y el otro a Dasatinib y luego a Nilotib, el tercer paciente que presentó la mutación H396P, es resistente a imatinib y última paciente presentó dos mutaciones (T389P y L187L) y tratado con imatinib. **Conclusión:** El análisis de mutaciones se recomienda antes de iniciar tratamientos con inhibidores de TK de segunda línea y en los pacientes resistentes a estos inhibidores, con el propósito de orientar un manejo más apropiado. Además, es importante realizar el análisis de mutaciones con el fin de determinar la frecuencia de éstas en nuestra población.

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica, mutaciones, tirosina quinasa, BCR-ABL, resistencia.

1. Universidad del Tolima. Ibagué, Colombia.

2. University of California. Davis, Estados Unidos.

3. Hospital Federico Lleras Acosta. Ibagué, Colombia.

4. Universidade de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, España.

5. University of Oxford. Reino Unido.

6. Fundación de Genética y Genómica. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Luis G Carvajal Carmona, lgcavajal@ucdavis.edu

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Carlos M Ocampo, carlosmendez20@gmail.com

Transición epitelio mesénquima en líneas celulares de cáncer de pulmón

Christian Fernando Montoya¹,

Angélica María Herreño^{1,2}, Andrea Ramírez¹, Viviana Chaparro¹,

Laura Rey¹, Sergio Aldana¹, Itzhayana Madariaga¹,

Daniela Troncoso¹, Mónica Molina¹, Natalia Murillo¹,

Diana Vargas¹, Alejandra Cañas^{1,2}, Adriana Patricia Rojas Moreno¹

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-mesenquima después de ser cultivadas con TGF- β 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- β . 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 y que se encuentran en curso.

Palabras Clave: Runx2, TTF-1, transición epitelio mesénquima, mesenquimales.

Análisis genético del mestizaje y su relación con el carcinoma de glándula mamaria en dos grupos de mujeres del Tolima y Huila

Carolina Ramírez Alfonso¹, Jennyfer Benavides Cerquera¹,

Mabel E Bohórquez¹, Gilbert Mateus³, Fernando Bolaños⁴,

María Magdalena Echeverry¹, Luis G Carvajal-Carmona^{1,2}

RESUMEN

Introducción: El carcinoma de glándula mamaria (CGM), es un problema de salud pública. Investigaciones previas en mujeres estadounidenses, sugieren que el componente étnico/heredable, podría desempeñar un papel importante como factor de riesgo, frente al eventual desarrollo de la enfermedad. **Objetivo:** Evaluar la ancestría genética y el riesgo de desarrollar CGM, analizando 18 marcadores AIMs y 4 haplogrupos del ADN mitocondrial (ADNm), en dos grupos de mujeres, (pacientes y controles) con el fin de establecer la relación genética/riesgo. **Métodos:** Se genotipificaron en 408 muestras (casos y controles) los 4 haplogrupos del ADNm y 18 SNP autosómicos bialélicos utilizando PCR convencional y alelo específico competitivo respectivamente. La asociación entre los factores de riesgo ambientales y el riesgo a desarrollar CGM se evaluó por X^2 , test exacto de Fisher y t de Student. La asociación entre el riesgo a desarrollar CGM y la ancestría genética, se determinaron por regresión logística. **Resultados:** Los 4 linajes del ADNm de las poblaciones amerindias están presentes en un 90%, de la población analizada, las frecuencias genotípicas de los marcadores autosómicos (SNPs), indican una contribución europea del 50.46%, amerindia del 36,16% y africana del 13.36%. Hábitos como consumo de alcohol y anticonceptivos hormonales presentaron asociaciones significativas con el aumento del riesgo a desarrollar CGM. **Conclusión:** Al ser ajustadas la ancestría genética y el riesgo a desarrollar CGM, por algunas variables de estilo de vida y reproductivos, se obtuvo una ligera asociación de la ancestría europea frente al riesgo.

Palabras clave: Carcinoma de glándula mamaria, AIMs, haplogrupos, ADN mitocondrial.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

2. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Christian Fernando Montoya, christian.montoya@javeriana.edu.co

1. Universidad del Tolima. Ibagué, Colombia.

2. University of California. Davis, Estados Unidos.

3. Hospital Federico Lleras Acosta. Ibagué, Colombia.

4. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia.

Correspondencia: Mabel E Bohórquez, mebohorquez@ut.edu.co

Caracterización citogenética del adenocarcinoma pulmonar

Laura Rey¹, Angélica María Herreño Pachón¹, Alejandra Cañas²,
Olga María Moreno Niño¹, Adriana Patricia Rojas Moreno¹

RESUMEN

El cáncer de pulmón se considera como el trastorno de malignidad más frecuente en el mundo. Existen dos subtipos, el cáncer de células pequeñas y no pequeñas. Este último se subclasifica en adenocarcinoma y carcinoma escamocelular. El adenocarcinoma es el subtipo más común en la población y a pesar de que cuenta con una serie de características histopatológicas definidas, genéticamente es heterogéneo y los perfiles citogenéticos varían considerablemente entre cada paciente. El objetivo de este trabajo es presentar los hallazgos citogenéticos en células tumorales de dos pacientes con adenocarcinoma de pulmón. Para su realización se cultivaron células tumorales obtenidas de biopsia del tumor, a partir de las cuales se obtuvieron los cromosomas metafásicos para realizar los estudios de citogenética convencional con bandeado G y moleculares por FISH. Se observaron alteraciones estructurales de carácter clonal que involucraron los cromosomas 1, 12, 16 y 22, y numéricas como la pérdida del cromosoma Y en uno de los pacientes, además de otras anomalías no clonales que ratifican la inestabilidad genética de estos tumores. Los hallazgos citogenéticos difirieron ampliamente entre los dos pacientes a pesar de tener la misma clase de tumor; sin embargo, las alteraciones de tipo clonal, afectaron en ambos casos regiones génicas que contienen genes involucrados con procesos como ciclo celular, reparación del ADN y apoptosis.

Palabras clave: citogenética, cáncer, FISH, clonal.

Evaluación molecular de *Helicobacter pylori* en pacientes tolimenses con cáncer gástrico

Rodrigo Prieto Sánchez¹, John Suarez Olaya¹,
Alix Andrea Guevara Tique¹, Mabel Elena Bohórquez¹,
Gilber Mateus³, Giovanna Parra Gil⁴,
Ma Magdalena Echeverry de Polanco¹,
Luis Carvajal Carmona²

RESUMEN

Introducción: Las cepas de *Helicobacter pylori* que contienen diferentes genes de virulencia, exhiben variedad de fenotipos asociados al desarrollo de diferentes enfermedades gastroduodenales. **Objetivo:** Evaluar los genes *cagA*, *cagE* y *vacA* de las cepas de *Helicobacter pylori* y algunos aspectos clínico-patológicos en 77 pacientes con cáncer gástrico y 107 personas tolimenses con cuadros de dispepsia, con el fin de establecer el riesgo a desarrollar patologías gastroduodenales. **Métodos:** La genotipificación de los genes de virulencia de *Helicobacter pylori* presentes en los grupos estudio, se realizó mediante PCR convencional. **Resultados:** El 45.6% de los pacientes fueron diagnosticados con cáncer gástrico intestinal, el 34% mixto y el 26% difuso. En los individuos con cuadros de dispepsia el 75.7% presentaron gastritis crónica no atrófica. Se identificó la bacteria en el 61% de los casos, el 58.44% de las cepas fueron *cagA*(+), 55.84% *cagE*(+), 41.56% *vacA m1/s1*, 2.6% *vacA m2/s2*, 1.3% *vacA m1/s2* y el 2.6% *vacA m2/s1*. El 30% de las personas con dispepsia fueron positivos para esta bacteria, 14.95% fueron *cagA*(+), 18.69% *cagE*(+), 8.41% *vacA m1/s1*, 10.28% *vacA m2/s2*, 4.67% *vacA m1/s2* y el 2.8% *vacA m2/s1*. El 63.83% de las cepas identificadas en los casos y el 7.47% de los controles presentaron genotipos patogénicos *cagA*(+)/*cagE*(+)/*vacA m1/s1*. **Conclusiones:** Se encontró una correlación entre la presencia de los genes *cagA*, *cagE* y *vacA m1/s2* y el riesgo de desarrollar patologías gastroduodenales en la población muestreada.

Palabras clave: Neoplasia, dispepsia, *Helicobacter pylori*, estómago.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
2. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Laura Rey, laura-rey@javeriana.edu.co

1. Universidad del Tolima. Ibagué, Colombia.
2. University of California. Davis, Estados Unidos.
3. Hospital Federico Lleras Acosta. Ibagué, Colombia.
4. Centro Medico Javeriano. Ibagué, Colombia.
Correspondencia: Mabel Elena Bohórquez, mebohorquez@ut.edu.co

Análisis genético y clínico-patológico asociado al desarrollo del carcinoma gástrico en Colombia

John Suarez Olaya¹, Rodrigo Prieto Sánchez¹,
Ángel Criollo Rayo¹, Alix Andrea Guevara Tique¹,
Mabel Elena Bohórquez¹, Gilber Mateus³, Fernando Bolaños⁴,
Paul Lott², Ma Magdalena Echeverry de Polanco¹,
Luis Carvajal Carmona²

RESUMEN

Introducción: El cáncer gástrico, complejo y multifactorial, se ha asociado con antecedentes familiares, genes de alta e intermedia penetrancia, estructura genética de la población y factores medioambientales e infecciosos. **Objetivo:** Evaluar los polimorfismos de los genes *PSCA* (rs2294008 y rs12155758), *MUC1* (rs4072037 y rs2070803) y *CDH1* (rs16260, rs7203904 y rs1125557), el componente ancestral y aspectos clínico-patológicos en 143 pacientes con cáncer gástrico y 164 controles colombianos para establecer su relación con el riesgo a la enfermedad. **Métodos:** La genotipificación se realizó por PCR aleoespecífica, la ancestría se estimó con 33.565 SNPs autosómicos del panel UK-Biobank-Axyom. Para el análisis se emplearon Plink, Admixture y R. **Resultados:** 45.6% de los pacientes presentó cáncer gástrico intestinal, 39.4% difuso y 15.2% mixto. En los hombres, el rs4072037 se asoció al incremento del riesgo de cáncer gástrico intestinal y estados I/II, los rs2294008 y rs12155758, se asociaron con mayor riesgo de cáncer gástrico difuso y estados III/IV. El rs2070803, fue asociado negativamente con el riesgo de cáncer gástrico intestinal. El análisis combinado de los rs4072037, rs2294008 y rs12155758, reveló que portar más de cinco alelos incrementa en 2,17 el riesgo de desarrollar cáncer gástrico. No se encontró asociación con el riesgo ni para la ancestría ni para las variantes del gen *CDH1*. **Conclusión:** Los polimorfismos de los genes *MUC1* y *PSCA*, están asociados con la susceptibilidad a desarrollar cáncer gástrico intestinal y difuso en la muestra colombiana.

Palabras clave: Neoplasia gástrica, Mutación, flujo genético.

Programa de investigación: Análisis Genético Poblacional de Cáncer: Marcadores Asociados a Diferentes Tipos de Cáncer

Rodrigo Prieto¹, Mabel E Bohórquez¹, Ángel Criollo¹,
Ana Patricia Estrada¹, Jhon Jairo Suarez¹, Carolina Ramírez¹,
Alix Guevara¹, Jennyfer Dahianna Benavides¹, Alejandro Ríos³,
Carlos S Duque³, Alejandro Vélez³, Jorge Mario Castro⁴,
Gilbert Mateus⁴, Fernando Bolaños⁵, Justo Germán Olaya⁵,
Raúl Murillo⁶, Carolina Sanabria⁶, Martha Lucia Serrano⁶,
María Mercedes Bravo⁶, Antonio Huertas⁶,
Amaranto Suárez⁶, Luis G Carvajal-Carmona^{1,2},
María Magdalena Echeverry¹

RESUMEN

Introducción: Se busca, identificar marcadores de cáncer, en pacientes, familias afectadas y controles, para elucidar aspectos genéticos y epidemiológicos de la enfermedad, reducir costos del tratamiento y optimizar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. **Objetivo:** Probar marcadores de susceptibilidad y ancestría, en casos, familias y controles sanos, para establecer relaciones entre genes, factores clínico patológicas e incremento del riesgo, a fin de proponer un panel genético de diagnóstico preventivo y temprano. **Métodos:** Aprobaciones éticas, consentimientos informados, sangre, tumores, ADN, GWAS, exoma, genotipificación, secuenciación. **Resultados:** Más de 20 proyectos finalizados, 45 publicaciones internacionales, biobanco, red de apoyo, socios fundadores de consorcios internacionales: COGENT: mayor consorcio mundial de genética para cáncer colorrectal, CHIBCHA: 7 países estudio genético de cáncer común y hereditario de intestino en Hispania y las Américas, COLUMBUS: carcinoma de glándula mamaria en las poblaciones de ascendencia mestiza. Laboratorio grupo de Citogenética Filogenia y Evolución de Poblaciones, categoría A de COLCIENCIAS. **Conclusiones:** Cáncer colorrectal: CHIBCHA Lider Latinoamericano, 2 tesis doctorales, 2 de Maestría laureadas, primer y segundo puesto en congresos internacionales. Cáncer gástrico, 5 pasantías internacionales: 1 tesis doctoral, 1 de Maestría, tres pasantías internacionales, primer puesto "Next Generation Innovation Poster Winners" UCDavis, 2014. Carcinoma Glándula mamaria: Primer puesto INTERNATIONAL ETHNIC RESEARCH INITIATIVE (GSK ERI) 2011, 1 tesis laureada, Maestría, dos pasantías internacionales, The American Association for Cancer Research (AACR), Scholar-in-Training Award, 2015. Cáncer de tiroides 1 tesis maestría laureada, 1 de doctorado, dos pasantías internacionales.

Palabras clave: Cáncer, Secuenciación, GWAS, Exoma, CHIBCHA, COLUMBUS, COGENT.

1. Universidad del Tolima. Ibagué, Colombia.
2. University of California. Davis, Estados Unidos.
3. Hospital Federico Lleras Acosta Ibagué. Tolima, Colombia.
4. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia.
Correspondencia: Mabel Elena Bohórquez, mebohorquez@ut.edu.co

1. Universidad del Tolima. Ibagué, Colombia.
2. University of California. Davis, Estados Unidos.
3. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
4. Hospital Federico Lleras Acosta. Ibagué, Colombia.
5. Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia.
6. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Mabel E Bohórquez, mebohorquez@ut.edu.co

Frecuencia de mutaciones en el gen *FLT3* en pacientes colombianos con leucemia mieloide aguda

Daniela Muñoz¹, Andrés Cardona¹, Jeanette Prada-Arismendy¹,
Erwing Castillo², Johana Carolina Arroyave¹,
Fabian Cortes-Mancera¹

RESUMEN

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es el tipo más común de leucemia aguda en adultos. Se ha determinado que la presencia de mutaciones en el gen *FLT3* se pueden llegar a encontrar hasta en un 30% de los pacientes y su presencia se asocia con mal pronóstico. En Colombia se ha reportado la presencia de la mutación *FLT3*-ITD con una frecuencia de 9.4%-13.8%. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de mutaciones en el gen *FLT3* en pacientes colombianos con LMA. **Métodos:** Se obtuvieron muestras de sangre periférica de pacientes nuevos diagnosticados con LMA. Se extrajo ADN genómico y se analizó por medio de PCR cuantitativa 7 mutaciones en el gen *FLT3*.

GEN	MUTACIÓN (COSMIC-ID)
	Puntual:c.1775T>C, c.1796A>T
<i>Dominio yuxtamembrana</i>	<i>FLT3</i> -ITD:c.1788_1789, c.1798_1799, c.1803_1804, c.1807_1808, c.1811_1812
<i>Dominio Tirosina quinasa</i>	Puntuales:c.2503G>C, c.2503G>T, c.2505T>A, c.2505T>G

Cada matriz contiene controles de número de copia de los genes y control de calidad del ADN. **Resultados:** Se recolectaron muestras de 11 pacientes durante el año 2015. Se encontraron 3 mutaciones en el dominio yuxtamembrana, con frecuencias de 18.8%, 9.09% y 27.27%. En el dominio tirosina quinasa, las mutaciones c.2503G>C y c.2505T>G presentaron frecuencias de 18.18% y la mutación c.2505T>A de 9.09%. **Conclusiones:** La frecuencia de mutaciones en el dominio yuxtamembrana fue del 36.4% un poco más alta respecto al 15-30% reportado en la literatura. Respecto a las mutaciones en el dominio tirosina-quinasa no se encontró la mutación D835Y; sin embargo, las mutaciones D835E y D835E, poco frecuentes en LMA, presentaron frecuencias de 9.1% y 18.1%, respectivamente. Se espera aumentar el tamaño de la muestra y correlacionar los hallazgos moleculares con los datos clínicos de cada paciente.

Palabras clave: LMA, *FLT3*, genes.

Análisis *in silico* de sitios de integración del virus del papiloma humano-16 en el genoma humano y su posible relación con la etiología del cáncer

Nicole Díaz Moreno¹, Julio César Osorio Patiño²,
Leonel Montealegre Sánchez², Andrés Orlando Castillo Giraldo²

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se ha venido observando a nivel mundial un aumento en el número de diagnósticos de cáncer asociado a infecciones por el Virus del Papiloma Humano. A pesar de los actuales tratamientos profilácticos aun una importante proporción de pacientes infectados por Virus del Papiloma Humano están muriendo de cáncer, lo que está llevando a una concienciación global de la importancia de identificar todos los factores implicados en el desarrollo del cáncer para un mejor entendimiento con fines preventivos, predictivos y terapéuticos. **Objetivo:** Identificar *in silico* las regiones moleculares del genoma humano donde ocurren los eventos de integración del Virus del Papiloma Humano-16 y su posible relación con la etiología del cáncer. **Métodos:** Identificar por medio de un algoritmo de búsqueda los sitios de integración del Virus del Papiloma Humano reportados en la literatura, y evaluar en ellos la presencia de variables genómicas por medio del programa computacional *Genome Browser* de la Universidad de California en Santa Cruz (UCSC). **Resultados:** Se encontró que el 50% de los 532 eventos de integración de Virus del Papiloma Humano-16 ocurrían dentro de unidades transcripcionales en el genoma del hospedero. **Conclusión:** Los eventos de integración del genoma del Virus del Papiloma Humano-16 en regiones codificantes del genoma del hospedero pueden inducir a una inestabilidad genómica en el hospedero por las mutaciones de inserción que se pueden estar generando. El anterior hallazgo explica la importancia de la integración del genoma viral en el desarrollo del cáncer.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano (VPH), sitios de integración, variables genómicas, etiología.

1. Instituto Tecnológico Metropolitano. Medellín, Colombia.
2. Hospital Manuel Uribe Ángel. Envigado, Colombia.
Correspondencia: Daniela Muñoz, danymg44@gmail.com

1. Universidad Icesi. Cali, Colombia.
2. Universidad del Valle. Cali, Colombia.
Correspondencia: Orlando Castillo Giraldo, acastillo.doc@gmail.com

Síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario: reporte de casos de un centro oncológico

Ana Milena Gómez Camacho¹, Maria Nirvana Formiga¹,
Maria Isabel Achatz¹

RESUMEN

Introducción: Los síndromes hereditarios de paraganglioma-feocromocitoma se caracterizan por tumores neuroendocrinos en paraganglios extra-adrenales y en médula adrenal, respectivamente. Son causados por mutaciones en genes del complejo succinato deshidrogenasa, *MAX* y otros genes con significancia clínica poco clara. **Métodos:** Se reportan 4 familias con características clínicas y diagnóstico molecular confirmado, a partir de bases de datos del departamento de Oncogenética del AC Camargo Cancer Center. **Resultados:** Familia 1: femenina con paraganglioma yugular a los 40 años y mutación en gen SDHB; hija e hijo con la misma mutación, este último con diagnóstico de paraganglioma retroperitoneal a los 13 años. Hermano de la probando con feocromocitoma y sobrino con paraganglioma a los 8 años. Familia 2: femenina con diagnóstico de paraganglioma carotídeo a los 33 años y mutación en gen SDHB. Sin otros casos en la familia. Familia 3: femenina con paraganglioma carotídeo bilateral a los 25 años y recidiva a los 35 años, mutación en gen SDHD. Dos primas paternas con paraganglioma cervical bilateral. Familia 4: masculino con feocromocitoma a los 28 años y mutación en gen SDHD; hijo con feocromocitoma metastásico a retroperitoneo, mediastino y pulmón a los 11 años y paraganglioma carotídeo bilateral a los 12 años. Hermana del probando con paraganglioma yugular a los 38 años. **Conclusión:** Aunque los paragangliomas-feocromocitomas son tumores poco comunes, se estima que hasta 30-40% de los casos son hereditarios. Existen guías claras de seguimiento para la detección precoz de estos tumores y la correlación genotipo-fenotipo puede direccionar el diagnóstico y en algunos casos el manejo de estos pacientes. Por tanto, es importante incrementar el índice de sospecha diagnóstica para este grupo de enfermedades.

Palabras clave: Paraganglioma, feocromocitoma, cáncer hereditario, succinato deshidrogenasa.

Doble heterocigosidad de mutaciones germinales en los genes BRCA1 y BRCA2: reporte de caso

Ana Milena Gómez Camacho¹, Maria Isabel Achatz¹

RESUMEN

Introducción: La co-existencia de mutaciones patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2, condición llamada doble heterocigosidad (DH), es rara y la mayoría de los casos han sido reportados en poblaciones Ashkenazi. **Métodos:** Se reporta una familia con características clínicas de síndrome hereditario de predisposición a cáncer de mama y confirmación molecular de DH en los genes BRCA1 y BRCA2. **Resultados:** Paciente de familia no judía con diagnóstico de cáncer de mama a los 28 años. Se realizó estudio genético que mostró la variante patogénica c.8488-1G>A en el gen BRCA2 y delección del exón 2 en el gen BRCA1. Una hermana fue diagnosticada con cáncer de mama a los 28 años y también se confirmaron las mismas mutaciones. Antecedentes familiares de importancia: abuela paterna con cáncer ginecológico, y bisabuela paterna, tía abuela paterna y prima materna del padre con cáncer de mama. Hermana de 27 años y padres de la paciente sin historia personal de cáncer, en el momento en espera de resultado de estudio genético. **Conclusiones:** La DH de los genes BRCA1 y BRCA2 es inusual, con una frecuencia estimada de 0,22-0,87% entre los portadores de mutaciones en BRCA y hasta 1,8% en población Ashkenazi. En algunas series de casos de pacientes no Ashkenazi se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar cáncer y a una edad más temprana, concordante con nuestro reporte de caso. Estas pacientes deben recibir un asesoramiento genético específico y se pueden beneficiar de programas de seguimiento más intensivos, por lo que se hace énfasis en la necesidad de realizar estudio completo de BRCA1 y BRCA2 en pacientes con sospecha de síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario.

Palabras clave: Cáncer de mama, BRCA1, BRCA2, cáncer hereditario, doble heterocigosidad.

1. AC Camargo Cancer Center. São Paulo, Brasil.

Correspondencia: Ana Milena Gómez Camacho, anamilenagomez@gmail.com

1. AC Camargo Cancer Center. São Paulo, Brasil.

Correspondencia: Ana Milena Gómez Camacho, anamilenagomez@gmail.com

Anomalías celulares en mucosa cervicouterina y oral, y prueba de micronúcleos linfocitarios en mujeres que asisten a control en la liga de lucha contra el cáncer de Córdoba

Milton Quintana¹, Jaime Luna Carrascal¹, Shirley Salcedo¹,
Nebis Navarro¹, Marco Anaya¹, Sandra Bermeo¹,
José Torres¹, Antonio Acosta-Hoyos¹

RESUMEN

Introducción: Las lesiones escamosas intraepiteliales de alto y bajo grado son criterios citológicos determinados en células del cuello cervicouterino mediante el test de Papanicolaou. El análisis del citoma abarca otras anomalías celulares que potencialmente serían precursoras de dichas lesiones. En el presente estudio, se analizó el citoma en células de este tejido y adicionalmente de mucosa oral, y se incluyó la prueba de micronúcleos linfocitarios debido al alto valor predictivo que estas estructuras celulares presentan en cáncer en humanos. **Objetivo:** Analizar anomalías celulares mediante estudio del citoma en mucosa cervicouterina y correlacionarlas con el citoma de mucosa oral y con micronúcleos linfocitarios, en mujeres que asistieron a consulta citológicas en la liga contra el cáncer de Montería. **Métodos:** Se colectaron 130 muestras, en voluntarias que asistieron a consulta citológica entre abril-octubre de 2015. Se realizó la tinción modificada de Feulgen previo a la identificación celular de Tolbert. La población fue dividida en dos grupos etarios (15-35 y 36-71 años) y para el análisis estadístico de los datos se empleó la prueba U de Mann-Whitney. **Resultados:** El análisis del citoma evidenció anomalías celulares tales como cariólisis, cariorrexis, células binucleadas, núcleos fraccionados, células con núcleos prominentes y micronúcleos. Se encontró únicamente diferencia significativa en mucosa bucal para cariorrexis ($p < 0,03069$) y en mucosa cervicouterina para células grandes con núcleos prominentes ($p < 0,0499$). **Conclusión:** Las anomalías detectadas con citoma positivo pueden tener un valor predictivo, si se consideran precursoras de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado detectadas en citología convencional.

Palabras clave: Citoma, mucosa cervicouterina y oral, micronúcleos, cariólisis, cariorrexis, células binucleadas, núcleos fraccionados, células con núcleo prominente.

Mutagenicidad del material particulado de 10 micras proveniente de 6 sitios en el Valle de Aburrá (Antioquia)

Verónica Estrada¹, Luisa F Londoño-Ramírez², Francisco Molina²,
Jaime A Palacio-Baena², Isabel C Ortiz Trujillo¹,
Luz Y Orozco-Jiménez^{1,2}

RESUMEN

Introducción: En la actualidad, un adulto promedio con 70 kg de peso, puede estar inhalando alrededor de 20 m³ de aire por día exponiéndolo constantemente a cientos de partículas que puedan estar suspendidas en él. En estas partículas pueden estar adheridos múltiples agentes genotóxicos que pueden tener efectos adversos sobre la salud humana. **Objetivo:** Evaluar in vitro la actividad mutagénica del material particulado de 10 micras (PM₁₀) ambiental de seis sitios del Valle de Aburrá, Antioquia. **Métodos:** El PM₁₀ atmosférico fue colectado entre julio de 2011 y junio de 2012, en 6 sitios a lo largo del Valle de Aburrá en distintas temporadas. A los extractos orgánicos obtenidos de cada filtro evaluó la actividad mutagénica por medio del test de Ames con las cepas TA 98 con y sin actividad metabólica. **Resultados:** La mayor actividad mutagénica con respecto al control negativo se observó en Facultad de minas y Politécnico JIC tanto con como sin S9 ($p < 0.0001$). Respecto a la época climática, los filtros colectados en época de transición indujeron entre 2 y 3 veces más mutagenicidad que el control negativo ($p < 0.005$). **Conclusiones:** No hubo relación directa entre concentración de PM₁₀ ambiental alta con mayor actividad mutagénica, es decir, aunque los niveles de PM₁₀ estuviesen por debajo del límite permisible, el extracto obtenido de los filtros indujo mutagenicidad significativamente diferente del control negativo. Este estudio evidencia la necesidad de complementar los análisis químicos convencionales con ensayos de respuesta biológica, como el test de Ames, para determinar calidad de aire.

Palabras clave: Material particulado, contaminación ambiental, mutagenicidad, test de Ames.

1. Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Atlántico.

Correspondencia: Milton Quintana, mquintana2@unisimonbolivar.edu.co

1. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

2. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Verónica Estrada, veronicae77@gmail.com

Daño citogenético en poblaciones infantiles habitantes de zonas agrícolas en el departamento de Córdoba, Colombia

Ángel Cruz Esquivel¹, José Marrugo Negrete¹,
Javier Ruiz Guzmán¹

RESUMEN

Introducción: En Colombia anualmente se utilizan alrededor de 50000 toneladas de plaguicidas en cultivos agrícolas. Estas sustancias contienen ingredientes activos potencialmente peligrosos. Lo que representa un riesgo sobre la salud humana. **Objetivo:** Evaluar el daño citogenético en poblaciones infantiles habitantes de zonas agrícolas en Córdoba. **Métodos:** Se ubicaron 4 zonas residenciales cerca de cultivos agrícolas. En total se tomaron 60 muestras de sangre periférica en la población expuesta, y 15 muestras de sangre en el grupo control. El daño genético se evaluó mediante la técnica de micronucleos con bloqueo de citocalasina B. **Resultados:** Los resultados mostraron una distribución de edad y sexo similar en los grupos de estudio, sin diferencias significativa entre ellos (edad:KW=7.58, p=0.11; sexo: KW=7.30, p=0.12). Entre los plaguicidas utilizados en las zonas agrícolas, se registraron: paraquat (12.2%), glifosato (24.4%), cipermetrina (36.5%) y metil parathion (17%). La mayor frecuencia de micronucleos se registró en los grupos de Pelayito, Aguas Negras y San Carlos, sin diferencias significativas entre sí (p<0.05), mientras el grupo de cerete y control mostraron la menor frecuencia de micronucleos sin diferencias significativa entre sí (p<0.05). Los resultados presentan una tendencia al incremento en la frecuencia de micronucleos en las zonas agrícolas respecto al grupo control, sin embargo la frecuencia de micronucleos en el grupo de Cerete no presento diferencias significativas respecto al grupo comparación, asociado probablemente con la baja frecuencia de fumigación en la zona. **Conclusión:** Los resultados de este estudio sugieren que los efectos genotóxicos observados en niños habitantes de zonas agrícolas en Córdoba, pueden estar asociados al uso de plaguicidas.

Palabras clave: Plaguicidas, micronucleos, daño genético, infantiles, agrícolas.

Diagnóstico molecular de polimorfismos asociados al desarrollo de cáncer gástrico en Nariño

Carol Yovanna Rosero Galindo¹, Lizeth Giovanna Mejia Ortiz¹

RESUMEN

Introducción: El cáncer gástrico es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo. Es el resultado final de un largo proceso multifactorial en el que intervienen un elevado número de factores ambientales y genéticos. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de los polimorfismos de genes de predisposición a cáncer gástrico y evaluar su relación con factores de riesgo sociodemográficos e infección por *Helicobacter pylori*. **Metodología:** Se llevó a cabo un estudio caso – control, con una muestra pareada 1:2 respectivamente. Mediante amplificación y secuenciación se determinaron las frecuencias de los polimorfismos IL-1B-511 (C/T), TP53-Arg/Pro (T/C), E-cadherina (A/T/G), ERBB1-R21K (G/A) y se estableció la relación con variables sociodemográficas mediante el modelo de regresión logística. **Resultados:** No se reportaron diferencias significativas para las frecuencias alélicas observadas entre casos y controles para los polimorfismos de los genes IL-1B,TP53 y ERBB1. Para el gen E-cadherina se reporta un SNP en la posición 76604 (A/G) en el 84% de los casos y la presencia de A/T en el 16% de casos restantes, polimorfismos ausentes en los controles (A/A). **Conclusión:** El estudio permitió determinar que las variantes alélicas G y T en el gen EGFR, estarían involucrados en una susceptibilidad al riesgo de cáncer, posiblemente por una influencia en la función del gen en el mantenimiento de la adhesión intercelular y la arquitectura de los epitelios, con un riesgo incrementado para el sexo masculino.

Palabras clave: Cáncer gástrico, polimorfismos genéticos, susceptibilidad, riesgo.

1. Universidad de Córdoba. Montería, Colombia.

Correspondencia: Ángel Cruz Esquivel, bioangelgenes@gmail.com

1. Universidad Cooperativa de Colombia. San Juan de Pasto, Colombia.

Correspondencia: Carol Yovanna Rosero Galindo, carol.roserog@campusucc.edu.co

Características histológicas y moleculares del carcinoma papilar de tiroides en el Instituto Nacional de Cancerología

Jairo A Cuervo-Martínez^{1,2}, Beatriz Vieco¹,
Karime Osorio-Arango³, Natalia Olaya², Alonso Martínez¹

RESUMEN

Introducción: El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es la neoplasia endocrina más frecuente y actualmente es considerado como un problema de salud pública; sus variantes histológicas tienen comportamientos diversos. **Objetivo:** Explorar las características clínico-patológicas de los carcinomas papilares de tiroides y su asociación con la mutación *BRAF-V600E* y la proteína NIS, en el Instituto Nacional de Cancerología. **Métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva. Analizamos 619 reportes de patología con diagnóstico CPT en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2006 y 2012. Se confirmó el diagnóstico, datos demográficos y características histológicas. Se seleccionaron al azar 301 casos y se realizó detección de la mutación *BRAF-V600E* utilizando estuche comercial y expresión de NIS mediante inmunohistoquímica. Se realizó análisis univariado, bivariado, asociación entre las características tumorales y alteraciones moleculares; y se calculó riesgos relativos utilizando el software SPSS[®]. **Resultados:** El CPT es más frecuente en mujeres (87.7%) y en personas en edades productivas (48.82 años). La distribución de las variantes histológicas fue similar a estudios previos; reportamos una variante histológica caracterizada por la presencia de dos o más variantes histológicas en el mismo tumor, la definimos *patrón combinado* y fue la más frecuente (50.9%). La mayoría de los tumores presentan características de riesgo: más de la mitad de los casos presentaron invasión de la cápsula, invasión extratiroidea y metástasis ganglionar. La frecuencia de la mutación fue de 67.7%. La presencia de la mutación se asoció únicamente con el *patrón combinado* y este se asoció con características histológicas como: invasión de la cápsula tiroidea, invasión extratiroidea y metástasis ganglionar, características histológicas de tumores agresivos. Estudios reportan que la mutación *BRAF-V600E* está implicada en la metilación del promotor del gen *NIS*, por tanto, la evaluación de NIS funcionaria como factor pronóstico en CPT. **Conclusión:** Creemos que la mutación sería un ayudante en el crecimiento y diferenciación tumoral, favoreciendo la formación del *patrón combinado*, y es esta variante la que se asocia con los factores histológicos de riesgo. La frecuencia de mutación y el *patrón combinado* en nuestro estudio fue alto en comparación con otros reportes; indicando que en el INC los pacientes se presentan con fenotipos más agresivos.

Palabras clave: Adenocarcinoma papilar, glándula tiroidea, mutación *BRAF-V600E*, variantes histológicas, simporter Yodo-Sodio.

Presencia de la mutación BRAFV600E en nódulos tiroideos, y su relación con el diagnóstico citológico y anatomopatológico de carcinoma de tiroides

Angela Martín¹, Juan Peralta¹, Juan Arteaga¹, Eduardo DeNubila²,
Luz García², Alejandro Velez³, Silvo Severini⁴, Marco Rosillo⁴,
Raul García⁴, Fabiola Donado⁴, Clara Arteaga¹

RESUMEN

Introducción: La mutación *BRAFV600E* puede encontrarse hasta en el 60% de los casos de carcinoma papilar de tiroides y se asocia con factores de mal pronóstico en su tratamiento. La detección de esta mutación en muestras de ACAF de nódulo tiroideo es una ayuda valiosa en el enfoque diagnóstico en los casos de citologías indeterminadas. **Objetivo:** Determinar el estado de la mutación *BRAFV600E* en muestras de aspirado de nódulo tiroideo, y su correlación con características clínicas de la población colombiana, y ecográficas del nódulo tiroideo. **Métodos:** Se incluyeron 220 muestras de 181 pacientes provenientes de Medellín, Barranquilla y Bogotá. Se realizó la correlación entre el estado de la mutación *BRAFV600E* detectada por PCR en tiempo real y secuenciación en aspirado de nódulo tiroideo, y las características ecográficas de malignidad, el diagnóstico de citología de ACAF y la patología de pieza quirúrgica de las muestras disponibles. **Resultados:** 16 muestras (7.2%) fueron positivas para *BRAFV600E*, de las cuales 10 fueron benignas por ACAF, 4 malignas (dos carcinomas papilares, dos carcinomas foliculares), 1 indeterminado, y 1 sin diagnóstico disponible. Se encontraron dos muestras con mutación *K601E*, una de ellas con mutación *V600V*. Se estableció una relación estadísticamente significativa entre la presencia de la mutación *BRAFV600E* y el número de características ecográficas de malignidad, así como con el antecedente de enfermedad tiroidea. **Conclusiones:** Las técnicas evaluadas son adecuadas para la detección de la mutación *BRAFV600E*, sin embargo, se requiere obtener el resultado de patología para determinar la exactitud de las pruebas.

Palabras clave: Aspiración con aguja fina, nódulo tiroideo, carcinoma papilar de tiroides, Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, análisis de secuenciación de ADN.

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
2. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.
3. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Jairo Cuervo, jairocuma@gmail.com

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
2. Centro de Imágenes Diagnósticas y Terapéuticas CEDIUL S.A. Barranquilla, Colombia.
3. Patología Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
4. Red de Patólogos Coomeva E.P.S. Regional Caribe, Colombia.
Correspondencia: Angela Milena Martín, ammartin@unal.edu.co

La cuantificación de ADN celular libre para evaluar el daño genotóxico de la exposición ocupacional a la pintura de automóviles

Mónica Villalba-Campos¹, Sandra Rocío Ramírez-Clavijo¹,
Magda Carolina Sánchez-Corredor¹, Milena Rondón-Lagos¹,
Milciades Ibáñez-Pinilla¹, Ruth Marien Palma²,
Marcela Eugenia Varona-Uribe¹, Lilian Chuaire-Noack¹

RESUMEN

Introducción: Desde hace varios años, el ADN celular libre se ha convertido en un importante biomarcador para el diagnóstico no invasivo en diversas condiciones clínicas y enfermedades. La limitada información disponible sobre los efectos genotóxicos asociados con la exposición a las pinturas de automóviles, así como el hecho de que hasta la fecha no hay informes sobre las mediciones del ADN celular libre para evaluar esta condición, nos llevó a evaluar el daño del ADN causado por la exposición ocupacional a solventes orgánicos contenidos en las pinturas de automóviles, a través de la cuantificación del ADN celular libre y el ensayo cometa, en una muestra de 33 individuos tomados de 10 talleres de pintura del automóvil situadas en Bogotá DC, Colombia. **Objetivo:** Evaluar los efectos genotóxicos de la exposición ocupacional a solventes orgánicos en trabajadores de talleres de pinturas de automóviles. **Métodos:** Ensayo cometa y cuantificación de ADN celular libre. **Resultados:** Al aplicar los dos métodos, el ADN celular libre y ensayo de cometa, se encontró un aumento significativo en el grado de daño del ADN en los individuos expuestos en comparación con los no expuestos dentro del grupo control. **Conclusiones:** Nuestros resultados proporcionan información útil sobre los niveles de ADN celular libre en este tipo de exposición y pueden ser considerados como una herramienta de apoyo que contribuya al diagnóstico del daño genotóxico en personas expuestas a las pinturas de automóviles.

Palabras clave: Pintores de coches, disolventes orgánicos, la exposición ocupacional, genotoxicidad, el ADN libre de células, ensayo cometa.

Estudio de la asociación de los polimorfismos de *IL 1β-511* y *TNFα-308* con lesiones precursoras de cáncer gástrico en pacientes infectados con *helicobacter pylori* del municipio de Tumaco-Nariño

Stephany Carolina Rosero Rojas¹, Javier Antonio Chaleal¹,
Álvaro Pazos Moncayo¹, Carol Yovanna Rosero Galindo²

RESUMEN

Introducción: En Colombia el CG es la principal causa de muerte por cáncer. En la región Andina de Nariño la incidencia es una de las más altas en el mundo, en contraste, con la costa pacífica. El bajo riesgo de CG podría explicarse por múltiples factores de riesgo en la región, sin embargo, la susceptibilidad genética propia del hospedero no está documentada. **Objetivo:** Determinar la asociación de los polimorfismos de los genes de *IL-1β-511* y *TNF-α-308* con lesiones precursoras de CG en pacientes infectados con *Helicobacter pylori* de Tumaco-Nariño. **Métodos:** Estudio de 81 muestras de pacientes con gastritis crónica no atrófica (n=63) y lesiones precursoras de CG (n=18) en Tumaco, zona de bajo riesgo de CG. La genotipificación se realizó por PCR-RFLP's. Se estimó el equilibrio Hardy-Weinberg y se aplicaron pruebas de χ^2 por tabla de contingencia, análisis bivariado y regresión logística binomial (OR=Odds-Ratio). **Resultados:** El alelo mutante T de la *IL-1β-511* (OR=0,7) no presenta riesgo relativo de asociarse con lesiones precursoras de malignidad. No se calculó el riesgo relativo para el *TNFα-308*, debido posiblemente a un proceso de fijación del alelo normal G. Factores como el género (Hombres: OR=4,27) y la no vinculación al régimen de salud (OR=6,72), presentaron alto riesgo de asociación con lesiones precursoras de CG. **Conclusión:** Los genes evaluados son marcadores informativos para establecer la baja predisposición de los pobladores de Tumaco a padecer lesiones precursoras de CG.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, lesiones precursoras de CG, polimorfismos, PCR-RFLP's.

1. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

2. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Magda Carolina Sánchez Corredor, magda.sanchez@urosario.edu.co

1. Universidad de Nariño. San Juan de Pasto, Colombia.

2. Universidad Cooperativa de Colombia. San Juan de Pasto, Colombia.

Correspondencia: Stephany Carolina Rosero Rojas, biotefaroser@gmail.com

Tamización genética del proto-oncogén RET en una red familiar del nororiente colombiano afectada por carcinoma medular de tiroides familiar. Establecimiento preliminar de la correlación genotípica y fenotípica

Adriana L Manosalva-Cortés¹, Clara I Vargas¹,
Alvaro A Herrera¹, Olga M Alvarez¹, Herman J Arteaga¹

RESUMEN

Introducción: Mutaciones germinales en el proto-oncogén *RET* causan NEM 2 y CMTF. La mutación *RET-C618S*, de riesgo B (moderado), se asocia con NEM2A y CMTF, con penetrancia del 100% para CMT y riesgo menor para HPT, FEO y EH. **Objetivo:** Caracterizar y reportar un caso de CMTF. **Métodos:** Se identificó una familia del nororiente colombiano de 31 miembros con 9 individuos afectados por enfermedad nodular tiroidea, con diagnóstico presuntivo de CMTF. El estudio incluyó procedimientos de cirugía, histopatología y secuenciación de ADN. **Resultados:** Una paciente de 41 años de edad, con diagnóstico de CMT, se trató mediante tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar. Los análisis histopatológicos mostraron CMT, CPT y TH y metástasis ganglionares del CMT. La paciente ha permanecido asintomática y en remisión clínica y bioquímica durante 7 años. En la paciente y 13 de 28 individuos estudiados, se encontró la mutación *RET-C618S*. **Conclusión:** El CPT en pacientes con CMT y mutaciones *RET* se considera incidental. Mutaciones *RET-K603Q*, *M918T*, *V804L* y *C634S* se han encontrado en familias con NEM 2 afectadas tanto por CMT y CPT. Estudios en células epiteliales tiroideas, han mostrado actividad mitogénica de estas mutantes. La coexistencia de TH con CMT es rara, pero es frecuente con CPT. Por lo tanto, la causa del CPT observado en este caso podría ser la TH. Este es el primer reporte de asociación de la mutación *RET-C618S* con CMTF y CPT. Estas observaciones justifican estudios adicionales para determinar la actividad transformadora de la mutación *RET-C618S*.

Palabras clave: *RET*, NEM 2, CMTF, C618S, PTC, MTC, TH.

Expresión y solubilización de las proteínas recombinantes Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1B y Cry1C de *Bacillus thuringiensis* y actividad larvicida preliminar contra *Tuta absoluta*

Pilar Rodríguez¹, Javier Hernández Fernández¹

RESUMEN

Se expresaron y solubilizaron las proteínas recombinantes Cry1Aa, Cry1Ac, Cry1B y Cry1C de *B. thuringiensis* (Bt) y se realizaron bioensayos contra larvas de 2do instar de *Tuta absoluta* (Ta). Se utilizaron cuatro cepas recombinantes de *E. coli* que contenían los genes cry1Aa, cry1Ac, cry1B y cry1C dentro del vector pkk22-33. La expresión y solubilización fue evaluada por dos métodos: i) medio LB y buffer sucrosa con sonicación y ii) medio LB ampicilina, 2% glucosa y TB, buffer NaCl y tampón carbonato (pH 10,5). La expresión se reveló por SDS-PAGE y la cuantificación se realizó por espectrofotometría. El bioensayo utilizó tres tratamientos sobre larvas de segundo instar de Ta. Con la solubilización en tampón carbonato se obtuvo de manera eficiente las proteínas recombinantes identificándose bandas de aproximadamente 120-130 kDa. La proteína Cry1Ac fue la más abundante (1050 µg/ml), Cry1Ab, Cry1B y Cry1C produjeron menor cantidad (849, 152 y 335 µg/ml respectivamente). A 30°C y 24% de HR, Ta completó su ciclo en 37,5 días. El porcentaje de mortalidad a los 7 días fue 56.7% para los tres tratamientos. La composición del medio de cultivo influye en la cantidad de biomasa y en la producción de proteína recombinante. Medio TB con ampicilina y glucosa, permitió obtener mayor biomasa y cantidad de proteína recombinante. El buffer salino Tris-HCl posibilitó la secreción extracelular de las proteínas recombinantes. En la cría de Ta el aumento de la humedad relativa permitió obtener mayor porcentaje de individuos en un menor tiempo. Las proteínas Cry obtenidas deben ser reevaluadas a otras concentraciones para determinar su concentración letal media y verificar su actividad biológica potencial sobre las larvas de Ta.

Palabras clave: pH alcalino, *Bacillus thuringiensis*, endotoxinas, *in vitro*, *Tuta absoluta*.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.
Correspondencia: Herman J Arteaga, harteaga@uis.edu.co

1. Universidad Jorge Tadeo Lozano. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Javier Hernández Fernández, javier.hernandez@utadeo.edu.co

Genes de resistencia bacteriana a las infecciones por microorganismos nosocomiales

Martha Morales Oñate¹, Carlos Hernando Parga Lozano¹

RESUMEN

Introducción: Las infecciones nosocomiales se presentan en pacientes que están internados en una institución prestadora de servicio de salud; esta es un infección que se adquiere en la hospitalización pero se manifiesta días después del alta. Los ambientes hospitalarios poseen agentes patógenos que desarrollan resistencia a algunos antibióticos complicando el tratamiento posterior a estas infecciones. Es un fenómeno creciente caracterizado por la inmunización parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico, que es generado por el uso indiscriminado e irracional de estos. **Objetivo:** Relacionar los genes de resistencia bacteriana a los antibióticos con base en los microorganismos nosocomiales. **Métodos:** Búsqueda sistemática en base de datos: Pubmed, Google escolar, Google, Editorial Elsevier; se hizo una revisión bibliográfica sobre las infecciones nosocomiales, los antibióticos y los genes de resistencia a estos para determinar cuáles son los microorganismos y los genes de resistencia más frecuentes. **Resultados:** Se encontraron 3 genes de resistencia (GyrA, KatG, y RpoB) los cuales pertenecen a *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, lo que lleva a concluir que estos son resistentes a Rifampicina, Isoniazidina y Fluoroquinolonas. **Conclusion:** Hay un riesgo latente de infecciones nosocomiales el cual puede desarrollarse debido a la resistencia de las bacterias que tienen genes resistentes a una alta gama de antibióticos y esto puede ocasionar que el paciente no supere la enfermedad o la infección.

Palabras clave: Nosocomiales, Patógenos, Hospitalización, Antibióticos, Infección, Resistencia, Fenómeno.

Caracterización molecular mediante AFLPs de *monilophthora roreri* en Norte de Santander, Colombia

Liliana Yanet Suárez Contreras¹

RESUMEN

Introducción: El cultivo de cacao, ha estado afectado por el fitopatógeno *Monilophthora roreri*, que origina la enfermedad moniliasis, la cual causa pérdidas en la producción de mazorcas en Colombia. Para este estudio se utilizó Polimorfismo de Longitud de Fragmentos Amplificados. **Objetivo:** Caracterizar molecularmente mediante AFLPs, 56 aislamientos de *Monilophthora roreri*, obtenidos de 9 municipios de Norte de Santander, Colombia. **Métodos:** Se tomaron las muestras, se aisló y se obtuvo el micelio del fitopatógeno, luego se realizó la extracción del ADN genómico con el método fenol-cloroformo, y se continuó con la técnica AFLP utilizando el kit Analysis System II. El dendrograma de similitud, se construyó con el algoritmo UPGMA (Unweighted Pairwise Groups Method Arithmetic Average) y se empleó el paquete estadístico NTSYSpc (Numerical Taxonomy and Multivariate Analysis System) Versión 2.01i. **Resultados:** Se observó el mínimo y máximo coeficiente de similitud (0,065 y 0,58), que señaló la existencia de una alta variabilidad entre las muestras, del 6.5% al 58%. Se indicó el gran polimorfismo que tiene el hongo, en la región, y se apreciaron 5 grupos así: grupo I (Ia y Ib) (3) 0.065; grupo II, (1) 0.075; grupo III, (1) 0.11; grupo IV, (2) 0.12; Va (13) 0.16; Vb1, (33) 0.14 y Vb2 (3) 0.15. Indicando gran variabilidad genética. **Conclusión:** Se mostró una gran diversidad genética que representa ecotipos de *M. roreri* resultado del proceso de adaptación a condiciones desarrolladas específicamente, se indicó que el Nororiente de Colombia es probablemente el centro de diversidad de monilia.

Palabras clave: Marcadores moleculares, diversidad genética, moniliasis, ADN.

1. Universidad Libre Barranquilla. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Martha Morales Oñate, marthamoraes-92@hotmail.es

1. Universidad Francisco de Paula Santander. Cúcuta, Colombia.

Correspondencia: Liliana Yanet Suárez Contreras, lilianayanethsc@ufps.edu.co

Análisis de variabilidad de genes de lipasas de *Candida Palmiroleophila* con capacidad degradadora de grasas y aceites

Zully Patricia Rodríguez-Mateus¹, German Zafra¹

RESUMEN

Introducción: Las lipasas son un subgrupo de la superfamilia de las α/β hidrolasas, que se emplean en la hidrólisis de grasas, catalizadores en química orgánica y a nivel ambiental para la biodegradación de grasas y aceites. A pesar de compartir una estructura y sitio catalítico común, las lipasas comparten poca similitud a nivel de aminoácidos. Hasta el momento, no se han reportado secuencias de los genes de lipasas en la levadura degradadora *Candida palmiroleophila*. **Objetivo:** Caracterizar molecularmente cepas de *Candida palmiroleophila* con capacidad degradadora de grasas y aceites mediante la detección de variaciones en genes ribosomales y codificantes de lipasas extracelulares. **Métodos:** Se analizaron 8 cepas de *Candida palmiroleophila*, cuya identificación se realizó mediante la amplificación y secuenciación de las regiones ITS1, 5.8s rDNA e ITS2. La variabilidad en los genes de lipasa se determinó mediante PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) y Low-stringency single specific primer PCR (LSSP-PCR). Se generaron dendrogramas por el método de agrupamiento UPGMA a partir de los corridos electroforéticos. **Resultados:** Se encontró una variabilidad mínima entre las secuencias de los genes ITS1, 5.8s e ITS2 entre las 8 cepas analizadas. Sin embargo, se detectaron diferencias en los perfiles de LSSP-PCR para los genes de lipasas. El análisis de agrupamiento mostró que estas variaciones podrían estar relacionadas con la capacidad de cada microorganismo de degradar grasas y aceites de forma más eficiente. **Conclusión:** En este estudio se reporta por primera vez la variabilidad en genes de lipasa para el microorganismo de importancia ambiental e industrial *Candida palmiroleophila*.

Palabras clave: *Candida palmiroleophila*, lipasas, LSSP-PCR, variabilidad genética, biorremediación, grasas.

Identificación y análisis filogenético de nuevos microorganismos asociados a la fermentación seca del café (*Coffea arabica*, L)

Gloria Ramírez-Forero¹, Andrea J Mantilla-Paredes¹, Wilfredo Valdivieso Quintero¹, William Jaimes², Jorge Torrado³, German Zafra¹

RESUMEN

Introducción: En la actualidad, el café colombiano es reconocido en el mercado internacional como un grano de alta calidad. Una de las principales etapas que influyen en esta característica, es la fermentación, en donde aún se desconocen muchas de las poblaciones microbianas asociadas, su variabilidad genética y la influencia que pueden tener diferentes temperaturas sobre su composición. **Objetivo:** Aislar e identificar poblaciones microbianas cultivables durante el proceso de fermentación seca del café bajo diferentes condiciones de temperatura, así como analizar la variabilidad genética en sus secuencias ribosomales. **Métodos:** Se realizaron fermentaciones secas de café bajo diferentes condiciones de temperatura y se aislaron las poblaciones microbianas predominantes, las cuales se identificaron mediante la amplificación y secuenciación de los genes 16S rDNA para bacterias y las regiones ITS1 e ITS2 para hongos filamentosos y levaduras. El análisis filogenético se realizó mediante el método de *maximum likelihood*. **Resultados:** Se identificaron 25 aislados microbianos asociados a las fermentaciones del café, dentro de los cuales 6 especies no habían sido reportadas anteriormente como asociadas a la fermentación del café o al grano mismo. Los aislados mostraron una alta variedad de especies, alta variabilidad genética, y las distancias observadas se relacionaron con el tipo y temperatura de fermentación realizada. **Conclusión:** Se describió por primera vez la asociación de 6 nuevas especies de los géneros *Kazachstania*, *Aerococcus*, *Lactobacillus* y *Bacillus* con el proceso de fermentación seca del café, los cuales tienen un alto potencial biotecnológico para posteriores investigaciones, así como la variabilidad genética de sus genes ribosomales.

Palabras clave: Café, fermentación seca, variabilidad genética, ITS, 16S rDNA bacterias ácido lácticas, levaduras.

1. Universidad de Santander UDES. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: German Zafra, gzafra@udes.edu.co

1. Universidad de Santander UDES. Bucaramanga, Colombia.

2. Penagos Hermanos y Compañía SAS. Bucaramanga, Colombia.

3. Telmo J. Díaz y CIA S.A. Los Santos, Colombia.

Correspondencia: German Zafra, gzafra@udes.edu.co

Identificación del gen *nifH* en aislados endófitos y epífitos de higuera (*Ricinus communis*)

Wilfredo Valdivieso Quintero¹, Frank Toledo¹,
Carlos Augusto Acevedo Isidro¹, Bayron Enrique Agualimpia V¹

RESUMEN

Introducción: El cultivo de higuera ha surgido como una alternativa de negocio para la producción de aceites lubricantes y cosméticos. Debido a su fácil adaptabilidad, esta especie es ideal para replantar tierras marginales para prevenir la desertificación y la erosión. El aislamiento e identificación de microorganismos fijadores de nitrógeno asociados a esta planta, permite el desarrollo de biofertilizantes útiles en zonas geográficas con suelos pobres en los que puedan proveer un adecuado suministro de nitrógeno a la planta, mejorando el rendimiento del cultivo e impactando positivamente en la calidad de vida de las personas que allí residen. **Objetivo:** Identificar la presencia del gen *nifH* en aislados endófitos y epífitos de *Ricinus communis* para su posterior utilización como biofertilizantes. **Metodología:** Se realizó PCR para la amplificación de un fragmento del gen *nifH* para 13 aislados bacterianos, 6 endófitos y 7 epífitos. Los amplificados fueron purificados y secuenciados en dos sentidos. Las secuencias fueron comparadas frente a la base de datos del Gene Bank. **Resultados:** Se identificó el gen *nifH* en 1 aislado endófito. La secuencia obtenida fue similar a una región del gen reportada en *Klebsiella* sp. Otras 3 bacterias (1 endófito y 2 epífitos) mostraron amplificación de banda única con un tamaño no esperado. El análisis utilizando el software BLAST mostró similitud con el gen de la histidina kinasa de *P. aeruginosa*. **Conclusiones:** La utilización de la PCR para la identificación del gen *nifH* permite la aproximarse al potencial fijador de nitrógeno de aislados bacterianos asociados a *Ricinus communis*.

Palabras clave: *Ricinus communis*, microorganismos, endófitos, epífitos, *nifH*.

New oxidative pathway of DNA demethylation: Diabetes hyperglycemic effect in global DNA methylation and hydroxymethylation

Angelina Perna-Chaux¹, Jairo Arturo Pinzón-Cortes¹

ABSTRACT

Introduction and objective: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is characterized by hyperglycemia and increased oxidative stress that could lead to chronic microvascular and macrovascular complications. We hypothesized that part of the damage in target organs is mediated by alterations in epigenetic mechanisms involving DNA methylation (5mC) and DNA hydroxymethylation (5hmC). **Methods:** We analyzed global DNA methylation and hydroxymethylation in peripheral blood cells in 79 subjects: 19 well-controlled and 25 poorly controlled patients with T2DM, and 35 healthy controls. We also analyzed microarrays of DNA methylation and gene expression in additional significant tissues in the study of diabetes from the GEO database repository, and compared the results to our experimental data. **Results:** DNA methylation and more importantly DNA hydroxymethylation levels were increased in poorly controlled patients compared to well controlled and healthy individuals ($p=0.0039$ for 5mC, and $p=0.0034$ for 5hmC). Both 5mC and 5hmC measurements correlate well with the percentage of glycated hemoglobin (HbA1c) ($r=0.29$, $p=0.009$ and $r=0.219$, $p=0.05$ respectively), indicating a direct consequence on changes over the epigenome. The analysis of methylation microarrays of the same tissue was concordant, and levels of 5mC were increased in T2DM blood as compared to controls. However, the levels of DNA methylation and hydroxymethylation in peripheral blood cells were the opposite of the observed in other tissues such as pancreas, adipose tissue and skeletal muscle. The high levels of 5mC and 5hmC were not explained by different expression of genes involved in the described demethylation machinery (TET enzymes), but one enzyme (AID) pivotal in the excision repair mechanism of DNA was found to be increased in T2DM pancreas ($p=0.017$), and with a decreasing tendency in T2DM peripheral blood. **Conclusions:** The noted DNA oxidation associated with hyperglycemia in T2DM may explain the observed demethylation in many tissues; this process does not involve enzymes in the TET family. While in peripheral blood, this mechanism does not cause global demethylation, in tissues in which there is an increase in the expression of genes associated with the DNA repair machinery, there is global DNA demethylation. This suggests a new pathway for DNA demethylation, mediated by oxidative stress and not catalyzed by TET enzymes.

Keywords: Epigenetics, demethylation, diabetes, oxidation.

1. Universidad de Santander UDES. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Wilfredo Valdivieso Quintero, w.valdivieso@udes.edu.co

1. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Angelina Perna Chaux, angeperna@gmail.comco

Identificación de restos humanos de personas desaparecidas durante la dictadura de Trujillo en República Dominicana

Eileen Riego¹, Dairis Morillo¹, Myrna Ornes de Podestá¹,
Clevy Tavares², Laura Perez², Luisa De Peña Díaz²,
Ileana Ornes Rodríguez³, Patricia León¹

RESUMEN

Introducción: En un intento por derrocar al Dictador Rafael Trujillo, el 19 de junio de 1949, llegó a Luperón un hidroavión con un contingente de 15 expedicionarios. Varios guerrilleros internacionalistas, 3 pilotos norteamericanos, Herbert Maroot, John M. Chewing, George Scruggs y un nicaragüense, Alejandro Selva, perdieron la vida. Los restos óseos de George Scruggs y Alejandro Selva fueron recuperados 66 años después de su muerte y para su identificación se utilizó la prueba de ADN. **Objetivo:** Obtener ADN útil de huesos y dientes antiguos expuestos a condiciones climáticas extremas. Identificar los restos de George Scruggs al establecer la Relación de Paternidad con un hijo vivo. **Métodos:** La extracción de ADN utiliza un protocolo con partículas magnéticas, desarrollado en REFERENCIA Laboratorio Clínico, Dpto. de Filiación. Se amplificó ADN autosómico con los kits, PowerPlex®21 System y AmpFISTR®NGM Select PCR y para el cromosoma Y, AmpFISTR® Yfiler™. Los amplicones fueron analizados en un ABI Prism®3130, con GeneMapperID-X™ v.1.1.1. **Resultados:** Para cada resto óseo se estableció un perfil genético único con 16 STRs de ADN autosómico y un Haplotipo de 16 STRs del cromosoma Y. El límite de detección mínimo fue de 50 RFU. Los cálculos estadísticos se realizaron en DनावIEW con la base de datos caucásica. **Conclusión:** El Estudio de Paternidad, identificó uno de los 2 restos óseos antiguos como posible padre biológico. El valor de Índice de Paternidad Total (Índice Autosómico Combinado por el Índice del Haplotipo Y) fue de 895050 con una Probabilidad de Paternidad de 99.9998 %.

Palabras clave: Restos óseos antiguos, STR, ADN, Paternidad, Republica Dominicana, Trujillo.

Reporte de caso: análisis de una muestra de hueso con marcadores genéticos Indels en un caso inconcluso de paternidad con STRs

Yeny Posada Posada¹, Adriana Alexandra Ibarra Rodríguez²

RESUMEN

Introducción: En genética forense se utiliza de rutina los marcadores genéticos STRs como herramienta para filiación e identificación de individuos. Aunque son marcadores muy eficaces, hay muestras catalogadas como difíciles (restos óseos, dientes; entre otros), en las que por condiciones de cantidad y/o calidad del ADN, no se obtienen resultados definitivos. Como alternativa al uso de los mismos se pueden utilizar los marcadores indels autosómicos, que por su estructura molecular facilita su estudio en muestras con ADN degradado. Inicialmente no se obtuvo resultados con los marcadores convencionales tipo STRs autosómicos a partir de los restos óseos del presunto padre, por lo que se realizó la amplificación con los marcadores genético indels autosómicos. **Objetivo:** Establecer la filiación de un individuo, en un caso de paternidad a través de restos óseos del presunto padre, mediante el uso de marcadores genéticos indels. **Métodos:** Se genotipificaron los restos óseos del presunto padre y las manchas de sangre de la madre y el hijo mediante el uso de 38 marcadores indels autosómicos (Pereira, et al. 2009) obteniendo resultados en el Analizador Genético AB3130 con el software GeneMapper 3.2. **Resultados:** Se obtuvo resultados para 31 marcadores indels en cada muestra analizada, con un Índice Acumulado de Paternidad (IP) de 56047.86 y una Probabilidad Acumulada de Paternidad de 99.99821584241%. **Conclusión:** El uso de marcadores genéticos indels es una buena alternativa para tipificar, especialmente muestras difíciles como los restos óseos y evitar resultados inconcluyentes por ausencia de perfiles genéticos, como puede ocurrir con el uso de STRs.

Palabras Clave: Indels, STRs, restos óseos, ADN degradado, paternidad.

1. Referencia Laboratorio Clínico. Santo Domingo, República Dominicana.
2. Museo Memorial de la Resistencia Dominicana. Santo Domingo, República Dominicana.
3. Fundación Héroes y Mártires de Luperón de 1949, Inc. República Dominicana.

Correspondencia: Eileen Riego, eileenr@labreferencia.com

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Yeny Posada Posada, yeny.posada@udea.edu.co

Validación del Kit Dipplex® de Qiagen y su aplicación en el campo forense

Jenny Patricia Blanco Gómez¹, Rocío Lizarazo Quintero²,
Ignacio Briceño Balcazar¹

RESUMEN

Introducción: La resolución de casos forenses depende de factores trascendentales como la cantidad y calidad de ADN obtenido, la mayoría de los casos de identificación a partir de restos óseos el ADN es escaso y se encuentra parcial o totalmente degradado. Los polimorfismos generados por la inserción o delección; combinan características óptimas de otros marcadores teniendo mayor capacidad de exclusión con respecto a la identificación forense. En Colombia existe un gran número de casos sin resolver, por ello es importante implementar el kit DIPplex® como una herramienta para el análisis forense. **Objetivo:** Validar del Kit DIPplex® en el laboratorio de Genética Forense del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. **Métodos:** ADN extraídos se cuantificaron usando Human DNA Quantification Kit; se realizó PCR multiplex del kit DIPplex® bajo las condiciones del fabricante. Los productos se analizaron usando ABI3130xl y software GeneMapper. **Resultados:** No se encontró diferencias significativas entre el volumen final de 25uL con respecto a 12uL y 8.3uL. Las concentraciones óptimas de trabajo son de 0,125 y 0,06ng/uL. Se encontró reproducibilidad y concordancia de las tipificaciones de las líneas celulares reportadas. En casos donde muestras altamente degradadas no se obtienen perfiles genéticos o algunos son parciales con estos nuevos marcadores se pueden generar perfiles parciales e incluso completos a fin de generar un dictamen concluyente. **Conclusión:** Los polimorfismos de Delección/Inserción permiten trabajar muestras con baja concentración de ADN, generando perfiles genéticos completos, el Kit DIPplex es una herramienta útil y sencilla que puede otorgar ventajas en el análisis del campo forense.

Palabras clave: Identificación Humana, Polimorfismos Delección/Inserción, DIPplex, Genética Forense.

Estimación de frecuencias de mutación y de alelos “raros” en 15 sistemas STR autosómicos en una muestra de casos de filiación de la Fundación Gillow

Dayana Suárez¹, Andrés Gutiérrez¹, Alejandro Giraldo¹

RESUMEN

Introducción: Estimar las tasas de mutación y el reporte de alelos “raros o poco frecuentes” para los diferentes marcadores genéticos en poblaciones locales favorece la realización de estimas más precisas para las poblaciones de referencia, para la interpretación de fenómenos evolutivos y análisis de casos forenses y de filiación. **Objetivo:** Estimar las frecuencias de mutación y reportar alelos “raros” para marcadores tipo STR autosómicos en una muestra de población colombiana. **Métodos:** Los datos de frecuencias de mutación y de posibles alelos silentes se obtuvieron a partir de casos de pruebas de paternidad con resultado de no exclusión, resueltos usando el Kit Identifiler de Applied Biosystems. Las frecuencias de alelos raros se estiman por conteo genético. Los datos obtenidos fueron comparados con reportes realizados en bases de datos o publicaciones con reportes comparables. **Resultados:** Este análisis realizado a partir de más de 5600 casos de filiación ha detectado casos con exclusiones aisladas correspondientes a fenómenos de mutación en una proporción aproximada de 3:1 entre mutaciones y casos de posibles alelos silentes. El mayor porcentaje corresponde a mutaciones paternas, seguido por mutaciones indeterminadas (de origen materno o paterno) y en menor proporción, de origen materno. También se reportan alelos “raros” para varios de los sistemas estudiados, incluyendo alelos intermedios no incluidos en artículos o bases de datos para la población colombiana. **Conclusión:** Se encontraron mutaciones en todos los sistemas genéticos, la mayor proporción en FGA y menor en D21S11, D5S818 y TH01. El sistema con mayor número de alelos silentes es D16S539.

Palabras clave: STR’s autosómicos, mutación, alelos silentes, alelos raros.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

2. Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses – Laboratorio de Genética Forense. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Jenny Patricia Blanco Gómez, jenblancog@gmail.com

1. Fundación Arthur Stanley Gillow. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dayana Suárez, dsuarez@fundaciongillow.org

Estudio piloto de la diversidad genética con marcadores autosómicos en una muestra de la población de la Costa Caribe Colombiana desde una perspectiva de ancestría

Dayana Suárez¹, Jorge Gómez¹, Nicolás Lalinde¹,
Fernanda Mogollón¹, William Usaquén¹

RESUMEN

Introducción: Usar herramientas de análisis complementario de tipo genealógico, demográfico, antropológico e histórico en el estudio de la diversidad y estructura genética de las poblaciones actuales, aporta elementos útiles que favorecen la selección de poblaciones de muestreo y el análisis de datos en un marco interdisciplinario desde una perspectiva de ancestría. **Objetivo:** Realizar el análisis piloto de la diversidad genética y de la estructura poblacional de una muestra de la población de la región Caribe colombiana, empleando herramientas de análisis genealógico y demográfico desde una perspectiva de ancestría. **Métodos:** Se analizaron muestras de 9 localidades de la Costa Caribe con posible ancestría indígena, tipificadas usando el Kit Identifiler de Applied-Biosystems. Se empleó Genepop, Arlequín, Populations, TreeView y Powerstats para analizar la estructura genética. Datos obtenidos en las encuestas se usaron en el análisis demográfico y genealógico. **Resultados:** Se estimaron las frecuencias alélicas, se encontraron alelos no reportados en otras poblaciones y otros más frecuentes en población Afroamericana o Nativo-Americana. Se observan p valor significativo para análisis de equilibrio Hardy-Weiberg para algunos marcadores pero no para las poblaciones totales. Se presentan valores Fst totales por marcadores, análisis pareado entre poblaciones con valores significativos entre Becerril-Tuchín y Baranoa-Tuchín, resultados para AMOVA, un árbol neighbor-joining construido con distancias genéticas (Cavalli-Sforza/Edwards). **Conclusiones:** La metodología empleada para la selección de poblaciones y el uso de herramientas para análisis genealógico y demográfico permitió encontrar datos que pueden orientar los análisis de ancestría pero que deben ser cuidadosamente analizados o evaluados empleando un mayor tamaño de muestra.

Palabras clave: STR's autosómicos, ancestría, análisis genealógico.

Relación de genes HLA en poblaciones de Colombia respecto a algunas de sur América

Carlos Hernando Parga Lozano¹

RESUMEN

Introducción: El origen del poblamiento de Colombia se desconoce, aunque existen varias teorías. Colombia es vínculo entre el norte y el sur del hemisferio. Los primeros habitantes de Colombia llegaron desde el norte por Panamá, fue elegida como entrada a la colonización española. Cuando estos llegaron a Colombia varias tribus vivían en este territorio: Nukak, Coreguaje y Arhuaco, diezmados por la guerra y las enfermedades traídas por los europeos. **Objetivo:** El estudio estableció la relación entre los americanos nativos de países como Argentina, México, EE.UU., con los amerindios colombianos para determinar su filogenia basada en los genes HLA-DRB1 y DQB1. **Métodos:** En este estudio se analizaron las frecuencias alélicas de HLA de 4746 cromosomas de 32 poblaciones amerindias. Se utilizaron los datos disponibles HLA de estas poblaciones nativas y se compararon con distancias genéticas, dendrogramas (NJ) y análisis de correspondencias. **Resultados:** Se encontró que existe una estrecha relación entre los pueblos indígenas de la Sierra Nevada de Santa Marta, con los indígenas mayas de Mesoamérica. La tribu Wuayuu tiene relaciones más estrechas con las poblaciones de América del Sur y América del Norte. Los nativos de este y el oeste de Colombia están asociados genéticamente con poblaciones de América del Sur Gilda River y Mapuches. **Conclusión:** Colombia recibió una influencia genética tanto en el Sur y el continente norteamericano. Estos resultados muestran (de acuerdo con estudios anteriores) que la tribu Coreguaje está compartiendo muy pocos alelos con otras tribus indígenas de Colombia y que tienen más asociación con un Mixteco de México.

Palabras clave: Colombia, HLA, Poblaciones, Tribus.

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Dayana Suárez, ndsuarezm@unal.edu.co

1. Universidad del Atlántico. Barranquilla, Atlántico.
Correspondencia: Carlos Hernando Parga Lozano, pargacarlos@yahoo.com

Mecanismos genéticos de adaptación a la gran altitud en los indígenas colombianos

Nicolás Gutiérrez Cortés¹, Delly Brigitte Tosse¹,
Guillermo Barreto Rodríguez¹

RESUMEN

Introducción: Los indígenas que habitan en regiones de gran altitud debieron adaptarse a una concentración de oxígeno menor. Ya que las mitocondrias utilizan este oxígeno para producir la energía necesaria al metabolismo celular es probable que fue allí donde ocurrió la adaptación a la falta de oxígeno. Cambios en el ADN mitocondrial pudieron modular su funcionamiento, haciéndolo más eficiente y permitiendo una adaptación a un entorno de poco oxígeno. **Objetivos del estudio:** Esclarecer si los polimorfismos mitocondriales de indígenas colombianos tienen algún rol en la adaptación a la gran altitud. **Metodología:** Se identificarán los polimorfismos mitocondriales presentes en secuencias de ADN mitocondrial provenientes del continente americano y se hará un estudio in silico de estos para predecir su impacto en el metabolismo mitocondrial. Se buscará estos polimorfismos en muestras sanguíneas de indígenas colombianos provenientes de regiones de gran altitud. Con estas muestras se construirán Cybrids con los que se realizará un estudio metabólico para confirmar el impacto del polimorfismo sobre el metabolismo mitocondrial. **Resultados:** Se han identificado un total de 3331 polimorfismos presentes en 1700 secuencias. Se estudió la conservación evolutiva de las posiciones afectadas y aquellos en posiciones altamente conservadas fueron estudiados con varios programas de predicción de patogenicidad. Así, se seleccionaron 27 polimorfismos con una alta probabilidad de tener un impacto en el metabolismo mitocondrial. **Conclusiones:** Los polimorfismos seleccionados serán buscados en muestras sanguíneas provenientes de comunidades indígenas que habitan en zonas de gran altitud y se construirán Cybrids que contengan estos polimorfismos para estudiar su impacto en el metabolismo mitocondrial.

Palabras clave: Genética histórica, Indígenas, Evolución, Altitud, Adaptación, ADN mitocondrial, Metabolismo mitocondrial.

Farmacogenética: polimorfismos HLA-DRB1 en poblaciones colombianas

María José Mercado Celin¹, Carlos Hernando Parga Lozano¹

RESUMEN

Introducción: Entre los medicamentos relacionados con síndromes de hipersensibilidad y polimorfismos HLA-DRB1 se encuentran: nevirapina (HLA-DRB1*01:01), ximelagatran, lapatinib (HLA-DRB1*07:01), asparaginasa (HLA-DRB1*07:01), amoxiclavulonato (DRB1*15:01), aspirina (HLA-DRB1*13:02), estatinas (HLA-DRB1*11:01). **Objetivo:** Identificar polimorfismos HLA-DRB1 en poblaciones colombianas asociados a síndromes específicos de hipersensibilidad a medicamentos. **Métodos:** Se empleó la base de datos Pubmed. Las poblaciones elegidas: Amerindios (Antioquia Paisa muestra: 100, Noroeste Tule muestra: 29, Sierra Nevada de Santa Marta Ijka muestra: 30, Guajira Peninsula Wayuu muestra: 88, Sierra Nevada de Santa Marta Arhuaco muestra: 107), Mestizos (Bogotá y Medellín muestra: 65) y negros (Oeste Cauca muestra: 20, Providencia Isla muestra: 30 y Noroeste Chocó muestra: 20). **Resultados:** Antioquia paisa 6% HLA-DRB1*01:01; Sierra Nevada de Santa Marta Arhuaco 1% HLA-DRB1*01:01, 3% HLA-DRB1*15:01; Bogotá y Medellín 9% HLA-DRB1*01:01, 9% HLA-DRB1*15:01, 4% HLA-DRB1*13:02, 4% HLA-DRB1*11:01; Providencia Isla 7% HLA-DRB1*01:01, 3% HLA-DRB1*07:01, 2% HLA-DRB1*15:01, 8% HLA-DRB1*13:02, 2% HLA-DRB1*11:01; Oeste Cauca 5% HLA-DRB1*01:01, 5% HLA-DRB1*07:01, 3% HLA-DRB1*11:01; Noroeste Chocó 18% HLA-DRB1*01:01, 22% HLA-DRB1*07:01, 5% HLA-DRB1*13:02, 2% HLA-DRB1*11:01; Noroeste Tule 2% HLA-DRB1*07:01, 2% HLA-DRB1*11:01; Sierra Nevada de Santa Marta ijka 7% HLA-DRB1*07:01, 2% HLA-DRB1*15:01; Guajira Peninsula Wayuu 5% HLA-DRB1*15:01. **Conclusión:** Las reacciones adversas a medicamentos causan tasas significativas de morbimortalidad, esto genera cargas económicas para los sistemas de salud. Debe estimularse la realización de más estudios en Colombia, siendo los pasos del futuro de una medicina personalizada.

Palabras clave: Farmacogenética, polimorfismos, HLA.

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Nicolás Gutiérrez Cortés, nicolas.cortes@correounivalle.edu.co

1. Universidad Libre. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: María José Mercado Celin, mjmc2711@hotmail.com

Casos Complejos Inconclusos de Relación Biológica, resueltos al utilizar Marcadores del Cromosoma X

Eileen Riego¹, Myrna Ornes de Podestá¹, Dairis Morillo¹,
Santa Jiménez¹, Patricia León¹

RESUMEN

Introducción: Los marcadores del cromosoma sexual X de herencia paterna indican con certeza, si se puede o no excluir una relación compleja de línea paterna que con marcadores autosómicos presenta un déficit del valor de Índice de Parentesco, Ej.: Media Hermandad Paterna entre mujeres. La ausencia de parientes de línea paterna, impide demostrar los orígenes biológicos comunes, aun cuando son utilizados 25 STRs (Short Tandem Repeat) para ADN autosómico. **Objetivo:** Demostrar la capacidad que tenemos para resolver casos complejos inconclusos al utilizar STRs del cromosoma X. **Métodos:** El kit Investigator[®] Argus X-12 con 12 marcadores, constituye una potente herramienta discriminatoria y complementaria para casos con deficiencia en la interpretación del parentesco. El sistema Argus X-12 fue verificado internamente y su empleo fue aprobado por evaluadores de las Normas de Acreditación Internacionales de Control de Calidad por las que se rige nuestro Laboratorio, aaBB e ISO 17025. **Resultados:** En tres familias en disputa de paternidad, el estudio del Haplotipo X con transmisión directa de padre a hijas, fue determinante. El índice de Relación Biológica Total (Índice Autosómico Combinado por el Índice del Haplotipo X) y la Probabilidad Relación Biológica Total, estableció con certeza que las personas involucradas en estos estudios están o no relacionadas biológicamente como medias hermanas paternas. **Conclusión:** Logramos, por primera vez en nuestro país, en REFERENCIA Laboratorio Clínico, Dpto. de Filiación, utilizar una herramienta de rutina, capaz de responder, apegada a la verdad biológica, los cuestionamientos sobre las Relaciones de Parentesco Complejas que durante años habían quedado sin solución.

Palabras clave: Casos Complejos, Relaciones Biológicas, Cromosoma X, STR, Investigator[®]Argus X-12.

Caracterización molecular de la variación genética en cuatro etnias indígenas (Pijao, Paez, Embera Y Zenu) y dos poblaciones mestizas de Colombia (Tolima Y Córdoba) mediante marcadores del mDNA, NRY y AIMS

Angel A Criollo-Rayó¹, Rodrigo Prieto¹, Mabel Bohórquez¹,
Kimberley Howarth², Cesar Culma³, Angel Carracedo⁴,
Ian Tomlinson², María Magdalena Echeverry de Polanco¹,
Luis G Carvajal Carmona^{1,5,6}

RESUMEN

Introducción: Las poblaciones colombianas representan una oportunidad para estudiar la dinámica del mestizaje genético, dada la coexistencia histórica de grupos Amerindios y post-Colombianos durante 5 siglos. **Objetivo:** Este estudio fue desarrollado en el Tolima, para analizar la influencia del mestizaje en la estructura genética poblacional, comparándola con otra región (Córdoba). **Métodos:** Se tipificaron 6 haplogrupos del ADN mitocondrial (mDNA), 17 del cromosoma Y (NRY) y 100 SNPs autosómicos (AIMs), en el ADN proveniente de personas nativas y mestizas de ambas regiones. **Resultados:** Los indígenas del Tolima, Nasa y Pijao fueron predominantemente de origen amerindio (AIMs: 91%, mDNA: 96%, NRY: 71%), mientras que los mestizos presentaron, principalmente, un origen paterno europeo (NRY) del 70%, materno amerindio (mDNA) del 93%, y proporciones de ancestría autosómica, europea del 49% y amerindia del 45% en promedio (origen biparental). De otra parte, en Córdoba, los indígenas Embera presentaron proporciones similares a los del Tolima (origen principalmente uniparental), mientras los Zenues mostraron proporciones similares con los mestizos de la misma región: ancestría europea (AIMs: 42%, NRY: 67%), amerindia (AIMs: 35%, NRY: 10%, mDNA: 60%) y africana (AIMs: 23%, NRY: 24%, mDNA: 13%). **Conclusiones:** Los resultados indican que la población del Tolima es genéticamente diversa, con grupos humanos de alta ancestría nativa, americana y población mestiza con variaciones en los aportes amerindio y europeo principalmente. El componente africano se encontró con mayor frecuencia en la población de Córdoba, indicando diferencias en la historia demográfica entre las poblaciones de los Andes y la región Caribe Colombiana.

Palabras clave: Mestizaje, estructura genética, Colombia, Cromosoma Y, DNA mitocondrial.

1. Universidad del Tolima. Ibagué, Colombia.

2. University of Oxford. England.

3. Consejo Regional Indígena del Tolima. Ibagué, Colombia.

4. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, España.

5. Fundación de Genética y Genómica. Medellín, Colombia.

6. University of California. Davis, USA.

Correspondencia: Luis G Carvajal Carmona, lgcarvajal@ucdavis.edu

1. Referencia Laboratorio Clínico. Santo Domingo, República Dominicana.
Correspondencia: Eileen Riego, eileenr@labreferencia.com

Uso de Marcadores Genéticos complementarios para la resolución de casos de filiación en el laboratorio IdentiGEN de la Universidad de Antioquia

Yony Alexander Bedoya Aristizábal¹, Oscar Dario Palacio Salas²,
Adriana Alexandra Ibarra Rodríguez¹

RESUMEN

Introducción: En la legislación colombiana para declarar como concluyente un resultado de prueba de ADN, en los casos de presunto padre, presunta madre o hijo fallecidos, ausentes o desaparecidos, se debe obtener una Probabilidad de Paternidad (W) igual o superior al 99.99%, pero se presentan casos en que con los marcadores genéticos utilizados de rutina no es posible llegar a esta confiabilidad. **Objetivo:** Aplicar el kit PowerPlex®16 de la casa comercial Promega® en la resolución de casos no esclarecidos con otros kits de Marcadores Genéticos. **Métodos:** Se utilizó el kit PowerPlex® 16 en 3 casos de filiación que no habían sido resueltos con otros kits utilizados de rutina en el laboratorio IdentiGEN. El ADN se aisló de sangre colectada en tarjetas Whatman FTA™ usando un protocolo de resina Chelex®100 y se amplificó mediante PCR con el kit PowerPlex®16. Se calculó para cada uno de los casos los IRB individuales y totales y la Probabilidad de Relación Biológica (W), usando el software Familias V 2.0, a partir de una base de datos de aproximadamente 6900 individuos pertenecientes a una muestra poblacional colombiana, construida en el laboratorio IdentiGEN de la Universidad de Antioquia. **Resultados:** Los análisis de los tres casos con el kit PowerPlex® 16 arrojaron una W igual o superior al 99.99%, logrando dar respuesta a estos casos. **Conclusión:** El Kit PowerPlex® 16 es una herramienta poderosa para la resolución de casos complejos. Destacan los marcadores Penta E y Penta D, que tienen un alto poder de discriminación. En este estudio se comprueba la utilidad de éstos, en donde otros kits comerciales no fueron suficientes para resolver casos complejos.

Palabras clave: ADN, filiación, kit, legislación, paternidad, marcador.

Comparación de la distribución de alelos AIM-InDels entre Cartagena y Barranquilla

Beatriz Martínez¹, Juan José Builes^{2,3}, Catherine Meza¹,
Luis Hernández¹, Luis Carlos Fang¹, Gloria Garavito⁴,
Eduardo Egea⁴, Javier Marrugo¹

RESUMEN

Introducción: Los marcadores de ancestría AIM-InDels son útiles para estimar la composición individual ancestral en poblaciones mezcladas. Durante el siglo XVII Barranquilla era un poblado de indios denominado Camacho. A pesar de que no sea una ciudad de origen colonial, los registros históricos confirman que al igual que Cartagena, su población es el resultado de una mezcla tri-híbrida entre caucásicos, americano nativos y africanos. **Objetivo:** Comparar la distribución de los alelos de 46 marcadores de ancestría AIM-InDels en una muestra poblacional de Cartagena y Barranquilla. **Métodos:** Se estimaron frecuencias alélicas y equilibrio de HW (Arlequin v3.5). Mediante el análisis de componentes principales (PCA) se analizó la distribución de los marcadores entre las poblaciones de estudio (Software R; paquete: Rcmdr, FactoMineR). Para todos los análisis se tuvo en cuenta un valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Se observaron distribuciones alélicas similares en ambos grupos de estudio a excepción de los marcadores MID-397, MID-1802, MID-1726, MID-360 y MID-2719. Estos resultados se reflejan en el análisis de componentes principales el cual demostró que la distribución tiene comportamientos similares. **Conclusión:** El análisis de PCA muestra que las distribuciones de los alelos de cada marcador son muy similares en los individuos de Cartagena y Barranquilla.

Palabras clave: InDels, genes, ancestría.

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2. Laboratorio de Identificación Genética- IdentiGEN. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Adriana Alexandra Ibarra Rodríguez, adriana.ibarra@udea.edu.co

1. Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

2. Laboratorio GENES SAS. Medellín, Colombia.

3. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

4. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Beatriz Martínez, beatriz23@yahoo.com

Frecuencia de los polimorfismos Gly185Cys del Gen APOA5, Gly15= del Gen de la Adiponectina, Pro85Gln del Gen PPAR-Gama y 250G>C del Receptor Beta 3-Adrenérgico en una Población de la Universidad de Santander UDES

Viviana Lucia Pérez Forero¹, Adriana Maria Gil Zapata¹,
Adriana Lucia Pico Romero¹, Gerardo Mantilla Mora²,
Javier Orlando Herrera¹, Clara Inés Vargas Castellanos²

RESUMEN

Introducción: La genotipificación de los polimorfismos de un solo nucleótido permite emplearlos como marcadores estables debido a la baja tasa de mutación. La identificación de estas mutaciones y la validación de las frecuencias genotípicas en un grupo de sujetos adscritos al programa estilos de vida saludable pueden ser empleados como una herramienta para realizar estudios de asociación con el riesgo de desarrollar síndrome metabólico. **Objetivo:** Determinar las frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas de los polimorfismos Gly185Cys del Gen APOA5, Gly15= del Gen de la Adiponectina, Pro85Gln del Gen PPAR-Gama y 250G>C del Receptor Beta 3-Adrenérgico en una población en una Población de la Universidad de Santander UDES. **Métodos:** Se realizó un Estudio transversal con un total de 75 individuos. Se extrajo ADN con kit PrepFiler Forensic DNA® y amplificación del por PCR multiplex. La identificación de las mutaciones de un solo nucleótido se realizó por medio de minisequenciación empleando la metodología de Snapshot. Los productos fueron analizados con el secuenciador ABI 310 empleando el software GeneMapper I.D.v 3.2. Los datos obtenidos fueron analizados con el software Arlequín® 3. **Resultados y conclusiones:** Los análisis incluyeron el cálculo de las frecuencias alélicas, fenotípicas y haplotípicas de cada uno de los polimorfismos así como el análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg. Los alelos de mayor frecuencia para los cuatro polimorfismos fueron: Gly185Cys del Gen APOA5 A (92,59%), Pro85Gln del Gen PPAR-Gamma C (98,05%), Gly15= del Gen de la Adiponectina G (87,26%) y 250G>C del Gen del Receptor Beta 3-Adrenérgico C (85,87%).

Palabras clave: Polimorfismos, SNaPshot, APOA5, PPAR, Adiponectina, Receptor Beta 3 Adrenergico.

Caracterización genómica ancestral de pacientes con microtia nativos de los andes colombianos

María Camila Velasco Rueda¹, Paola Ayala¹, Paula Hurtado²,
Harry Pachajoa³, Liliana Porras³, Ignacio Zarante³,
Daniela Luquetti⁴

RESUMEN

La microtia es una anomalía que afecta el oído externo, se divide en cuatro grados dependiendo de la gravedad. Esta se presenta frecuentemente en poblaciones latino americanas, posiblemente asociada a la ancestría nativo americana. Por esto se quiso caracterizar la ancestría genómica en pacientes con microtia aislada de tres ciudades de Colombia. Se reclutaron individuos en Bogotá, Cali y Pereira. A estos se les tomaron muestras de sangre o saliva para la extracción de ADN. Este se sometió a un panel de 46 AIMs (ancestry informative markers), con el cual se obtuvieron frecuencias alélicas, genotipos y las proporciones de ancestría individuales y poblacionales. Estas se asociaron con las variables de estudio, lugar de nacimiento, grado de microtia, apéndices, permeabilidad del conducto auditivo, sexo e historia familiar de la anomalía. Como resultados se encontró que la población total presentó mayor proporción nativo americana con 0,42, muy cercana estuvo la europea con 0,41, mientras que la africana fue considerablemente menor con 0,17. Al comparar las variables estudiadas con las proporciones de ancestría no se encontraron diferencias significativas. Se concluyó que las proporciones de ancestría obtenidas son prueba de la mezcla que se presentó en el país desde la colonización. Además que las variables estudiadas no inciden sobre las proporciones de ancestría y por último no se puede confirmar después de este estudio que la ancestría nativo americana sea un factor influyente para desarrollar microtia, son necesarios estudios con una muestra más amplia.

Palabras clave: Microtia, ancestría, panel, ancestry informative markers.

1. Universidad de Santander. Bucaramanga, Colombia.

2. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Viviana Lucia Pérez Forero, viviana.perez@udes.edu.co

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

2. Pontificia Universidad Javeriana. Cali, Colombia.

3. Comfamiliar Risaralda. Pereira, Colombia.

4. University of Washington and Seattle Research Institute. Seattle, USA.

Correspondencia: María Camila Velasco Rueda, mvelascor@javeriana.edu.co

Caracterización genética de aislados de *T. cruzi* circulantes en un ambiente peri-urbano fragmentado

Jenny Alexandra Pinto¹, Gerardo Muñoz Mantilla¹,
Clara Isabel González Rugeles¹

RESUMEN

En los últimos años se han presentado brotes de Chagas agudo con probable transmisión oral, en Colombia, Santander ha registrado el mayor número de brotes, dos de ellos en la ciudad de Bucaramanga. En el presente estudio, la enfermedad de Chagas fue investigada en áreas periurbanas de la ciudad de Bucaramanga. Mediante métodos parasitológicos y moleculares se detectó la presencia de *T. cruzi* a nivel de hospederos vertebrados y su insecto vector. La infección por *T. cruzi* fue identificada en el 32% de los reservorios periurbanos, todos ellos *Didelphis marsupialis*. Ensayos de caracterización detectaron la DTUI (SL-IR, 24S α y 18rRNA) en estos aislados y sus clones. El genotipo intra-DTU determinado mediante secuencia del motivo microsatélite de SL-IR fue G2 en 5 aislados y G11 en un aislado. A nivel de animales domésticos (*Canis familiaris*), se obtuvieron dos aislados de DTUI y genotipo G2; en los vectores capturados (*Rhodnius pallescens*) se detectó la presencia de *T. cruzi* mediante PCR en 5/8 muestras y se obtuvieron aislados en 2/8 muestras, encontrándose infectados con la DTUI genotipo G2. Trabajos previos del grupo, identificaron en aislados humanos de brotes de Chagas agudo en Bucaramanga, el genotipo G2. Los hallazgos permiten concluir que en la ciudad persiste el riesgo de micro-epidemias de Chagas agudo. De igual forma el hallazgo de un único genotipo podría estar favorecido por la característica clonal de *T. cruzi*, el cual presenta pocos fenómenos de intercambio genético, así como por el hábitat fragmentado en el cual se encuentran hospedero, vector y parásito.

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*, Genotipo, Reservorios, Triatomíneos, Colombia.

Genealogía Sistemática en un Conglomerado Geográfico de Síndrome X Frágil: Implicaciones en Genética Médica Poblacional

José Vicente Forero-Forero¹, Laura González-Teshima¹,
Flora Tassone², Carlos A Fandiño-Losada¹,
Wilmar Saldarriaga-Gil¹

RESUMEN

Introducción: El Síndrome X Frágil (SXF) es causado por una mutación dinámica, por expansión de tripletas CGG en la 5'-UTR del gen *FMRI*. Existen 4 variantes alélicas según número de repeticiones. Normal (<45), zona gris (45-54), premutación (55-200) y mutación completa (MC) >200. Se hereda a través del cromosoma X, con un patrón no mendeliano. Ricaurte es un corregimiento Vallecaucano, definido como conglomerado geográfico de SXF. **Objetivo:** Confirmar patrones de herencia descritos, verificar resultados de pruebas moleculares e identificar individuos sin muestra que probablemente tengan premutación o MC. **Métodos:** Estudio: Transversal, descriptivo. Población: Familias de Ricaurte con resultado de TP-PCR y/o Southern Blot para SXF en rangos de premutación o MC. Base de datos tabulada mediante interrogatorio sistemático según metodología de Poletta y cols. Análisis gráfico mediante software Progeny 9: Clinical. Prueba TP-PCR CGG Linker y confirmación de premutación, MC y casos especiales con Southern Blot para *FMRI*. **Resultados:** Heredograma en versión gráfica, incluyó 484 individuos, 43 con MC, 23 con premutación, en 8 generaciones. Se identificó un caso de expansión de tripletas en la herencia padre-hija, no reportado previamente. Se corrigieron 5 resultados repitiendo las pruebas moleculares, y se encontraron 5 casos de MC sin diagnóstico gracias al análisis genealógico. **Conclusión:** En trabajos de genética médica poblacional se deben construir heredogramas sistemáticos permitiendo análisis de patrones de herencia con los cuales se puede aumentar la precisión de pruebas e identificar nuevos portadores o afectados que no se incluyeron en el tamizaje inicial.

Palabras clave: Genealogía, patrones de herencia, paradoja de Sherman, Síndrome de X Frágil.

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

2. University of California. Davis, Estados Unidos.

Correspondencia: José Vicente Forero-Forero, jose.forero@correounivalle.edu.co

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Jenny Alexandra Pinto, jenny87_6@hotmail.com

Estudio de la diversidad y estructura genética de la población afrodescendiente de cuatro regiones del suroccidente colombiano

Luz Adriana García García¹, Guillermo Barreto¹

RESUMEN

Introducción: La población colombiana actual resulta de la contribución genética realizada desde finales del siglo XV, por europeos, negros africanos y nativos americanos. Estudios previos han mostrado la existencia de relaciones genéticas entre las poblaciones de Colombia, teniendo esto implicaciones en el grado de miscegenación de estas comunidades; sin embargo y a pesar del reconocimiento de este amplio proceso de mestizaje, no se tiene suficiente información para establecer la estructura y el grado de diversidad genética en cada región. **Objetivo:** Caracterizar la diversidad y estructura genética de la población afrodescendiente de cuatro regiones del Suroccidente Colombiano. **Métodos:** Extracción de ADN a partir de muestras de sangre (n=108), cuantificación, amplificación de microsatélites autosómicos usando el kit AmpF ℓ STR $\text{\textcircled{R}}$ Identifiler $\text{\textcircled{R}}$ Plus (Applied Biosystem), secuenciación de la región control del ADN mitocondrial (mtDNA) y análisis de las frecuencias alélicas y haplotípicas encontradas. **Resultados:** Con el análisis de los microsatélites autosómicos, se establecieron frecuencias alélicas y se calcularon parámetros importantes en el ámbito forense. Se encontró un F_{ST} de 0.00237 con $p > 0.05$, indicando esto, que no se encuentran diferencias significativas entre las poblaciones. Con el análisis del mtDNA, se encontraron 73 haplotipos diferentes entre las cuatro poblaciones estudiadas pertenecientes a los haplogrupos L, A, C, D y B, con un 76.85% perteneciente al L característico de África. El AMOVA mostró estructuración genética con un F_{ST} bajo (0.03179) pero significativo ($p < 0.05$). **Conclusión:** Se pudo establecer la estructura genética de cuatro poblaciones afrocolombianas confirmando el grado de mezcla presente en la población colombiana.

Palabras clave: STR, mtDNA, afrodescendiente, Suroccidente Colombiano, diversidad genética, estructura genética, haplogrupos mitocondriales.

Diversidad genética de grupos amerindios del centro y sur-occidente colombiano mediante el uso de marcadores ligados al cromosoma “y”

Fabián Andrés Franco¹, Delly Brigitte Tosse¹, Guillermo Barreto¹

RESUMEN

Los indígenas colombianos están distribuidos en aproximadamente 85 etnias. Es desconocida la estructura y diversidad genética de la mayoría de comunidades indígenas del Centro y suroccidente colombiano. Comprender las relaciones genéticas existentes entre estas comunidades es importante para inferir las relaciones filogenéticas dadas entre ellas. A objeto de evidenciar estos patrones de diversidad, en el presente estudio se evaluó la diversidad patrilineal en muestras de las etnias Nasa, Coyaima, Pijao, Pastos, Awakuaiker y Emberá duma, a través del sistema Y-filer con 17 Y-STRs y un juego de Y-SNPs que incluyen pruebas para detectar el haplogrupo C, Q, Q1a2a1a1-M3 y cuatro de los subhaplogrupos de este último en el cromosoma Y. Los resultados se analizaron junto con los haplotipos antes reportados para las etnias colombianas Coconuco, Guambiano, Emberá chamí y Yanaconas, a los cuales se les conocía su haplogrupo, y posteriormente con otros estudios en Suramérica, además, se contrastaron los resultados con los de haplogrupos mitocondriales en estas mismas poblaciones, realizados anteriormente por el grupo de Genética Molecular Humana en la Universidad del Valle. Estos análisis revelaron una posible influencia de la orografía colombiana en el flujo génico indígena y aportó pruebas de un posible contacto Inca con los Pastos y a la confirmación de los Coyaima como posible grupo de la familia Caribe, datos importantes en posteriores inferencias del poblamiento de las Américas. Finalmente, se confirmó el sesgo de apareamiento entre cromosomas Y no amerindios con mitocondrias amerindias, excepto en los Emberá duma en donde se observa lo contrario.

Palabras clave: Cromosoma Y, Haplogrupo, QM3, Diversidad Genética Indígenas, Pastos, Awakuaiker, Emberá duma, Pijao, Coyaima, Nasa, Páez.

¹. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Luz Adriana García, adrianakids@gmail.com

¹. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Guillermo Barreto, guillermo.barreto@correounivalle.edu.co

Diversidad genética del cerdo en Sahagún, Córdoba, mediante marcadores microsatélites

Enrique Pardo¹, Teodora Cavadía¹

RESUMEN

Introducción: El cerdo doméstico (*Sus scrofa domestica*) es un mamífero cuadrúpedo artiodáctilo perteneciente al grupo Suinos, género *Sus* (Familia *Suidae*). Según parece, los primeros cerdos fueron introducidos al departamento de Córdoba alrededor de los años 1500-1550, durante la época de la conquista, procedente la raza española Lampiña o Pelada. La caracterización genética de las poblaciones, permite comprobar el estado de la diversidad genética, elemento concluyente en la determinación de estrategias de crianza y de programas genéticos de conservación. **Objetivo:** En el presente trabajo se estudió la caracterización genética de una población de cerdo doméstico (*Sus scrofa domestica*) en Sahagún, Córdoba (8° 57' 02" Norte y 75° 26' 44" Oeste), para identificar su situación genética. **Metodología:** Se estudiaron 51 muestras de la población. Se han empleado 20 microsatélites, cinco pertenecen a la lista de los recomendados por la FAO/ ISAG para estudios de biodiversidad porcina y los *loci* restantes representan la mayor parte del genoma porcino. **Resultados:** Con los análisis se pudo determinar que todos los microsatélites utilizados han resultado polimórficos y se han detectado, entre 3 (*S0385*) y 13 (*SW780*) alelos, con un número medio de alelos de 6,05 y un total de 121 alelos. La heterocigosidad media esperada ha sido 0,5219 y la observada 0,5581. Los valores del PIC oscilaron entre 0.2542 y 0.7021 para los *loci* *S0385* y *SW780* respectivamente. **Conclusión:** Los resultados obtenidos permiten concluir que es una población genéticamente estable.

Palabras clave: Variación genética, equilibrio Hardy-Weinberg, probabilidad de exclusión, *Sus scrofa domestica*, heterocigosidad.

Diversidad Genética y Estructura poblacional de *Rhodnius prolixus* (Hemíptera: Reduviidae) en Colombia mediante secuencias del gen mitocondrial citocromo B

Katherine Paola Luna Marín^{1,2}, Víctor Manuel Angulo¹,
Jorge Hernández Torres¹, Manuel Ruiz-García²

RESUMEN

Introducción: En Colombia y Venezuela, *Rhodnius prolixus* es el vector principal de *Trypanosoma cruzi*, agente causal de la enfermedad de Chagas, la cual representa un grave problema de salud pública en Latinoamérica. La caracterización genética de este vector es imprescindible en la comprensión de su evolución, distribución y límites de expansión y en el desarrollo de nuevas estrategias de control de la enfermedad. **Objetivos:** Caracterizar genéticamente las poblaciones de *R. prolixus* en términos de diversidad y estructura. **Metodología:** Se secuenció un fragmento del gen citocromo b en 120 individuos de tres regiones biogeográficas, hábitats domiciliado y silvestre. Se determinó los niveles de diversidad genética, estructura poblacional y posibles cambios demográficos durante la historia natural de la especie. **Resultados:** Las poblaciones de *R. prolixus* de Colombia y una zona fronteriza de Venezuela presentaron baja diversidad nucleotídica ($\pi=0.00178$), diversidad haplotípica media ($Hd=0.559$) y un grado de diferenciación genética moderado. Se encontró 18 haplotipos, el más común es el haplotipo 1 presente en todos los hábitats, su amplia distribución y gran frecuencia lo proponen como un haplotipo ancestral. Se presenta evidencia de expansión poblacional reciente (Aproximadamente 11.000 años), coincide con el final del Pleistoceno y comienzo del Holoceno. Las poblaciones domiciliadas y silvestres de Casanare se comportan como unidad panmictica. **Conclusión:** Estos hallazgos contribuyen al conocimiento de la arquitectura espacio- temporal de *R. prolixus* en sus rangos de distribución, además muestra un importante riesgo de transmisión con *T. cruzi* para las poblaciones humanas en algunas de las zonas endémicas de enfermedad de Chagas.

Palabras clave: *Rhodnius prolixus*, Enfermedad de Chagas, Diversidad genética, Estructura poblacional, Expansión de rango, Colombia.

1. Universidad de Córdoba. Montería, Colombia.

Correspondencia: Enrique Pardo, epardop@correo.unicordoba.edu.co

1. Universidad Industrial de Santander (UIS). Bucaramanga, Colombia.

2. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Katherine Paola Luna Marín, katluna23@yahoo.com

Efecto de diversos antioxidantes usados en criopreservación de semen de trucha arcoíris y carpa común sobre la motilidad espermática posdescongelación, duración y fertilidad

Pilar Rodríguez¹, Javier Hernández-Fernández¹

RESUMEN

Con el objetivo de analizar la motilidad espermática posdescongelación, duración y fertilidad de antioxidantes utilizados en criopreservación de semen de carpa común y trucha arco iris se realizó un meta-análisis. Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos Scopus, Science Direct y Elsevier. Las variables se re-evaluaron con el programa R Project v.3.2.3 mediante el paquete estadístico PlotsR v.1.5, utilizando el algoritmo VARSEDIG. Se obtuvieron 15 artículos de los cuales se usaron 5 para el análisis. Se priorizaron las variables utilizando el análisis de Monte-Carlo comparando los valores del diluyente estándar, del diluyente más el antioxidante y viceversa, utilizando las variables motilidad posdescongelación, duración y fertilidad. Se observó que las variables que tenían un p-valor menor a 0,05 fueron motilidad y duración. Se observaron valores significativamente más altos para la fertilidad y motilidad cuando se adicionaron los antioxidantes: i) cisteína 20 mM, 10 mM y 5 mM; ii) taurina 50 mM y iii) BHT 0.01 mM. La adición de los antioxidantes produce mayor motilidad espermática posdescongelación y mayor duración. Adicionalmente, tienen una mayor probabilidad de mejorar la tasa de motilidad espermática posdescongelación, la duración y la tasa de fertilidad que el diluyente por sí solo. Se observó que los antioxidantes taurina (75, 100 mM), vitamina E (2 mmol/l), ácido ascórbico (0,5 mmol/l), glutatión oxidado (1,5 mM/L), catalasa (250 U/l), β-caroteno (0,5 mM/L), peróxidasa (250 U/l), carnitina (0,05 mM/l), glutatión reducido (1,5 mM/L), SOD (250 U/l), ácido úrico (0,25 mM/l), metionina (1,5 mM/L), propóleo (0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1 mg/ml), BTH (0.0001, 0.001, 0.1 y 1 mM) y cisteína (2,5 mM), no mejoraron el efecto del diluyente. Se concluye que los aminoácidos cisteína y taurina son eficientes en la criopreservación de semen de carpa común y trucha arcoíris, respectivamente. La cisteína es el antioxidante más eficaz, debido a que aumenta la producción del glutatión, tanto intracelular como extracelularmente, previniendo la pérdida de la motilidad espermática debida a la formación de iones peróxido durante la criopreservación.

Palabras clave: Trucha arcoíris, carpa común, criopreservación, esperma, motilidad, fertilidad.

Experiencia de tratamiento exitoso en galactosemia clásica: serie de casos

Ana Isabel Sánchez¹, Johana Acosta Guío²

RESUMEN

Introducción: La galactosemia clásica es un error innato del metabolismo de los carbohidratos con herencia autosómica recesiva en el que existe deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa codificada por gen GALT. Usualmente la actividad enzimática está ausente o apenas detectable. Manifestaciones clínicas incluyen síntomas gastrointestinales, falla en crecimiento pondoestatural, retraso del neurodesarrollo, daño hepático, neurológico y cataratas. **Reporte de caso:** Se reportan dos casos no relacionados de pacientes con diagnóstico bioquímico y confirmación molecular de galactosemia clásica. Ambos pacientes son hijos de padres sanos no consanguíneos, nacidos a término con peso y talla adecuados para edad gestacional. En Paciente1 se identificaron en etapa neonatal síntomas gastrointestinales persistentes. A los 23 meses, actividad enzimática de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa disminuida. Secuenciación gen GALT reportó mutación en exon 5 c.404C>T (p.Ser135Leu) y en exon 6 c.563A>G (p.Gln188Arg). En Paciente2 se identificó catarata bilateral a los 4 meses, retraso del neurodesarrollo, falla hepática y en el medro. Actividad enzimática ausente y estudio molecular gen GALT reportó mutación en exon 2 c.86A>G (p.His29Arg) y en exón 8 c.697G>T (p.Val233Phe). Ambos pacientes son heterocigotos compuestos. **Discusión y conclusión:** Se sospechó la patología por los hallazgos clínicos. Actualmente pacientes tienen neurodesarrollo normal y adecuada ganancia pondoestatural. A pesar del manejo exitoso el diagnóstico fue tardío, llevando a los pacientes a graves manifestaciones clínicas. Se resalta una vez más la importancia del tamizaje neonatal para esta enfermedad que permitiría un tratamiento mas oportuno evitando así secuelas neurológicas.

Palabras clave: Galactosemia clásica, Deficiencia de Galactosa-1-Fosfato Uridiltransferasa, diagnóstico temprano.

1. Universidad Jorge Tadeo Lozano. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Javier Hernández Fernández, javier.hernandez@utadeo.edu.co

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

2. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Ana Isabel Sánchez, sa-ana@javeriana.edu.co

Deficiencia de Acil-Coa deshidrogenasa de cadena corta: reporte de un nuevo caso en Colombia

Jose María Satizabal Soto^{1,2}, Lina Johanna Moreno Giraldo²,
Cristian Herrera Mafla²

RESUMEN

Introducción: La deficiencia de Acil-CoenzimaA deshidrogenasa de cadena corta es un trastorno congénito de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos que se hereda de manera autosómica recesiva y se caracteriza por acumulación de subproductos del Butiril-CoenzimaA reductasa en sangre, orina y tejidos. Los hallazgos más destacados son retraso del desarrollo, hipotonía, epilepsia, trastornos del comportamiento e hipoglicemia; así como, dismorfismo, dificultad para la alimentación y acidosis metabólica. **Objetivo:** Confirmar molecularmente mediante secuenciación del exoma completo paciente pediátrico con características clínicas sugestivas de enfermedad metabólica. **Métodos:** Paciente de 6 años sexo masculino quien desde los 2 años 3 meses de edad presenta regresión de los hitos del desarrollo, pérdida de las habilidades motrices y comunicativas con tendencia a comportamiento autista progresivo. Con estudios de neuroimagen y actividad eléctrica cerebral normales. Se realizó tamizaje metabólico en orina que reportó Positivo para Benedict con cromatografía de aminoácidos en sangre y orina normales motivo por el cual se decide realizar secuenciación de exoma completo. **Resultados:** Se encontró mutación del gen ACADS en Heterocigosis de G>A, variante clínica rs1799958, variante asociada a patología tanto en estado de homocigosis como de heterocigosis en estudios anteriores. **Conclusión:** La deficiencia de Acil-CoenzimaA deshidrogenasa de cadena corta altera el paso inicial de la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria de las células, por lo que el hallazgo de esta mutación es de importancia para el paciente en relación al diagnóstico, establecimiento de un tratamiento individualizado, seguimiento y pronóstico basados en la evolución del cuadro clínico.

Palabras Clave: Acilcoenzima A, Oxidación, Ácidos grasos, Mutación, Exoma.

Enfermedad del Almacenamiento de Glucógeno Tipo III en pacientes colombianos: caracterización clínica y molecular

Carolina Mantilla¹, Mónica Toro¹, María Elsy Sepúlveda^{1,2},
Margarita Insuasty¹, Diana di Filippo¹, Juan Álvaro López¹,
Carolina Baquero², María-Cristina Navas¹, Andrés Augusto Arias¹

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad del Almacenamiento de Glucógeno Tipo III (EAG-III) es un desorden autosómico recesivo caracterizado por mutaciones en el gen *AGL* que causan una deficiencia en la enzima desramificante de glucógeno. Se caracteriza por hipoglucemia, hepatomegalia y miopatías progresivas. El análisis molecular del gen *AGL* indica que existen diferentes mutaciones dependiendo de la población estudiada. En la actualidad no existen reportes que describan mutaciones en *AGL* en pacientes colombianos con EAG-III. **Objetivo:** Describir las características clínicas y moleculares de diez pacientes colombianos con EAG-III. **Métodos:** Se analizaron diez pacientes pediátricos colombianos con EAG-III. Para el estudio genético se secuenciaron las regiones codificantes e intrónicas circundantes de *AGL* utilizando el método de Sanger. **Resultados:** Todos los pacientes tenían el fenotipo clásico de EAG-III. El estudio de *AGL* reveló la presencia de la mutación p.Arg910X en dos pacientes. Un paciente presentó la mutación p.Glu1072AspfsX36, y un caso fue heterocigoto compuesto con las mutaciones p.Arg910X y p.Glu1072AspfsX36. En tres pacientes se detectó la delección de los exones 4, 5 y 6 de *AGL*. Los estudios *in silico* predicen que estos defectos son patogénicos. En tres de los 10 pacientes no se encontraron mutaciones en las regiones amplificadas. **Conclusión:** Se encontraron mutaciones y delecciones que explican el fenotipo clínico de 8 pacientes. Este es el primer reporte donde se describe el fenotipo clínico y el espectro de mutaciones en el gen *AGL* de pacientes colombianos con EAG-III. Lo anterior es importante ya que permite ofrecer un apropiado pronóstico y consejería genética al paciente y familiares.

Palabras clave: Glucógeno, glucogenosis, diagnóstico molecular.

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

2. Universidad Santiago de Cali. Cali, Colombia.

Correspondencia: José María Satizabal Soto, jose.satizabal@correounivalle.edu.co

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Andrés Arias, aaugusto.arias@udea.edu.co

Panorama del diagnóstico de aminoacidopatías desde un Centro de referencia

Johana María Guevara¹, Olga Yaneth Echeverri¹,
Yudy Andrea Ardila², Ninna Fernanda Pulido²,
Luis Alejandro Barrera^{1,2}

RESUMEN

Introducción: Las aminoacidopatías son errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. Este grupo abarca patologías clínicamente heterogéneas cuyo diagnóstico bioquímico se basa en detectar cambios (aumento/disminución) en la concentración normal de los aminoácidos libres en fluidos biológicos, para lo cual la cuantificación por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es considerado el patrón de oro. En Colombia, el abordaje inicial de aminoacidopatías recaía en el uso de pruebas cualitativas y/o análisis de ácidos orgánicos en orina, ya que no se disponía de la capacidad técnica para realizar cuantificación, haciéndose necesaria su remisión al exterior, lo que resulta en demoras en el diagnóstico y por ende en el manejo de estas patologías, impactando directamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Desde hace cerca de 3 años el Instituto de Errores Innatos del Metabolismo (IEIM) de la Pontificia Universidad Javeriana cuenta con un HPLC, lo que permite atender de manera oportuna la necesidad diagnóstica y de seguimiento terapéutico de estas patologías (reporte de urgencia en menos de 12 hrs). **Metodología:** Análisis retrospectivo del diagnóstico bioquímico de aminoacidopatías durante los últimos 10 años en el IEIM. **Resultados:** Hemos diagnosticado alrededor de 30 pacientes, siendo la hiperglicemia no cetósica (40%), la entidad más frecuente. El 45% de los diagnósticos han sido realizados a partir de la entrada en funcionamiento del HPLC en nuestro laboratorio. Adicionalmente se encuentran en seguimiento 5 pacientes. **Conclusión:** El aumento del número de diagnósticos realizados a partir de la entrada en funcionamiento del HPLC pone de manifiesto la importancia de disponer en Colombia de las capacidades técnicas para el abordaje bioquímico de estas patologías.

Palabras clave: Aminoacidopatías, Cromatografía líquida de alta resolución, HPLC.

Asociación del gen *ITGAM* con desarrollo de cardiomiopatía chagásica crónica en población Santandereana

Erika Badillo Triana¹, Angela Torres¹, Fabio Castellanos²,
Jonathan Ballesteros¹, Luis Eduardo Echeverría³,
Clara Isabel González Rugeles¹

RESUMEN

Introducción: La patogénesis de la cardiomiopatía chagásica crónica generada por infección con *Trypanosoma cruzi*, no está totalmente definida. Entre 10-30% de personas infectadas desarrolla cardiomiopatía, evidenciando el papel del componente genético. Por ello, se estudian polimorfismos de nucleótido simple como posibles marcadores de susceptibilidad o resistencia. En estudio previo, el gen *ITGAM* (cadena alfa de la integrina M) mostró expresión diferencial entre individuos con y sin cardiomiopatía. *ITGAM* participa en quimiotaxis, actividad fundamental en la inflamación crónica propia de la cardiomiopatía chagásica. **Objetivo:** Establecer asociación de los polimorfismos rs9888879, rs889551, rs1143679 y rs7206295 del gen *ITGAM* con desarrollo y severidad de cardiomiopatía chagásica. **Métodos:** Estudio de casos y controles con 685 individuos seropositivos a antígenos de *Trypanosoma cruzi* de zonas endémicas de Santander, clasificados como pacientes con cardiomiopatía y asintomáticos (377 casos y 308 controles). La genotipificación se realizó por reacción en cadena de polimerasa en tiempo real utilizando sondas Taqman. El control de calidad de datos genómicos, regresión logística y test de permutaciones para corregir el valor p se realizaron con el software PLINK. **Resultados:** El alelo A del rs1143679 se asoció con susceptibilidad de desarrollar cardiomiopatía chagásica ($p = 0.0005$; OR=1,7; 95% IC 1,3–2,2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con los otros polimorfismos, ni con severidad. **Conclusión:** El alelo A del rs1143679 del gen *ITGAM* es un marcador de riesgo para progresión a cardiomiopatía chagásica, resultado acorde con su papel en inflamación crónica y la asociación con cardiomiopatía dilatada.

Palabras clave: Polimorfismos, *ITGAM*, Cardiomiopatía chagásica crónica.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

2. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Johana Guevara, johana.guevara@javeriana.edu.co

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

2. Secretaría de Salud Municipal. Mogotes, Colombia.

3. Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca, Colombia.

Correspondencia: Erika Badillo Triana, erikabadillo_533@hotmail.com

Asociación de polimorfismos de un solo nucleótido de *AKT1* con el desarrollo de cardiomiopatía chagásica crónica

Luz Marina Porras Monroy¹, Angela Torres¹, Fabio Castellanos²,
Jonathan Ballesteros¹, Luis Eduardo Echeverría³,
Clara Isabel González Rugeles¹

RESUMEN

Introducción: La Cardiomiopatía Chagásica Crónica se desarrolla en alrededor de 10-30% de individuos infectados con *Trypanosoma cruzi*. Esto podría estar relacionado con características genéticas individuales. En estudios previos del grupo GIEM se encontró expresión diferencial de Akt1 entre pacientes con cardiomiopatía y asintomáticos. Su participación en múltiples vías celulares la ha implicado con diferentes patologías y por ello sus variantes genéticas han sido estudiadas como biomarcadores de susceptibilidad o resistencia al desarrollo de las mismas. **Objetivo:** Establecer asociación de los polimorfismos rs1130214 y rs1130233 del gen *AKT1* con el desarrollo de cardiomiopatía chagásica y su severidad. **Métodos:** Estudio de casos y controles en 679 individuos seropositivos a antígenos de *Trypanosoma cruzi* de zonas endémicas de Santander, de los cuales 371 presentan cardiomiopatía (casos) y 308 son asintomáticos (controles). La genotipificación se realizó por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real utilizando sondas Taqman. El control de calidad de los datos genómicos, la regresión logística y el test de permutaciones para corregir el valor *p* se realizaron con el software PLINK. **Resultados:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias alélicas o genotípicas de las dos variantes analizadas, asociadas a desarrollo de cardiomiopatía, ni a severidad. **Conclusión:** Los polimorfismos rs1130214 y rs1130233 del gen *AKT1* no se asocian con cardiomiopatía chagásica, pero dada la relevancia de esta proteína y su papel en la activación de linfocitos T, regulación de ciclo celular, apoptosis y migración se estudiarán otras variantes genéticas en la búsqueda de asociación.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, Polimorfismos, Gen *AKT1*, Cardiomiopatía chagásica.

Resultados del seguimiento a pacientes con anomalías congénitas y sospecha de infección por virus Zika en la Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital de San José, durante el primer semestre del año 2016

Michael Vallejo¹, Lilian Torres-Tobar¹, Gualberto Hernández¹

RESUMEN

Introducción: Desde el año 2015 se dispararon las alarmas en el mundo sobre el inicio de una pandemia de fiebre producida por el virus Zika, el cual se ha evidenciado que alberga un potencial teratogénico para malformaciones congénitas. Por esta razón el Hospital de San José, realiza la primera descripción en serie de casos de pacientes recién nacidos que presentaron algún tipo de alteración descrita asociada al virus Zika. **Objetivo:** Caracterizar la población de recién nacidos atendidos en el Hospital de San José que presentaron anomalías congénitas con factor de riesgo de exposición al virus Zika. **Métodos:** Estudio descriptivo de serie de casos del total de pacientes atendidos que cumplieron los criterios de inclusión para malformación congénita con antecedente de exposición al virus Zika. **Resultados:** Descripción de las variables: Malformaciones, cariotipo, Zika, STORCH, imágenes y valoraciones clínicas, en 11 casos atendidos. **Conclusiones:** No se evidenció presencia de Zika en ninguno de los pacientes.

Palabras clave: Zika, microcefalia, teratogénico, sindrómico, epidemia, STORCH, congénito.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

2. Secretaría de Salud Municipal. Mogotes, Colombia.

3. Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca, Colombia.

Correspondencia: Luz Marina Porras Monroy, luzmarinaporras@gmail.com

1. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Michael Vallejo, mvallejo@hospitaldesanjose.org.co.

Análisis paramétrico de un modelo matemático de infección por VIH-1 a células T CD4⁺ en combinación con terapia antirretroviral para Colombia

Marcela Orjuela-Rodríguez¹, Julio C Sánchez-Rendón¹,
David L Ocampo¹

RESUMEN

Introducción: Entre los años 1985 y 2012 se reportaron un total de 95.187 casos de infección por VIH en Colombia. Pese a la implementación de terapias antirretrovirales anualmente se presentan 6.150 nuevas infecciones, con una población de enfermos crónicos que asciende a 75.950 en 2015, presentándose una tendencia exponencial en su propagación. Este trabajo tiene como objetivo el análisis de influencia paramétrica de un modelo matemático de infección de células T-CD4⁺ por VIH-1 aplicado a condiciones estándar, siendo posible aproximarse a condiciones que teóricamente conlleven a una mejor respuesta frente al tratamiento antirretroviral. **Metodología:** Se realizó la simulación computacional del modelo matemático con MATLAB®, generándose curvas de análisis bidimensional con tiempo implícito, correspondientes a las variaciones en los parámetros del modelo estudiado, obteniéndose como resultado representaciones de estabilidad de tipo centro, foco, espiral, y nodo estable. **Resultados:** Se logra la simulación del ciclo viral completo desde el momento de infección hasta la estabilidad de la enfermedad producto de la naturaleza genética del virus, implícita en los parámetros del modelo, reflejada en la concentración oscilante de viriones y células CD4⁺, siendo posible la determinación de las condiciones teóricas en las cuales se espera mejor respuesta del tratamiento antirretroviral. **Conclusión:** El modelo describe satisfactoriamente el ciclo infeccioso demostrándose matemáticamente la capacidad crónica de la enfermedad producto de la complejidad genética del virus, incluyéndose rápida colonización, afección del sistema inmune, y estabilidad de la enfermedad de un periodo de aproximadamente 3 meses, conservando dicha estabilidad hasta la generación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA.

Palabras clave: Estabilidad, Genética aplicada, Modelo matemático; Terapia antirretroviral; Transmisión célula a célula; VIH-1.

Trombosis Venosa Cerebral asociada a mutación G20210A en el gen que codifica para Protrombina: Reporte de caso en una mujer colombiana

Juan S Peinado-Acevedo¹, Estephania Chacón-Valenzuela¹,
María C Serrano-Sepúlveda¹, Daniela Niño¹,
Daniel A Vega-Montañez², Norma Serrano-Díaz^{1,3}

RESUMEN

Introducción: La mutación G20210A en el gen que codifica para la Protrombina es un factor de riesgo no convencional para el desarrollo de Trombosis Venosa Cerebral, patología que representa el 0.5-1% de los accidentes cerebrovasculares, con incidencia de 1.32/100.000 personas/año. **Objetivo:** Reporte de caso, en una mujer mestiza con diagnóstico de Trombosis Venosa Cerebral extensa, a quien se le realizó estudio genético para trombofilias. **Métodos:** Mujer de 52 años, en terapia de reemplazo hormonal por hemorragia uterina anormal. Ingresa a urgencias por presentar súbitamente pérdida progresiva de la fuerza en las cuatro extremidades de distal a proximal, dificultad para la marcha y somnolencia. Tomografía computada simple cerebral, sin hallazgos relevantes. Venografía por resonancia magnética cerebral, revela trombosis aguda de senos venosos superficiales y profundos, infarto talámico derecho y múltiples infartos lacunares agudos en la corona radiada de ambos lóbulos frontales, parietales y la sustancia blanca periventricular adyacente a los cuernos occipitales. Se inicia anticoagulación con heparina de bajo peso molecular, con adecuada mejoría neurológica. **Resultados:** En el estudio genético para trombofilias, se evidencia mutación G20210A en estado heterocigoto (1 copia), en el gen que codifica para la Protrombina. **Conclusión:** La Trombosis Venosa Cerebral es una condición rara comúnmente asociada con la presencia de trombofilia. La mutación G20210A en el gen de la Protrombina es una de las trombofilias más comunes asociada con trombosis venosa, incluyendo trombosis venosa cerebral, por lo tanto se sugiere como estudio complementario en pacientes con esta patología.

Palabras clave: Mutación G20210A, Protrombina, Trombofilia, Trombosis Venosa Cerebral.

1. Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

Correspondencia: Marcela Orjuela-Rodríguez, marcela.1711322598@ucaldas.edu.co

1. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia.

2. Hospital Central de la Policía. Bogotá, Colombia.

3. Hospital Internacional de Colombia. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Juan S Peinado-Acevedo, jpeinado@unab.edu.co

Perfil de expresión génica de válvulas aórticas humanas calcificadas y normales medido mediante secuenciación del ARN

Sandra Guauque-Olarte^{1,2}, Arnaud Droit²,
Joël Tremblay-Marchand², Nathalie Gaudreault²,
Dimitris Kalavrouziotis², Francois Dagenais²,
Jonathan G Seidman³, Simon C Body³, Philippe Pibarot²,
Patrick Mathieu², Yohan Bossé²

RESUMEN

Introducción: Los mecanismos moleculares de la estenosis de la válvula aórtica (EA) en individuos con una válvula anormal bicúspide no se conocen completamente. **Objetivo:** Identificar genes diferencialmente expresados entre válvulas calcificadas bicúspides (VABc) y tricúspides (VATc) y válvulas tricúspides normales (VATn) mediante secuenciación del ARN. **Métodos:** Diez VABc y nueve VATc fueron extraídas de hombres con cirugía de reemplazo valvular. Ocho VATn (controles) se extrajeron de hombres con trasplante de corazón. Los niveles de ARNm, secuenciado con el sistema HiSeq2000 (Illumina), se compararon entre los grupos de válvulas. El análisis de vías biológicas se realizó con Ingenuity Pathway Analysis (IPA-QIAGEN). **Resultados:** Entre VABc y VATc dos genes fueron sobre-expresados y ninguno redujo su expresión. Entre VABc y VATn, 462 genes fueron sobre-expresados y 282 menos expresados. Entre VATn y VATc, 329 genes fueron sobre-expresados y 170 redujeron su expresión. La mayoría (84%) de genes desregulados entre VATc y VATn son compartidos con la comparación VABc vs. VATn. Las vías biológicas alteradas contienen un mayor número de genes con una expresión perturbada en VABc. **Conclusión:** El perfil de expresión de las VABc y las VATc es similar sugiriendo alteraciones moleculares comunes para la EA en pacientes con válvulas bicúspides o tricúspides. Existe un número mayor de genes y vías biológicas alterados en las VABc. Este trabajo contribuye al entendimiento de las bases moleculares de la EA y la identificación de nuevos blancos terapéuticos necesarios para prevenir o modular esta enfermedad actualmente sin tratamiento farmacoterapéutico.

Palabras clave: Estenosis de la válvula aórtica; transcriptómica; válvula aorta bicúspide; válvula aorta tricúspide; RNA-Seq; bioinformática; genética humana.

Polimorfismos del gen: Enzima Convertidora de Angiotensina en pacientes hipertensos de Yacuanquer-Nariño

Nicolás Cabrera García¹, Ronald Hernández Hernández¹,
Ana Legarda Solarte¹, Fernando Mamián Carvajal¹,
Carol Yovanna Rosero Galindo¹

RESUMEN

Introducción: En Nariño, la Hipertensión Arterial fue la primera causa de morbilidad en el 2015 y se define como una elevación crónica de la presión arterial que se manifiesta en cifras de tensión mayores o iguales a 140 mm-Hg y/o una presión diastólica mayor o igual a 90 mm-Hg. **Objetivo:** Determinar la presencia de polimorfismos genéticos de la Enzima Convertidora de Angiotensina, asociados a factores clínicos de hipertensión arterial en población de tercera edad en Yacuanquer-Nariño. **Métodos:** Estudio cuantitativo en población hipertensa utilizando sangre total almacenada en tarjetas FTA® y reacción en cadena de la polimerasa para el análisis de polimorfismos. Los factores de riesgo se identificaron usando un instrumento estructurado. Se revisó la información clínica, patológica y evolución de los pacientes con previa firma de consentimiento informado. **Resultados:** Se observaron dos alelos de inserción (I) y delección (D) en pacientes hipertensos con frecuencias de 0,73 y 0,27 respectivamente. El genotipo homocigoto para inserción fue el más frecuente en el grupo de pacientes normotensos y pre-hipertensos, mientras que el homocigoto para delección fue el menos frecuente (12,5%); el genotipo heterocigoto presentó valores promedio más altos en hombres y mujeres (29,16%). La hipertensión fue prevalente en mujeres (65,9%); el 56.1% de los pacientes presentaron niveles normales de colesterol total y el 7.31% Diabetes Mellitus. **Conclusiones:** En Yacuanquer las mujeres tienen mayor prevalencia a sufrir la enfermedad, observando un mayor porcentaje de aparición del genotipo homocigoto Inserción/Inserción contrario a lo reportado en estos pacientes.

Palabras clave: Hipertensión, factor de riesgo genético, colesterol.

1. Universidad Cooperativa de Colombia. Pasto, Colombia.

2. Laval University. Quebec, Canadá.

3. Harvard Medical School. Boston, USA.

Correspondencia: Sandra Guauque-Olarte, sandra.guauque@campusucc.edu.co

1. Universidad Cooperativa de Colombia. San Juan de Pasto, Colombia.

Correspondencia: Carol Yovanna Rosero Galindo, carol.roserog@campusucc.edu.co

Interacciones entre los genes BDNF, COMT, CBR1 y CCK asociadas al Trastorno de Estrés Postraumático

Mariana Duque-Quintero¹, Juliana Martínez Garro²,
Yolanda Torres de Galvis², Pablo Andrés Guzmán²,
Gloria María Sierra-Hincapié²

RESUMEN

Introducción: Polimorfismos de un solo nucleótido en BDNF, COMT, CBR1 y CCK, asociados a una disminución en la capacidad de extinguir el miedo bajo un paradigma de aprendizaje condicionado, podrían explicar la heredabilidad del trastorno de estrés postraumático y de sus síntomas de re-experimentación. **Objetivo:** Evaluar la asociación unilocus y multilocus de BDNF, COMT, CBR1 y CCK, con el trastorno de estrés postraumático y sus síntomas de re-experimentación. **Métodos:** 159 habitantes de Itagüí, seleccionados por haber vivido un evento traumático según el criterio diagnóstico A del DSM-IV, fueron genotipificados. Quienes presentaron como mínimo síntomas de re-experimentación, fueron divididos en casos de estrés postraumático (n=38) y casos con diagnóstico parcial (n=30). Los controles (n=91) son quienes no presentaron síntomas. Se corrieron pruebas de asociación unilocus y multilocus por regresión logística. Se estudiaron los diplotipos existentes como factores de riesgo con pruebas de Fisher. **Resultados:** No se encontraron asociaciones unilocus. Los análisis multilocus arrojaron que los genes BDNF-CBR1 y COMT-CCK interactúan y que los diplotipos AG-AA (OR=13.52, p<0.05) y TC-AA (OR=13.70, p<0.05) respectivamente, están asociados al trastorno. COMT y CBR1 mostraron interactuar en los casos parciales, pero ningún diplotipo de esta interacción se encontró asociado. **Conclusión:** Haber encontrado asociaciones multilocus, es indicativo de que varios polimorfismos actúan de forma conjunta para modular el riesgo genético a padecer el trastorno. Se hace necesario estudiar estas interacciones a nivel bioquímico, para establecer un modelo explicativo de cómo afectan el procesamiento del miedo en la enfermedad.

Palabras clave: re-experimentación, extinción del miedo, multilocus, diplotipos.

Paciente con desorden del movimiento sin epilepsia secundario a mutación DE NOVO en GNAO1

Sandra Catalina Mesa¹, Ana Carolina Sierra¹, Feliza Restrepo¹,
Ana Marverin Correa¹, Susana Molina¹, Sandra Alzate¹,
Paula Cañaverall¹, María Elsy Sepúlveda-Hincapié¹,
Catalina Ortiz-Piedrahita¹, Beatriz Aristizábal¹,
Carolina Baquero-Montoya¹

RESUMEN

Introducción: Las proteínas G heterotriméricas están compuestas por subunidades α , β y γ , las cuales son transductoras del receptor-transmembrana-siete-hélices a efectores intracelulares. La subunidad $G\alpha_o$, codificada por *GNAO1*, abunda en el tejido cerebral, sugiriendo un papel importante en el funcionamiento del cerebro. Los estudios en modelos murinos deficientes de $G\alpha_o$ demuestran múltiples anomalías neurológicas, incluyendo temblor, convulsiones, graves alteraciones motoras y anomalías del comportamiento. En humanos las mutaciones en *GNAO1* han sido identificadas en pacientes con encefalopatía epileptiforme, discapacidad intelectual y desordenes del movimiento. Actualmente esta condición esta definida como Encefalopatía Epileptiforme 17. **Objetivo:** Describir una paciente con Encefalopatía Epileptiforme 17 con compromiso neurológico grave debido a una mutación *missense de novo* en el gen *GNAO1*. **Métodos:** Paciente de 8 años, quien desde los primeros meses de vida presenta retraso psicomotor acompañado de rasgos autistas; posteriormente con mioclonías, parálisis de la mirada vertical, parálisis bulbar, marcha atáxica con dismetría y postura distónica en las manos. Mediante espectroscopia de masa en tándem se analizaron aminoácidos en líquido cefalo-raquídeo, plasma y orina, acilcarnitinas y ácidos orgánicos. A nivel molecular se realizó secuenciación completa del exoma. **Resultados:** Los estudios metabólicos descartaron la presencia de enfermedades del metabolismo intermediario, incluyendo deficiencia de tetrahidrobiopterina. La secuenciación completa en trio del exoma demostró una mutación en heterocigosis, c.1374 A>G; p.Lys46Arg en *GNAO1*. **Conclusión:** Pacientes con mutaciones en *GNAO1* pueden debutar como encefalopatía epileptiforme grave neonatal o desorden del movimiento progresivo en ausencia de epilepsia; cuadros clínicos similares al de enfermedades del metabolismo intermediario. Adicionalmente signos como parálisis de la mirada, convierten a la Encefalopatía Epileptiforme 17 en diagnóstico diferencial de enfermedades de depósito lisosomal como enfermedad de Gaucher neuropático o enfermedad de Niemann Pick-C.

Palabras clave: *GNAO1*, secuenciación completa del exoma, desorden del movimiento, epilepsia.

1. Universidad CES. Medellín, Colombia.

2. Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Mariana Duque-Quintero, maduqueq@uces.edu.co

1. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Sandra Catalina Mesa, catalinamesarestrepo@hotmail.com

Paciente con déficit de transcobalamina y hallazgos bioquímicos atípicos

Catalina Ortiz-Piedrahita¹, Sandra Catalina Mesa¹,
Susana Molina¹, Ana Carolina Sierra¹, Feliza Restrepo¹,
Ana Marverin Correa¹, Sandra Alzate¹, Paula Cañaveral¹,
María Elsy Sepúlveda-Hincapié¹, Beatriz Aristizábal¹,
Carolina Baquero-Montoya¹

RESUMEN

Introducción: La deficiencia de Transcobalamina es un desorden recesivo secundario a una alteración en la endocitosis celular de cobalamina. Clínicamente se manifiesta por retraso psicomotor, diarrea, palidez, pancitopenia y agamaglobulinemia. A nivel bioquímico el diagnóstico se sospecha por aumento en los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico con valores normales de cobalamina. Su confirmación se hace mediante el análisis enzimático en fibroblastos o por el estudio molecular del gen TCN2. **Objetivo:** Describir un paciente con Deficiencia de Transcobalamina secundario a mutación nonsense en homocigosis en el gen TCN2 con hallazgos bioquímicos atípicos. **Metología:** Paciente de 1 año de vida, quien desde temprana edad presenta retraso psicomotor acompañado de irritabilidad, acidosis metabólica y pancitopenia. Mediante espectroscopia de masa en tándem se analizaron aminoácidos en plasma, acilcarnitinas y ácidos orgánicos. De igual forma se determinaron niveles séricos de ácido fólico y vitamina B12. A nivel molecular se realizó secuenciación completa del exoma. **Resultados:** El perfil de acilcarnitinas mostró aumento en los niveles de C2 con ácidos orgánicos urinarios y aminoácidos séricos normales. Los niveles de ácido fólico y vitamina B12 fueron normales. La secuenciación en trio del exoma demostró una mutación nonsense en homocigosis en TCN2. **Conclusión:** La deficiencia de Transcobalamina es una condición rara, que tratada desde edad temprana presenta una evolución favorable. Por lo tanto, ante un paciente con hallazgos clínicos sugestivos de un defecto en la vía de la remetilación de la vitamina B12, aun en ausencia de alteraciones bioquímicas clásicas, se debe de hacer seguimiento estricto para valorar la presencia de este desorden.

Palabras clave: TCN2, secuenciación completa del exoma, anemia, diarrea, irritabilidad.

Avances en el diagnóstico genético de autismo en Colombia

Diana L Núñez¹, Camilo Ospina¹, Francisco Paredes¹,
Yvonne Gomez², María Claudia Lattig¹

RESUMEN

El trastorno del espectro autista (TEA) es un grupo heterogéneo de desórdenes del neurodesarrollo, que se caracterizan por conductas repetitivas/restringidas y problemas en la comunicación e interacción social. Aunque la etiología del TEA no es muy conocida, estudios en gemelos han demostrado que este desorden tiene un fuerte componente genético, incluyendo genes y regiones cromosómicas comunes a diversos desórdenes neuropsiquiátricos. De hecho, el consorcio de Autismo recomienda el estudio genético del TEA con microarreglos como el SNP 6.0 de Affymetrix ya que además de detectar la variación en el número de copias (CNVs) del genoma con una mayor densidad y de manera alelo-específica, permite evaluar subestructura poblacional para brindar mayor robustez a los resultados obtenidos. En nuestro estudio preliminar, nosotros trabajamos 4 controles sanos y 14 pacientes diagnosticados con TEA, bajo la aplicación de las pruebas ADOS y ADIR acompañado de una evaluación clínica completa que nos permitiera asegurar un diagnóstico acertado. Las muestras de ADN fueron enviadas a Macrogen, Inc (Seoul, Korea) para ser analizadas por SNP 6.0 array (Affymetrix). Siguiendo las recomendaciones internacionales, los datos crudos fueron analizados mediante dos programas diferentes (PennCNV y Chromosome Analysis Suite (ChAS) 3.1 de Affymetrix) para seleccionar CNVs recurrentes asociados con TEA. Aunque nuestro modesto tamaño de muestra no tiene poder estadístico para establecer una asociación entre CNVs y Autismo, nosotros encontramos unos CNVs previamente asociados a este desorden en un 71.4% de los pacientes. Con estos resultados podemos valorar la importancia de continuar con el estudio genético del TEA en Colombia utilizando tecnología de punta.

Palabras clave: TEA, CNVs.

1. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Carolina Baquero, cbaquero@hptu.org.co

1. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

2. Liga Colombiana de Autismo. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Diana L Núñez, dl.nunez10@uniandes.edu.co

Evaluación de la asociación de HLA y Diabetes tipo 1 en 200 trios familiares antioqueños por medio de tagSNPs

Diana Clobeth Sarrazola¹, Alejandra Marcela Rodríguez¹,
Martín Toro², Alejandra Vélez³, Jorge García-Ramírez⁴,
Maria Victoria Lopera Cañaveral², Vital Balthazar González¹,
Juan Manuel Alfaro¹, Nicolás Pineda-Trujillo¹

RESUMEN

Introducción: La región de *HLA* ha sido fuertemente asociada con enfermedades autoinmunes, como la Diabetes Mellitus tipo 1, para la cual aporta aproximadamente el 50% del riesgo genético. **Objetivo:** Evaluar la asociación de *HLA* con Diabetes Mellitus tipo 1 en 200 familias antioqueñas. **Métodos:** Se contó con una muestra de 200 familias antioqueñas, con al menos un hijo afectado. Se estudiaron 13 SNPs mediante tetra-primer ARMS-PCR y RFLP-PCR. Doce SNPs estaban dentro de *HLA-I* y uno en *HLA-II*, los cuales habían sido reportados como tags para alelos HLA clásicos en población europea. Además, se tomaron los datos de 60 individuos de la población CLM del proyecto 1000genomas, quienes contaban con la información de los alelos clásicos y de los SNPs dentro de la región *HLA*. **Resultados:** En la población CLM, no se encontró fuerte desequilibrio de ligamiento entre los tagSNPs, previamente reportados, y los alelos clásicos evaluados; por tanto no fue posible determinar los alelos HLA clásicos en los pacientes estudiados. El estudio de asociación evidenció que esta región aporta tanto riesgo como protección para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 1. Los tagSNPs apropiados para la población antioqueña se determinaron usando los SNPs ubicados en la región *HLA* para la población CLM de 1000genomas. **Conclusión:** La región *HLA* influencia el riesgo genético de padecer T1D en nuestra población. Los patrones de desequilibrio de ligamiento en nuestra población son diferentes a los reportados para la población europea, por tanto los tagSNPs para los alelos clásicos HLA son propios para nuestra población.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 1, análisis de asociación, *HLA*, desequilibrio de ligamiento.

Búsqueda de variantes funcionales en el gen *CLCN2* en pacientes colombianos con epilepsia genética generalizada

Valeria Caro Torres¹, Diana Cornejo-Sanchez¹,
Dagoberto Cabrera¹, Jaime Carrizosa-Moog¹,
Christhian Gomez Castillo¹, Rodrigo Solarte¹,
Carlos Medina Malo², Laura Guido², Angélica Uscátegui²,
Suzanne Leal³, William Cornejo Ochoa¹, Nicolas Pineda-Trujillo¹

RESUMEN

Introducción: La epilepsia genética generalizada (EGG) es un grupo genéticamente heterogéneo. En su etiología participan tanto factores ambientales como genéticos. Entre los factores genéticos se incluyen mutaciones identificadas en el gen *CLCN2*. En nuestro medio no se sabe cuáles variantes del gen responden por la susceptibilidad para desarrollar este tipo de epilepsia. Nuestro propósito es identificar la(s) variantes funcionales en el gen *CLCN2* que confieran susceptibilidad/protección para desarrollar EGG en nuestra población. **Objetivo:** Describir la variabilidad genética del gen *CLCN2* en una muestra de pacientes colombianos con EGG y evaluar su asociación con la enfermedad en 200 casos y sus familias. **Métodos:** Reunir 200 casos con EGG y sus familias. Secuenciar los 24 exones del gen *CLCN2* en 60 niños con EGG. Los electroferogramas obtenidos se editarán usando el programa FinchTV. El efecto de las variantes identificadas se evaluará realizando la traducción de las secuencias que incluyen tales variantes y se alinearán con respecto a la secuencia consenso reportada en el “genome browser”. La calificación de los nuevos codones de posible o probablemente patogénicos, se determinará usando las aplicaciones SIFT y Polyphen2. Una vez se tenga esta valoración se obtendrán los genotipos para las variantes que resulten clasificadas como de interés, en todas las familias. Con esta información se realizará un análisis de asociación estadística usando pruebas estadísticas como FBAT o GDT. **Resultados preliminares:** Se han reunido 160 casos en 105 familias. Se ha completado la amplificación de los exones del gen *CLCN2* en 60 niños con la enfermedad.

Palabras clave: Epilepsia, gen *CLCN2*, asociación, variación genética.

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
2. IPS Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
3. Pontificia Universidad Bolivariana. Medellín, Colombia.
4. Instituto antioqueño de diabetes. Medellín, Colombia.
Correspondencia: Nicolás Pineda-Trujillo, nicolas.pineda@udea.edu.co

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
2. Liga Central Contra la Epilepsia- LICCE. Bogotá, Colombia.
3. Baylor College of Medicine. Houston, USA.
Correspondencia: Nicolas Pineda-Trujillo, nicolas.pineda@udea.edu.co

Búsqueda de variantes funcionales en los genes *EFHC1* y *GABRA1* en pacientes colombianos con epilepsia idiopática generalizada

Diana Cornejo-Sanchez¹, Valeria Caro-Torres¹,
Jaime Carrizosa-Moog¹, Christian Gomez- Castillo¹,
Dagoberto Cabrera-Hemer¹, Rodrigo Solarte-Mila¹,
Laura Guio², Angélica Uscátegui², Suzanne Leal³,
Carlos Medina Malo², William Cornejo Ochoa¹,
Nicolás Pineda-Trujillo¹

RESUMEN

Introducción: La epilepsia genética generalizada (EGG) es un desorden heterogéneo clínica y genéticamente. Presenta cinco síndromes principales: epilepsia de ausencias infantil (CAE) y juvenil (JAE), epilepsia mioclónica juvenil (JME), epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas (EGTCS) y epilepsia con convulsiones febriles plus (GEFS+). Aunque existen algunas formas mendelianas de la enfermedad, la mayoría de casos presentan una herencia compleja. **Objetivo:** Identificar variantes funcionales en los genes *EFHC1* y *GABRA1*, y evaluar su asociación a la susceptibilidad para desarrollar EGG en pacientes colombianos. **Métodos:** La muestra está conformada por 200 casos con distintos sub-síndromes (CAE, JAE, JME, EGTCS y GEFS+) y sus familias extendidas. Con el fin de identificar los bloques de haplotipos y tagSNPs en los genes de interés se seleccionaron 60 casos con historia familiar de epilepsia a quienes se les secuenciará la región codificante. Los tagSNPs serán seleccionados de acuerdo a su función usando métodos bioinformáticos (SIFT y polyphen2) y se genotificarán en la muestra completa. La prueba de asociación usará GDT o FBAT según aplique. Finalmente, la interacción entre estos genes será evaluada usando MDR. **Resultados:** Hasta el momento la muestra está conformada por 65 pacientes con CAE y JAE, 61 con JME, 7 con EGTCS y 27 con GEFS+. **Conclusión:** Este estudio describirá el riesgo aportado por cada uno de los dos genes a analizar así como la interacción de las variantes en estos genes. Del mismo modo se podrá concluir con certeza acerca del papel funcional de las variantes que presenten una asociación estadística.

Palabras clave: genética, epilepsia genética generalizada, tagSNPs, asociación basada en familias.

Caracterización clínica y genética de grupos familiares con enfermedad de Alzheimer y trastornos de movimiento con agregación familiar

Johanna Alexandra Tejada Moreno¹, Andres Villegas Lanau¹,
Lucia Madrigal Zapata¹, Ana Yulied Baena¹, Omer Campo Nieto¹,
Gabriel Bedoya Berrio¹

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer familiar presenta un patrón de herencia autosómico dominante. En esta patología se han identificado mutaciones causales altamente penetrantes en tres genes APP, PSEN1 y PSEN2, en los cromosomas 21, 14 y 1. En las ataxias autosómicas recesivas o dominantes, más de 60 loci han sido asociados y variantes causales como de susceptibilidad se han sido reportadas. En el temblor esencial, cuyo patrón de herencia se ajusta al autosómico dominante, se han asociado tres loci, ETM1 (3q13) ETM2 (2p25-p22) y ETM3 (6p23), sin embargo, ningún gen con mutaciones causales ha sido identificado. **Objetivo:** Determinar las características clínicas y genéticas de un grupo de familias con enfermedades neurodegenerativas con agregación familiar. **Métodos:** En las familias con Alzheimer familiar se evaluarán por medio de secuenciación directa los genes APP, PSEN1 y PSEN2. En las familias con ataxia, se secuenciarán las regiones codificantes del genoma mediante secuenciación de última generación. En las familias con temblor esencial, se evaluarán marcadores microsatélites en los loci candidatos y se estimará la presencia de ligamiento genético. **Resultados:** Este estudio busca identificar variantes en algunos de estos loci o genes candidatos que puedan explicar la fisiopatología de la enfermedad en el grupo de familias analizadas. Finalmente relacionar estas variantes con el cuadro clínico con el fin de orientar un diagnóstico y un tratamiento preciso teniendo en cuenta tanto factores clínicos y como genéticos.

Palabras clave: Alzheimer, ataxia, temblor, agregación familiar, variantes genéticas.

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2. Liga Central Contra la Epilepsia-LICCE. Bogotá, Colombia.

3. Baylor College of Medicine. Houston, USA.

Correspondencia: Nicolás Pineda Trujillo, nicolas.pineda@udea.edu.co

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Gabriel Bedoya Berrio, bedoya.g@gmail.com

Asociación de polimorfismos en los genes *DAOA*, *ANK3*, *ODZ4* y *NCAN* con Trastorno Afectivo Bipolar I

Rodrigo Sanchez¹, Mauricio Castaño², Leonardo Beltrán¹,
Juan-Carlos Sepúlveda-Arias¹, Carlos Isaza¹

RESUMEN

Introducción: El trastorno Afectivo Bipolar I (TAB I), es una enfermedad compleja caracterizada por episodios recurrentes de felicidad y depresión. El TAB-I es una enfermedad mental grave que afecta al 2% de la población, con un gran impacto sobre el funcionamiento del paciente que lo presenta, y ocupa el sexto lugar entre todas las enfermedades como causa global de discapacidad. **Objetivo:** Definir si polimorfismos de los genes *DAOA*, *ANK3*, *ODZ4* y *NCAN* están asociados con TAB I, todos ellos relacionados con el estado de ánimo y la cognición. **Metodología:** Se incluyeron 80 casos y 27 controles colombianos, apareados por edad, género y nivel de escolaridad, los cuales fueron genotipificados con respecto a los SNPs rs3916966 del gen *DAOA*, rs12576775 del gen *ODZ4*, rs10994336 del gen *ANK3* y rs1064395 en el gen *NCAN*. Para la amplificación y detección de los polimorfismos se empleó la técnica de minisequenciación. **Resultados:** Las distribuciones genotípicas y alélicas de los 107 individuos estudiados son similares a las reportadas para otros grupos étnicos mestizos latinoamericanos; los genotipos estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg. Únicamente con respecto al polimorfismo del gen *ANK3* (rs10994336) se encuentra mayor prevalencia del alelo mutado en los controles (AA+GA=70,4% vs 37,5%, p=0,003, OR=0,25[0,10-0,65]); en los demás marcadores estudiados no se hallaron diferencias. **Conclusión:** Estos resultados sugieren que el alelo A del polimorfismo rs10994336 del gen *ANK3* constituye un marcador de protección a TAB I.

Palabras clave: Trastorno Afectivo Bipolar I, *ANK3*, *DAOA*, *ODZ4*.

Asociación de polimorfismos del gen *APOE* con Enfermedad de Alzheimer en Manizales

Kelly Cardona¹, Carlos Andrés Naranjo Galvis¹,
Mary Orrego Cardozo¹, Francia Restrepo de Mejía¹,
Mauricio Medina¹, Leonardo Beltrán^{2,3},
Juan-Carlos Sepúlveda-Arias³

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las patologías neurológicas que causa déficit cognitivo y, sobre todo pérdida de memoria de frecuente presentación en los adultos mayores, agravando así los signos y síntomas del proceso de envejecimiento normal. **Objetivo:** Definir si polimorfismos del gen *APOE* están asociados con Enfermedad de Alzheimer en población Colombiana. **Métodos:** Se incluyeron 10 casos y 20 controles colombianos, apareados por edad, género, los cuales fueron genotipificados con respecto a los SNPs rs7412, rs429358 y rs440446 del gen *APOE*. Para la amplificación y detección de los polimorfismos se empleó la técnica de PCR en tiempo real usando ensayos TaqMan. **Resultados:** Las distribuciones genotípicas y alélicas de los 40 individuos estudiados son similares a las reportadas para otros grupos étnicos mestizos latinoamericanos; los genotipos estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg. Únicamente con respecto al polimorfismo rs429358 se encuentra mayor prevalencia del alelo mutado en los controles (TT=58,3% vs 22,2%, p=0,09); en los demás marcadores estudiados no se hallaron diferencias. **Conclusión:** Estos resultados sugieren que el alelo T del polimorfismo rs429358 del gen *APOE* tienen una tendencia como un marcador de protección a enfermedad de Alzheimer en población colombiana.

Palabras clave: Enfermedad Alzheimer, *APOE*.

1. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia.
2. Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

Correspondencia: Leonardo Beltrán, lbeltran@utp.edu.co

1. Universidad Autónoma de Manizales. Manizales, Colombia.

2. Unidad Central del Valle del Cauca. Tuluá, Colombia.

3. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia.

Correspondencia: Carlos Andrés Naranjo Galvis, cang@autonoma.edu.co

Evaluación de variantes en genes candidatos, en relación a los cambios en la composición de la microbiota intestinal, debidos a obesidad

Esteban Ortega¹, Winston Rojas¹, Roberto Jiménez¹,
Andrés Naranjo¹, Juan Sebastián Escobar², Gabriel Bedoya¹

RESUMEN

Introducción: El estado obeso es producto de la interacción compleja de múltiples factores, genéticos y no genéticos, uno de los cuales ha cobrado gran impacto en la actualidad es la composición de la microbiota intestinal, ya que en los últimos años se han publicado numerosos artículos informando que la composición de la microbiota intestinal de personas obesas difiere de aquellas con peso normal, lo cual ha servido para implicar la microbiota intestinal en la obesidad y permite plantear que las variantes en genes que inferen susceptibilidad a obesidad (genes candidatos), deben tener algún papel en las diferencias mencionadas de la microbiota intestinal. **Objetivo:** Evaluar el efecto de variantes en genes candidatos, sobre los cambios de la composición de la microbiota intestinal, debidos a obesidad. **Metodología:** Se evaluarán 30 variantes en 15 genes candidatos, en una muestra de 441 voluntarios, de 5 ciudades colombianas y los genotipos se obtendrán sometiendo el ADN extraído de sangre a PCR-RFLP. La composición filogenética de la microbiota intestinal, se realizará mediante secuenciación de nueva generación con la plataforma Illumina-MiSeq, de las regiones V1-V3 del gen rRNA 16S, a partir de ADN bacteriano extraído de heces. Los análisis estadísticos se realizarán por medio de regresiones, correlaciones, ji al cuadrado y análisis multivariados. **Resultados parciales:** Se han tipificado 12 variantes en 11 genes candidatos en 258 muestras. Mediante el análisis de la varianza (ANOVA), se determinó la diferencia entre las variables antropométricas diagnósticas de obesidad (índice de masa corporal, circunferencia de cintura) para los distintos genotipos.

Palabras clave: Obesidad, Microbiota intestinal, variantes, Genes candidatos.

Evaluación de la relación entre mezcla genética ancestral, la composición de la microbiota intestinal y parámetros antropométricos (IMC, CC) diagnósticos de obesidad, en una muestra de población colombiana

Sandra Janeth Guzmán¹, Juan Sebastián Escobar²,
Roberto Jiménez¹, Andrés Naranjo¹, Winston Rojas¹,
Gabriel Bedoya¹

RESUMEN

La composición genética ancestral de poblaciones colombianas, revela tres componentes ancestrales, Africano, Amerindio y Europeo, en diferentes proporciones; estas diferencias deben reflejar las halladas entre las poblaciones parentales, con respecto a la prevalencia de enfermedades complejas como la obesidad, donde se ha encontrado que cambios en la composición de la Microbiota Intestinal tienen un papel preponderante en su desarrollo, pero no está claro el efecto del componente genético en dicho cambio, por lo anterior se propone evaluar la relación, entre los tres componentes ancestrales, parámetros diagnósticos de obesidad y los cambios cuantitativos de los Phyla del microbiota intestinal, en 458 voluntarios de 5 ciudades colombianas, para lo cual se tipificarán 30 marcadores informativos de ancestría, se calcularán parámetros antropométricos de obesidad de cada voluntario, y a partir de ADN extraído de heces, se obtendrá la composición del microbiota, secuenciando tres regiones del gen rRNA 16S. Las relaciones entre los tres parámetros se obtendrán mediante análisis de correlación y regresiones no paramétricas, uni y multivariadas de los porcentajes de los componentes ancestrales en individuos y poblaciones, los parámetros antropométricos, y porcentaje de los Phyla del microbiota intestinal de cada individuo. **Resultados:** Se han tipificado 30 AIMS en 258 individuos, en los cuales la composición genética ancestral promedio, calculada con el programa ADMIXMAP fue 53% ($\pm 4,9$), 28% ($\pm 4,3$), 18% ($\pm 4,4$) de europeo, amerindio y africano respectivamente. Con estos datos se realizaron algunas comparaciones entre poblaciones y con datos publicados, así como las relaciones entre índice de masa corporal y la composición ancestral.

Palabras clave: Mezcla genética, Microbiota intestinal, Obesidad. Índice de Masa Corporal, Circunferencia de cintura.

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2. Grupo Empresarial Nutresa. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Esteban Ortega, tebanortega@gmail.com

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia.

2. Grupo Empresarial Nutresa. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Sandra Janeth Guzmán, sandrajanethg@gmail.com

Primer caso reportado de una fenocopia del síndrome de Larsen asociado al uso de misoprostol

María Amparo Acosta Aragón¹,
Gloria Elizabeth Martínez Orozco¹, Gustavo Adolfo Angel¹,
Annie Cristina Lasso¹

RESUMEN

Introducción: El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1, su amplia distribución en el mercado farmacéutico ha llevado a que sea usado de manera indiscriminada con fines abortivos desconociendo su potencial teratogénico durante la gestación. **Objetivo:** Se presenta un recién nacido expuesto prenatalmente a misoprostol y que por esta causa presentó marcadas malformaciones articulares que clínicamente son fenocopia del síndrome de Larsen. **Métodos:** Presentación de caso clínico sobre el efecto teratogénico del misoprostol en un paciente cuyas características imitaban el síndrome de Larsen con revisión de la literatura disponible. **Resultados:** Paciente con dislocaciones de cadera, rodilla y codos, pie en equino varo además de hipertelorismo, frente prominente y puente nasal deprimido, secundarias al uso de misoprostol. **Conclusión:** El misoprostol es un medicamento teratogénico contraindicado durante el embarazo puesto que causa un amplio espectro de anomalías congénitas que producen fenocopias de diversas entidades de origen genético, esto hace que el paciente expuesto a este teratogéno requiera un abordaje y estudio adecuado para llegar a un diagnóstico etiológico correcto.

Palabras clave: Anomalías congénitas, síndrome de Larsen, Misoprostol, teratogénos, embarazo.

Identificación de proteínas de interacción directa de FOXD1 en el tejido placentario

Sandra Bello¹, Diana Sierra¹, Paula Quintero¹,
Daniel Vaiman², Paul Laissue^{1,2}

RESUMEN

Introducción: El aborto espontáneo recurrente se define como la pérdida de al menos tres embarazos antes de la semana veinte de gestación. Es una causa común de infertilidad y afecta ~5% de las mujeres. Se han descrito varias etiologías de aborto espontáneo recurrente, pero en 50% de los casos no se conoce su origen lo que sugiere causas genéticas. Resultados recientes de nuestro equipo demostraron que *Foxd1* es un gen crucial en la regulación del tamaño de las camadas de los ratones. Además, describimos que sus mutaciones son una causa mayor de aborto espontáneo recurrente. **Objetivo:** Identificar *partners* proteicos de FOXD1 en un contexto placentario. **Métodos:** Ensayos de doble habido en levaduras y tamizaje de sus potenciales interacciones contra el producto de una librería de cDNA de placenta humana. Experimentos de co-inmunoprecipitación. **Resultados:** Identificamos a XPO6 y EIF3C como proteínas de interacción directa de FOXD1. **Conclusiones:** Identificamos las primeras proteínas de unión directa a FOXD1, las cuales podrían estar relacionadas con mecanismos moleculares de la reproducción/implantación/aborto espontáneo recurrente.

Palabras clave: Infertilidad, aborto espontáneo recurrente, reabsorción embrionaria, *FOXD1*.

1. Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Correspondencia: María Amparo Acosta Aragón, morin1924@gmail.com.

1. Universidad Del Rosario, Bogotá, Colombia.

2. Université Paris Descartes. Paris, France.

Correspondencia: Diana Sierra, carito.sierra@gmail.com.

Microdelección 16p12.2, reporte de caso

María Amparo Acosta Aragón¹, Valeria Camila Restrepo Arias²,
Hasbleidy Viviana Riaño Arévalo²

RESUMEN

Introducción: La microdelección 16p12.2 hace parte del espectro de los llamados síndromes por microdelección y se caracteriza clínicamente por discapacidad intelectual, retraso del neurodesarrollo, microcefalia asociada a convulsiones y alteraciones psiquiátricas, además anomalías craneofaciales y malformaciones cardíacas. Su amplia heterogeneidad clínica hace que su diagnóstico diferencial incluya todas las causas de retraso en el neurodesarrollo con confirmación definitiva mediante pruebas a nivel molecular. **Objetivo:** El presente trabajo tiene por objetivo describir el caso de una adolescente con este síndrome inusual, haciendo énfasis en el diagnóstico clínico y molecular. **Métodos:** Paciente 13 años de edad, nacida en el municipio de Bolívar, Cauca; en la consulta genética se encuentran dentro de las principales características clínicas retardo mental, retraso en el neurodesarrollo, talla baja, microcefalia, desproporción del macizo craneofacial, frente estrecha, depresiones frontales laterales, puente nasal ancho, tabique nasal alto e hipoplásico y cuello corto. Teniendo en cuenta la clínica y algunos diagnósticos diferenciales se realiza Hibridación Genómica confirmatoria del diagnóstico de una microdelección 16p12.2. **Resultados:** Se detecta delección 16p12.2 con coordenadas CHC16: 21950360: 22420365 que abarca los genes UQCRC2, PDZD9, VWA3A, EEF2K, C160M52, POLR3E y COR. **Conclusión:** El diagnóstico confirmatorio de este caso como en otros reportados en la literatura mundial correspondientes a síndromes de microdelección se hizo con base a la correlación clínico-molecular.

Palabras clave: Microdelección, 16p12.2, Hibridación Genómica.

Síndrome de Townes – Brocks. Reporte de caso

María Amparo Acosta Aragón¹, Nadia Ximena Molina Urbina¹,
Lexis Viviana Sanchez¹, María Fernanda Velasco Hoyos¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome Townes-Brocks es una enfermedad heredada de manera autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable. Hay cuatro signos principales: 1) defectos anales 2) malformación de los pabellones auriculares 3) anomalías de las extremidades y 4) cualquier forma y grado de sordera. Se pueden asociar malformaciones de los pies, anomalías renales y cardíacas. Es difícil estimar su incidencia dado que frecuentemente se queda sin diagnosticar. Se han descrito aproximadamente unos cien casos en la literatura. Los defectos radiales y auriculares pueden ser corregidos quirúrgicamente. El gen responsable es SALL1, localizado en el cromosoma 16 (16q12.1) el cual codifica un factor de transcripción. **Objetivo:** El presente trabajo tiene por objetivo describir el caso de una paciente de 20 meses de edad con este síndrome inusual. **Métodos:** Paciente con genotipo femenino cariotipo 46XX de 20 meses de edad, sin antecedentes familiares de caso similar, con hallazgos físicos de ano imperforado, hipertrofia clitoridiana, pulgar bífido en mano izquierda, sordera de tipo conductivo, megaureter bilateral y retardo marcado del desarrollo sicomotor. El examen oftalmológico y la radiografía de columna fueron normales. **Resultados:** Con base a los hallazgos clínicos y paraclínicos se confirma la sospecha diagnóstica de un síndrome de Townes Brocks. Se realizó diagnóstico diferencial con las asociaciones VATER y VACTERL, el síndrome de Okhiro, el síndrome de Baller-Gerold y síndromes del espectro óculo-auriculo-vertebral. **Conclusión:** El diagnóstico confirmatorio de este caso como en otros reportados en la literatura mundial correspondientes a síndromes raros se hizo por parte del especialista con base a una estricta correlación clínica y paraclínica. El manejo es de tipo quirúrgico e inter y multidisciplinar.

Palabras clave: Síndrome Townes Brocks, gen Sall 1, Cromosoma 16 (16q12.1).

1. Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Correspondencia: María Amparo Acosta Aragón, morin1924@gmail.com

1. Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Correspondencia: María Amparo Acosta Aragón, morin1924@gmail.com

El receptor activado por proliferadores de peroxisomas beta estimula la producción del péptido insulínico dependiente de glucosa

Laurem Solís¹, Adriana Grismaldo¹, Jesús Daza¹, Ludis Morales¹, Edgar González¹, Walter Wahli², José Iglesias¹

RESUMEN

Introducción: Las incretinas son hormonas intestinales que incrementan la secreción de insulina y la proliferación de las células beta del páncreas. El Péptido Insulínico Dependiente de Glucosa (GIP) y el Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas beta (PPAR β) son, respectivamente, una incretina y un receptor nuclear considerados blancos terapéuticos para combatir la diabetes debido a su propiedad hipoglucémica e hipolipidémica. **Objetivo:** Demostrar que GIP es un blanco transcripcional de PPAR β . **Métodos:** Se analizó el efecto incretina en ratones deficientes de PPAR β (KO) en una curva de tolerancia a la glucosa. Posteriormente, se midió la concentración plasmática y la expresión duodenal de GIP en ratones KO. Adicionalmente, se evaluó la actividad transcripcional de PPAR β sobre GIP en líneas celulares. **Resultados:** Los ratones KO demuestran una disminución del efecto incretina en curvas de tolerancia a la glucosa, una disminución plasmática y expresión duodenal de GIP. Además, se observa un incremento de la expresión de GIP en células tratadas con GW501516 a concentraciones. **Conclusión:** PPAR β estimula la producción de GIP a nivel transcripcional.

Palabras clave: PPAR β , GIP, células beta pancreáticas.

Síndrome de Tremor Ataxia y Falla Ovárica Prematura en portadora de la premutación del gen FMR1

Wilmar Saldarriaga-Gil¹, Tatiana Rodríguez-Guerrero¹, Julian Ramirez-Cheyne¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome X frágil se produce por la expansión anormal de la tripleta CCG del gen FMR1. Afecta 1 en 7000 hombres y 1 en 11000 mujeres. Se han descrito variantes alélicas: mutación completa (>200), premutación (55–200), zona gris (45–54), normal (<45). La premutación afecta 1 en 139-259 mujeres y 1 en 468-813 hombres; produce neurotoxicidad secundaria a niveles elevados de mRNA. Estos individuos pueden presentar falla ovárica prematura (FXPOI) y alteraciones de la reproducción; síndrome de temblor y ataxia (FXTAS). El FXTAS se diagnostica con hallazgos clínicos e imagenológicos en cerebro. **Objetivo:** Presentar una mujer con la premutación en FMR1 y FXTAS y FXPOI. **Metodología:** Mujer diagnosticada con premutación del FMR1, por PCR y Southern Blot. Se realizó historia clínica, examen físico y resonancia magnética contrastada. **Resultados:** Mujer de 53 años con historia de 4 años de temblor distal en reposo que empeora con movimientos; y posteriormente aparece en mandíbula y lengua; confirmado por examen físico. No ataxia. G5P3C2V2Mo3, menopausia a los 35 años. Atrofia cortical y subcortical significativa, mayor frontotemporal y aumento del tamaño del sistema ventricular en resonancia. **Conclusión:** En los portadores de la PM del FMR1 se deben hacer pruebas médicas específicas para diagnosticar FRAXOPATIAS como FXTAS y FXPOI.

Palabras clave: FXPOI, FXTAS, temblor y ataxia, síndrome de X frágil.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
2. Nanyang Technological University & Imperial College London. Singapore.
Correspondencia: José Iglesias, joseiglesias@javeriana.edu.co

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.
Correspondencia: Wilmar Saldarriaga-Gil, wilmar.saldarriaga@correounivalle.edu.co

Osteogénesis imperfecta tipo IV, primer caso reportado con diagnóstico molecular en Colombia

Wilmar Saldarriaga-Gil¹, Katherine Lizcano-Gonzalez¹,
Julian Ramirez-Cheyne¹

RESUMEN

Introducción: La osteogénesis imperfecta (OI) es una rara anomalía genética que se caracteriza por una baja masa ósea y susceptibilidad aumentada a fracturas. La mayoría de los casos se asocian a mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2 que codifican para el colágeno tipo I. Clásicamente se ha clasificado en 4 tipos, siendo la menos frecuente la tipo IV. **Objetivo:** Presentar un lactante menor con OI tipo IV. **Descripción del caso:** Paciente femenino de 6 meses al momento de consultar, con escleras azules, acortamiento del fémur bilateral con desviación en varo de la tibia. Las radiografías mostraron: desproporción cráneo facial y huesos wormianos, fusión atlanto-odontoidea; luxación congénita coxo-femoral bilateral; acortamiento de fémur tercio proximal bilateral y osteopenia. Se realizó panel molecular que incluyó los genes ALPL, COLA1, COLA2 e IFITM5. Mostró en COL1A2 una transición en heterocigosis de Guanina a Adenina (c.2531G•A) que en la proteína produce un cambio de glicina en posición 844 por ácido aspártico (p.Gly84Asp). Cambio asociado con OI. Padres no consanguíneos, sin exposiciones teratogénicas, en ecografías prenatales huesos largos cortos, parto sin complicaciones. **Conclusión:** Se aporta un caso de OI tipo IV con diagnóstico molecular a la literatura mundial y es el primero reportado en Colombia. Se que contribuye con información para hacer un diagnóstico etiológico temprano y una clasificación adecuada en pacientes con fracturas múltiples o deformidades Oseas que permita brindar un manejo terapéutico multidisciplinario y específico que logre mejorar el pronóstico y calidad de vida de los afectados y realizar consejería genética.

Palabras clave: Osteogenesis imperfecta, panel molecular, COL1A1, COL1A2.

Síndrome de Treacher Collins. Herencia Autosómica Dominante y Expresividad Variable

Wilmar Saldarriaga-Gil¹, Manuel Cruz-Pera¹,
Julian Ramirez-Cheyne¹

Introducción: El Síndrome de Treacher Collins (STC), OMIM #154500, tiene una prevalencia de 1 en 50000 individuos; es una disostosis mandibulofacial, por una pobre formación del primer y segundo arco braquial lo que produce el fenotipo facial clásico: hipoplasia maxilar, micrognatia y retrognatia, coloboma de los párpados inferiores, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, agenesia medial de pestañas, microtia, hipoacusia, macrostomia, paladar hendido, entre otros. Se produce principalmente por mutaciones en los genes TCOF1, otros genes relacionados son POLR1C o POLR1D. Tiene un patrón de herencia autosómica dominante y expresividad variable. **Objetivo:** Reportar el caso de una mujer con características extremas del STC y su hija recién nacida con fenotipo leve que no fue detectado en ecografías prenatales de alta resolución. **Descripción del caso:** Primigestante de 21 años, con hipoplasia maxilar severa, macrostomia, micrognatia y retrognatia, microtia grado III, hipoacusia, coloboma, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, agenesia medial de pestañas, sin déficit cognitivo; a quien se hizo diagnóstico de STC. embarazo sin complicaciones, dos ecografías de alta resolución a las 19 y 30 semanas de gestación sin alteraciones. Parto sin complicaciones a las 38 semanas. Recién nacido femenino, con hipoplasia maxilar leve, micrognatia y retrognatia, microtia grado II bilateral, se concluyó STC con fenotipo menos severo que en su madre. **Conclusión:** Se presentan los casos de madre e hija con diagnóstico clínico de STC. Con un fenotipo extremo en la madre y menos severo la RN. Mostrando un patrón de herencia autosómico dominante y la expresividad variable del síndrome.

Palabras clave: Treacher Collins, TCOF1, disostosis mandibulo facial.

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Wilmar Saldarriaga-Gil, wilmar.saldarriaga@correounivalle.edu.co

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Wilmar Saldarriaga-Gil, wilmar.saldarriaga@correounivalle.edu.co

El reto de la inclusión escolar para personas con discapacidad: Un estudio de caso en dos instituciones educativas en Cali, Colombia

Diana Ortiz-Quiroga¹, Yoseth Ariza-Araújo¹, Harry Pachajoa^{1,2}

RESUMEN

Introducción: Acceder y participar de contextos educativos en condiciones dignas es una de las problemáticas que viven los estudiantes con discapacidad. **Objetivo:** Este trabajo pretendió analizar un proceso de inclusión escolar en dos instituciones con características similares en Cali, Colombia. **Métodos:** Se desarrolló una investigación cualitativa, con un diseño de estudio de caso. Para recolectar información se utilizó: entrevista semi-estructurada, la Lista Corta de la Clasificación Internacional del Funcionamiento y la Discapacidad y una estrategia de observación participante. En seis meses se acompañaron a tres familias, una seleccionada como caso a analizar. Se describe el caso de un estudiante con 11 años, con discapacidad de origen genético – síndrome de Morquio- en dos instituciones educativas de Santiago de Cali. **Resultados:** Las instituciones analizadas compartieron características respecto a su constitución sociodemográfica, pero con una diferencia significativa en su Proyecto Educativo Institucional. Tal diferencia definió el éxito o fracaso de los procesos de inclusión escolar en cada una de ellas. **Conclusión:** La evaluación de dos instituciones permitió evidenciar que existen dos limitantes para el proceso de inclusión escolar efectivo: la concepción de la discapacidad y los modelos pedagógicos que orientan las prácticas institucionales.

Palabras clave: Discapacidad, Genética, Educación Inclusiva, Modelos educativos, Colombia.

La realidad de los pacientes con síndrome de Morquio tipo IV-A en Colombia: una mirada desde los apoyos y servicios

Diana Ortiz-Quiroga¹, Yoseth Ariza-Araújo¹,
Harry Pachajoa^{1,2}

RESUMEN

Introducción: La familia como principal contexto socializador de la personas con discapacidad, se convierte en la fuente de información más valiosa para identificar los apoyos y servicios necesarios para la participación y el mejoramiento de su Calidad de Vida. **Objetivo:** Identificar los servicios y apoyos que las familias de personas con síndrome de Morquio necesitan y reciben de acuerdo con el Sistema General de Seguridad Social de Salud - SGSSS Colombiano. **Métodos:** Se encuestaron a informantes clave de familias en las cuales al menos un miembro tenía diagnóstico de Síndrome de Morquio y que se encontraba vinculado a la Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedad de Deposito Lisosomal (ACOPEL). Se empleó la sesión de *Apoyos y Servicios* de la Escala de calidad de Vida Familiar. El instrumento evaluó los servicios que la persona con síndrome de Morquio IV-A necesita y recibe, así como los servicios que la familia necesita y recibe. **Resultados:** Se entrevistaron 102 pacientes con síndrome de Morquio correspondientes a 81 familias en el territorio Colombiano. Los servicios de mayor prioridad para las personas con síndrome de Morquio fueron: las evaluaciones médicas, la obtención de ayudas técnicas y de transporte. Mientras que para las familias el servicio de transporte, el dinero y la participación en grupos de apoyo se ubicaron como las más necesarias. **Conclusión:** Todos los servicios considerados dentro del instrumento fueron referidos como necesarios para las personas con síndrome de Morquio IV-A y sus familias, pero los servicios de salud fueron ubicados como prioritarios.

Palabras clave: Apoyos y servicios, autodeterminación, Síndrome de Morquio, protección social.

1. Universidad Icesi. Cali, Colombia.

2. Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia: Diana Ortiz-Quiroga, dianaortiz_9@hotmail.com

1. Universidad Icesi. Cali, Colombia.

2. Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia: Diana Ortiz-Quiroga, dianaortiz_9@hotmail.com

Calidad de vida familiar en pacientes con síndrome de Morquio tipo IV A. Una mirada desde el contexto Colombiano (sur América)

Diana Ortiz-Quiroga¹, Yoseth Ariza-Araújo¹, Harry Pachajoa^{1,2}

RESUMEN

Introducción: Desde hace 18 años, la Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedad de Deposito Lisosomal (ACOPEL) facilita el acceso de sus pacientes al sistema de salud a través de asesoramiento legal, acompañamiento emocional y económico. Sin embargo, previamente no se había cuestionado la trascendencia de sus acciones en la calidad de vida. **Objetivo:** Caracterizar la calidad de vida de las familias de personas con síndrome de Morquio IV-A (SM-IVA), que se encuentran vinculados a ACOPEL. **Metodología:** Se encuestaron a informantes clave de familias en las cuales al menos un miembro tiene el diagnóstico de SM-IVA. Se empleó la Escala de Calidad de Vida Familiar (ECVF) adaptada para Colombia (Verdugo, 2011) y se configuró el Mapa de Calidad de Vida Familiar (MCVF) que señala dos áreas (crítica y fuerte). **Resultados:** Para 2015, ACOPEL tenía identificados 121 pacientes en el territorio Colombiano, de los cuales se encuestaron a 102 correspondientes a 81 familias. Los resultados del MCVF mostraron que las familias se encuentran satisfechas con todos los factores. Sin embargo la proporción de familias satisfechas varió de un factor a otro: interacción familiar (91%), rol parental (90%) y salud y seguridad (77%), recursos familiares (56%) y apoyo a las PDC (59%). Las familias reportaron menor satisfacción en los factores: recursos familiares (29%) y apoyo a las PDC (35%). Estas áreas fueron consideradas críticas en el MCVF y se generaron las recomendaciones pertinentes para cada caso. **Conclusión:** Las familias relacionan la insatisfacción de su calidad de vida como resultado inmediato de la condición de salud de su familiar con síndrome de Morquio, situación que a su vez refuerza la presencia del modelo Biomédico en la atención brindada y limita la capacidad de la familia para transformar su realidad.

Palabras clave: Calidad de vida Familiar, Síndrome de Morquio, necesidades, satisfacción.

Fraxopatias

Wilmar Saldarriaga-Gil¹, Marcela Rios¹,
Tatiana Rodríguez-Guerrero¹, Jimena Salcedo¹,
Carlos A Fandiño-Losada¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome X frágil se produce por la expansión anormal de la triplete CCG del gen FMR1. Se han descrito variantes alélicas: mutación completa (>200), premutación (55–200), zona gris (45–54), normal (<45). La premutación afecta 1 en 291 mujeres y 1 en 855 hombres; produce neurotoxicidad secundaria a niveles elevados de mRNA. Estos individuos pueden presentar falla ovárica prematura (FOPXF), menopausia antes de 40 años y alteraciones de reproducción en 20% de mujeres; síndrome temblor y ataxia (STAXF) lo padecen a los 50 años el 20% de mujeres y 40% hombres. FOPXF y STAXF son denominados FRAXOPATIAS. **Objetivo:** Diagnosticar FOPXF y STAXF en portadores de premutación en FMR1. **Métodos:** Estudio descriptivo. Población: individuos con premutación en FMR1 por southern blot en Ricaurte. Se realizó historia clínica, examen físico; y mediciones específicas: escala de temblor de Fahn, Tolosa y Marin; y scale for the assesment and rating of ataxia (SARA); buscando signos de FOPXF y STAXF. **Resultados:** Se incluyeron 21 mujeres, 3 hombres. 2 hombres tenían mas de 50 años. Los dos tenían STAXF, 100%. 8 mujeres tenían mas de 50 años. 3 tenían STAXF, 37.5%. 13 mujeres (incluyendo 8 >50 años), tenían mas de 40 años. 4 tenían FOPXF, 37.5%. 1 mujer con FOPXF y STAXF. 1 mujer con mutismo (no habla). **Conclusión:** En portadores de PM del FMR1 se deben hacer pruebas médicas específicas para diagnosticar FRAXOPATIAS. En nuestros pacientes la frecuencia fue mayor que en la literatura. Se encontro un caso mutismo, relacion no descrita en la literatura.

Palabras clave: FXPOI, FXTAS, tremor y ataxia, síndrome de X frágil.

1. Universidad Icesi. Cali, Colombia.

2. Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia: Diana Ortiz-Quiroga, dianaortiz_9@hotmail.com

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Wilmar Saldarriaga-Gil, wilmar.saldarriaga@correounivalle.edu.co

Validación de un pipeline para el llamado de variantes en exones humanos

Jennifer Vélez Segura¹, Andres Holguin Coral¹

RESUMEN

Introducción: La Next Generation Sequencing ofrece la posibilidad de caracterizar los individuos a nivel genómico de una forma rápida, por lo tanto, los pipeline deben ser implementados con el fin generar un flujo de trabajo estable y permitir la identificación de variantes de la manera más acertada posible. **Objetivo:** Validar la implementación del pipeline para variantes en un exoma humano. 1. Seleccionar las herramientas bioinformáticas para hacer el llamado de variantes. 2. Instalar y configurar las herramientas bioinformáticas en un clúster. 3. Obtener las variantes de secuencias de regiones exones a partir de la ejecución del pipeline instalado y validarlas. **Metodología:** Se obtuvieron las variantes a partir de un genoma completo público de la muestra NA12878 y el archivo bed para filtrar las variantes del exoma que se encuentran y se utilizando como referencia el genoma hg19. Con los datos obtenidos se implementó un pipeline para el llamado de variantes teniendo en cuenta las buenas prácticas recomendadas por GATK, adicionalmente se aplicó un hard filtering. Se realizó una comparación entre las variantes reportadas y las variantes obtenidas por el pipeline implementado y posteriormente fue anotado con Annotvar. **Resultados:** Se realizó una comparación de cuáles fueron las variantes obtenidas con respecto a las variantes reportadas, obteniéndose una diferencia de 1367 variantes adicionales a las del exoma original, de las cuales 1033 son falsos negativos. El pipeline cuenta con una sensibilidad del 96.88% y una especificidad del 100%. Adicionalmente se realizó la visualización del gen CYP2C19 donde hay una variación en el exón 5 de una Guanina por Adenina en el nucleótido 681. **Conclusión:** La diversidad de herramientas disponibles para realizar la identificación de variantes requieren de un diseño e implementación adecuada dependiendo de los parámetros para llamado de las variantes, dado que este puede afectar negativamente la cantidad de variantes que son identificadas.

Palabras clave: Validación, llamado de variantes, exomas, NGS.

Identificación, vía NGS, de la mutación *MSH4* c.2355+1G>A como potencialmente causal de falla ovárica prematura no sindrómica

Carolina Carlosama¹, Liliana Catherine Patiño¹, Heidi Eliana Mateus¹, Paul Laissue¹

RESUMEN

Introducción: La falla ovárica prematura (FOP), se considera el estadio final de la insuficiencia ovárica primaria que afecta aproximadamente al 1% de las mujeres menores de 40 años. Clínicamente se caracteriza por amenorrea primaria o secundaria y elevación de los niveles de FSH. Se han descrito diferentes etiologías de FOP pero >80% de los casos se ha clasificado como idiopáticos lo que sugiere causas genéticas. **Metodología:** Secuenciación de exoma completo en una familia afectada por FOP. Los datos fueron analizados mediante una aproximación innovadora en un subset de 419 genes candidato. Se efectuaron validaciones por secuenciación directa de la variante encontrada. Así como predicciones computacionales el potencial efecto en los transcritos. **Resultados:** Se identificó la variante homocigota en *MSH4* (c.2355+1G>A) que afecta un sitio de splicing. Los programas computacionales permitieron predecir la generación de transcritos alternativos potencialmente deletéreos. **Conclusiones:** Este estudio describe una nueva mutación potencialmente relacionada con la etiología molecular de la FOP. Nuestros resultados indican que el análisis de un subset de genes candidato es una estrategia eficiente para la identificación de genes relacionados con patologías complejas. Adicionalmente permiten establecer la relación que existen entre mutaciones homocigotas en genes de meiosis con la enfermedad.

Palabras clave: Falla ovárica prematura, NGS, exoma, meiosis.

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Correo de contacto: Jennifer Vélez Segura, jevelezse@unal.edu.co

1. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Carolina Carlosama, carolinacarpue@gmail.com

Displasia Fibrosa Monostótica: reporte de caso y revisión de la literatura

Andrés Felipe Hortúa-Moreno¹, Yuly Vanessa Laguado-Herrera¹,
Gustavo Adolfo Contreras-García¹

RESUMEN

Introducción: La Displasia Fibrosa es un desorden del tejido óseo esporádico, benigno, que obedece a una mutación en el gen *GNAS* localizado en 20q13.32 (OMIM*139320). Cursa de manera asintomática y puede presentarse en variante monostótica, afectando un solo hueso, o poliostótica, varios huesos. **Presentación de caso:** Paciente masculino de 7 años, producto de segunda gesta, sin consanguinidad parental, con amenaza de aborto al segundo mes de gestación. En la última ecografía prenatal se hizo hallazgo de anormalidad en el miembro inferior derecho. Fue manejado posteriormente por Ortopedia y remitido a Genética con sospecha de hemihipertrofia congénita de miembro inferior derecho. A la anamnesis, no reportan dificultades en el desarrollo psicomotor ni sintomatología relacionada. En el examen físico se encuentra que el muslo derecho tiene 3 cm menos de longitud y 4,5 cm más de diámetro en comparación con el izquierdo, sin diferencia en la circunferencia de la pierna y la longitud del pie. Radiológicamente, se observa alteración estructural en la diáfisis del fémur derecho con curvatura y acortamiento, sin alteraciones en el resto del sistema óseo. Teniendo en cuenta los hallazgos clínicos y radiológicos se concluye diagnóstico de Displasia Fibrosa Monostótica (DFM). **Conclusión:** La DFM es una entidad hamartomatosa que genera dificultad funcional, cuya observación clínico-radiológica es suficiente para el diagnóstico. Aunque puede relacionarse con alteraciones histológicas de los tejidos blandos adyacentes, también se presenta en solitario. Es importante tener en cuenta esta patología como diagnóstico diferencial de las lesiones óseas en pediatría.

Palabras clave: Displasia fibrosa monostótica, hemihipertrofia, fémur.

Descripción del registro de pacientes con distrofinopatías en Colombia

Andrea Eslava Otalora¹, Heidi Eliana Mateus¹, Paul Laissue¹

RESUMEN

Introducción: La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular con una herencia recesiva ligada al X que afecta a 1 de cada 3500 niños. Se produce por mutaciones en el gen *DMD* que codifica para la distrofina. Se caracteriza por manifestaciones clínicas variables característicos de una distrofia muscular proximal progresiva. **Objetivo:** Realizar el primer registro en Colombia de pacientes afectados por con distrofinopatías, teniendo en cuenta las características clínicas/paraclínicas y las mutaciones en *DMD*. **Métodos:** Es un estudio descriptivo de la revisión de los hallazgos registrados en las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de DMD atendidos en la consulta de Genética de la Universidad del Rosario durante los años 2006 a 2015. **Resultados:** Se identificaron 99 pacientes, de los cuales 56 (56%) correspondieron al fenotipo Duchenne y 12 (12%) al Becker. No fue posible clasificar a 31 pacientes (31,3%) por falta de datos clínicos. La edad de inicio de los síntomas fue en promedio de 4,41 años. Las mutaciones más frecuentes fueron las deleciones (69%), seguidas por mutaciones puntuales (14%), las duplicaciones (10%), y por otras mutaciones (4%). **Conclusiones:** Este registro de distrofinopatías es el primero reportado en Colombia y el punto de partida para un mejor conocimiento de las características clínicas y moleculares de la enfermedad en el país. Estimamos que hallazgos permitirán mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias.

Palabras clave: Distrofia muscular de Duchenne/Becker, distrofinopatías, correlación genotipo-fenotipo, *DMD*.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Andres Felipe Hortua-Moreno, hortua2695@hotmail.com

1. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Heidi Eliana Mateus, heidi.mateus@urosario.edu.co

Descripción del primer registro colombiano de enfermedades huérfanas

Heidi Eliana Mateus¹, Ana María Pérez¹, Martha Lucía Mesa², Germán Escobar², Jubby Marcela Gálvez¹, José Ivo Montaña², Martha Lucía Ospina³, Paul Laissue¹

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades huérfanas (EH) representan un grupo de patologías altamente heterogéneas que pueden comprometer cualquier órgano o sistema. Cada país define las EH según legislaciones particulares. En Colombia una EH se define cuando afecta 1/5000 personas. En conjunto, se ha estimado que estas patologías afectan hasta un 6% de la población lo que las define como un real problema de salud pública. En Suramérica, un continente de 415 millones de habitantes, no existen registros de EH. **Objetivo:** Describir los resultados del primer registro nacional colombiano de pacientes con EH promovido por el Ministerio Nacional de Salud. **Métodos:** Descripción de las leyes e iniciativas nacionales que fueron implementadas para la producción del registro. Se empleó estadística descriptiva univariada. **Resultados:** Se reportaron 13,173 pacientes con EH. Aunque el principal hallazgo está relacionado con un marcado sub-registro/sub-diagnóstico, presentamos el primer esfuerzo del gobierno nacional por mantener una base de datos actualizada que facilite el acceso de los pacientes a los beneficios incluidos en la Ley de Huérfanas. **Conclusión:** Estos datos sirven como el punto de partida para determinar cuáles pueden ser las patologías huérfanas más frecuentes en nuestro medio. Los resultados deberían permitir la implementación de medidas regionales y locales que contribuyan a una mejor comprensión del comportamiento de estas patologías en Colombia. Los resultados fueron descritos en un manuscrito recientemente sometido a una revista internacional de alto impacto.

Palabras clave: Registro de enfermedades raras, enfermedades huérfanas, sistema de salud colombiano.

Nefrocalcinosis como única manifestación clínica en un paciente con Hipofosfatasa

Clara Corredor¹, Mariangel Castillo², Heidi Mateus¹

RESUMEN

Introducción: La hipofosfatasa es una rara enfermedad ósea, metabólica, hereditaria que se caracteriza por una actividad subnormal de la fosfatasa alcalina, incremento en niveles de sangre y orina de fosfoetanolamina y pirofosfato inorgánico, anomalías dentales y defectos de mineralización ósea que pueden presentarse clínicamente como raquitismo en la infancia, nefrocalcinosis, osteomalacia en adultos, fracturas y complicaciones sistémicas. El fenotipo clínico varía, y todas las formas de hipofosfatasa pueden estar asociadas con discapacidad y/o pobre calidad de vida. **Objetivo:** Presentamos el caso de un paciente, proveniente del departamento de Boyacá cuya única manifestación de la enfermedad fue la presencia de nefrocalcinosis. **Métodos:** El caso índice se trata de un paciente de género masculino de 9 años, quien cursa desde los 2 años con un cuadro de urolitiasis vesical que requiere cistolitotomía. A la edad de 9 años nuevamente asociado a urolitiasis, requirió tratamiento con litotripsia extracorpórea, presentando fistula vesicocutánea. **Resultados:** Dentro de su estudio se encuentra Calcio sérico aumentado, proteinuria y valores de fosfatasa alcalina bajos para la edad y género. Con esto se hace el Diagnóstico Clínico de Hipofosfatasa y se solicita análisis del gen *ALPL*, encontrando que el paciente es heterocigoto para la mutación c.455G>A (p.Arg152His). **Conclusión:** Este es el primer caso reportado en la literatura mundial, quien presenta como única manifestación clínica de la Hipofosfatasa, la nefrocalcinosis, esto sirve para alertar a nefrólogos para que tengan en cuenta esta patología dentro de los diagnósticos diferenciales.

Palabras clave: Hipofosfatasa, Nefrocalcinosis, Fosfatasa Alcalina.

1. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá, Colombia.
3. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Heidi Eliana Mateus, heidi.mateus@urosario.edu.co

1. Hospital Regional de Duitama. Duitama, Colombia.
2. Hospital Universitario San Ignacio – Hospital Simón Bolívar. Bogotá, Colombia.
3. Alexion Pharma. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Clara Corredor, cicc_70@hotmail.com

Síndrome de WAGR por deleción en heterocigosis del gen *WT1*: Reporte de caso

Silvia Juliana Galvis-Blanco¹, Juan Sebastián Arias-Flórez¹,
Gustavo Adolfo Contreras-García¹

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de WAGR, (Tumor de Wilms, Aniridia, anomalías Genitourinarias y Retraso mental) es un trastorno genético debido a la deleción de la región 11p13 que contiene los genes *WT1* y *PAX6*. Tiene una prevalencia estimada de 1 en 500.000 a 1 millón. Comprende una combinación distintiva de condiciones clínicas, siendo la aniridia y el tumor de Wilms las más notables. Las manifestaciones genitourinarias y oculares se atribuyen a hemicigosidad de *WT1* y *PAX6*, respectivamente, pero la etiología del deterioro cognitivo, no ha sido bien dilucidada. **Caso clínico:** Paciente masculino de 17 meses de edad, cuarto hijo de padres sanos, no consanguíneos, obtenido por parto natural a las 37 semanas. Al nacimiento presentó criptorquidia izquierda, aniridia y glaucoma bilateral; ante sospecha de síndrome de WAGR se remite a genetista. Al examen físico: perímetro cefálico en -2 Desviaciones Estándar, alteraciones oculares (bftalmos, leucocoria, aniridia bilateral), hipoplasia escrotal, testículos en región inguinal y retraso en el desarrollo neurológico. Se le realiza estudio de MLPA para *WT1*, mostrando haploinsuficiencia en las sondas que hibridan la región 11p13, compatible con una deleción en heterocigosis del gen. Posterior a este resultado en el seguimiento se diagnostica tumor de Wilms, que requiere manejo por Oncohematología. **Discusión:** El Síndrome de WAGR es infrecuente, su reporte en Latinoamérica es bajo, siendo importante difundir sus características clínicas, haciendo énfasis en un manejo multidisciplinario centrado en la identificación precoz tanto del síndrome como de sus posibles complicaciones.

Palabras clave: Síndrome WAGR, Tumor de Wilms, Proteína WT1, Aniridia, Anomalías urogenitales, Discapacidad intelectual.

Síndrome de Duplicación 16p13.3: reporte de caso

Laura María Duarte Bueno¹, Yelitza Álvarez Pabón¹,
Gustavo Adolfo Contreras García¹

RESUMEN

Introducción: La duplicación del brazo corto del cromosoma 16 es una alteración cromosómica estructural poco frecuente. Se han reportado casos por translocación parental y también por origen de novo. Existe una heterogeneidad clínica importante y se ha tratado de establecer correlación entre el tamaño de la duplicación y las manifestaciones. **Caso clínico:** Paciente femenina de dos años de edad, hija de padres sanos, sin consanguinidad, embarazo con controles prenatales adecuados, sin exposición a teratógenos ni infecciones. Se identificó sonolusencia nucal aumentada, por lo que se decide realizar estudio citogenético por amniocentesis, reportando: 46,XX,der(16)(p13.3). Fue obtenida por cesárea debido a preeclampsia severa a las 32 semanas de gestación. Requirió dos meses de hospitalización en UCI, en donde se evidenciaron anomalías faciales, alteraciones cardiovasculares y renales, por tal motivo, fue remitida a valoración por genética. El examen físico mostró bajo peso, baja talla, microcefalia, anomalías faciales, hipotonía generalizada y superposición de dedos en miembros inferiores. El estudio de hibridación genómica comparativa reportó duplicación 12q24.32 y duplicación 16p13.3-p12.3 con tamaños de 0,767 Mb y 16,012 Mb respectivamente. **Discusión:** En la literatura los pacientes reportados se caracterizan por retraso del crecimiento pre y postnatal, discapacidad cognitiva, dismorfismo facial, paladar hendido, anomalías vasculares y urogenitales. Se conoce que la región 16p13.3p13.1 es crítica y que el tamaño de la duplicación no se relaciona con la severidad del fenotipo. Este es el primer caso con diagnóstico establecido desde periodo prenatal, hecho que permite reconocer el síndrome desde etapas tempranas y favorece su abordaje.

Palabras clave: Cromosoma 16, duplicación cromosómica, síndrome.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.
Correspondencia: Silvia Juliana Galvis-Blanco, sjgb11@hotmail.com

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.
Correspondencia: Laura María Duarte Bueno, lauramariadb95@gmail.com

Enfermedad de Pompe: reporte de caso

Sara Arias¹, Mariana Gómez¹, Isabel Fernández²,
María Ximena Arteaga¹, Luis Gustavo Celis¹

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Pompe (EP) (enfermedad de depósito de glucógeno tipo II o “déficit de ácido maltasa”), en el presente reporte se describe el caso de un paciente masculino de 7 meses de edad, evaluado por cardiología a los 15 días de vida por antecedente de muerte súbita cardíaca de hermana a los 4 meses. **Métodos:** La metodología consistió en la realización de un ecocardiograma a los 15 días de nacido por antecedente de muerte súbita de hermana a los 4 meses por cardiomegalia y consanguinidad de los padres. Seguimiento del paciente presentando deterioro clínico a través de los meses por lo que se remite al servicio de genética donde se toman muestras de sangre para la medición de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa (GAA) y pruebas de Biología Molecular para caracterizar la mutación presente en el paciente. **Resultados:** Los resultados obtenidos confirmaron el diagnóstico inicial para Enfermedad de Pompe, las pruebas enzimáticas en gota de sangre seca arrojaron resultado positivo y el reporte final de las pruebas moleculares detectó la presencia de la mutación c.2237G>A., el paciente fallece antes de recibir el diagnóstico de Enfermedad de Pompe.

Palabras clave: Enfermedad de Pompe, GAA (α -1,4 glucosidasa lisosomal), consanguinidad, cardiomiopatía, hipotonía.

Validación funcional de variantes en *LHCGR* en pacientes con falta ovárica no sindrómica

Karen Jimenez¹, Liliana Catherine Patiño¹, Paul Laissue¹

RESUMEN

Introducción: La falla ovárica prematura afecta al 1% de las mujeres menores de 40 años. Se caracteriza por presencia de amenorrea y niveles elevados de gonadotropinas. En un estudio reciente, mediante experimentos de secuenciación de NGS de 70 genes candidatos, se encontraron variantes en *BMPR2*, *ADAMTS19* y *LHCGR*. En el gen *LHCGR* se encontraron las variantes heterocigotas c.296A>G (p.Asn99Ser) y c.526T>C (p.Ser176Pro). Mutaciones en este gen han sido previamente relacionadas con dicha enfermedad. **Objetivo:** Determinar el impacto funcional de las variantes identificadas mediante ensayos *in vitro*. **Métodos:** Células HEK293 fueron cotransfectadas transitoriamente, con construcciones plasmídicas conducentes a expresar las versiones silvestre (pcDNA-LHCGR-WT) y mutantes (pcDNA-N99S y pcDNA-S176P) de *LHCGR*. Se cotransfectó un plásmido reportero de cAMP. Las células fueron estimuladas con hCG recombinante y posteriormente se realizó un ensayo de medición del cAMP. **Resultados:** No se encontraron diferencias significativas en la producción de cAMP entre las células transfectadas con pcDNA-LHCGR-WT y con pcDNA-N99S o pcDNA-S176P. **Conclusiones:** Se concluye que las variantes evaluadas no afectan la señal de transducción en este sistema celular. Se propone un análisis funcional de la variante *LHCGR* c.296A>G coexpresada con la variante c.2960C>T en *BMPR2*, ambas presentes en la misma paciente.

Palabras clave: *LHCGR*; falla ovárica prematura; análisis funcional; medición cAMP.

1. Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.
2. Unidad de Genética Médica. Policlinica Metropolitana. Caracas, Venezuela.
Correspondencia: Luis Gustavo Celis, luis.celis@unisabana.edu.co

1. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Karen Jimenez, Karenmjrom@gmail.com

Espectro de presentación del síndrome de Klippel – Feil. Serie de casos

Mary García Acero¹, Juan Carlos Prieto^{1,2}

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Klippel–Feil (SKF) es una patología de herencia autosómica dominante con penetrancia reducida y expresión variable, que se caracteriza por la tríada clínica de cuello corto, disminución de arcos de movimiento cervical e implantación baja posterior del cabello. Se asocia a otras malformaciones congénitas sistémicas y esqueléticas como consecuencia de un fallo unilateral de la formación o segmentación de los somitas primitivos. **Objetivos y metodología del estudio:** Caracterizar una población con SKF para evaluar la heterogeneidad clínica mediante recopilación de historias clínicas y archivo fotográfico con análisis estadístico descriptivo. **Resultados:** Se analizó la presentación clínica de 4 pacientes con sospecha de SKF por evidencia de la tríada del síndrome. El 75% (N=3) de los pacientes eran de sexo masculino, clínicamente se presentaron 75% con fusión cervical C6-C7 y el 100% tenían anomalías asociadas cardíacas, urinarias, auriculares o de sistema nervioso central. **Conclusiones:** El SKF es causado por una alteración en la migración del tejido mesodérmico, generando alteración en la formación de los discos cervicales y estructuras asociadas. Las diferencias en la morfología general de las fusiones y las anomalías asociadas han orientado a la creación de una nueva clasificación de SKF que orienta la etiología y permiten realizar asesoría genética, debido a que el tipo de SKF define el mecanismo de herencia y los posibles loci asociados. Las características clínicas más frecuentes en nuestra muestra fueron músculo–esqueléticas y renales. Otras manifestaciones fueron anomalía de Sprengel, malformación de Arnold-Chiari y asociación GoldenHarr - klippel feil.

Palabras clave: Síndrome de Klippel feil, heterogeneidad clínica, fusión cervical.

Coexistencia de dos patologías genéticas infrecuentes: síndrome de Bartter y síndrome de infertilidad/sordera

Alejandra Rincón¹, Mary García Acero¹, Juan Carlos Prieto^{1,2}

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades genéticas humanas se asocian predominantemente con variaciones en el ADN, que van desde cambios de un solo nucleótido a grandes variaciones de fragmentos. Presentamos una inusual coexistencia de dos enfermedades de herencia mendeliana con distintos mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas. **Caso:** Paciente masculino con antecedente de consanguinidad parental, polihidramnios, parto pretérmino, retardo psicomotor, déficit cognitivo, hipoacusia neurosensorial, hipercalcúria, nefrocalcinosis y hermana con hipoacusia neurosensorial. Con cariotipo normal y hallazgo en hibridación genómica comparativa de: del8p11.23p11.22, del14q11.2 y dup19q13.42; de éstas, la microdelección 14q11.2 se ha asociado a déficit cognitivo sin microcefalia ni nefrocalcinosis; por lo que se solicitó secuenciación exómic completa, que evidenció duplicación homocigota nueva c.2869dup (p.I957fs) en el gen SLC12A1 asociado a síndrome Bartter y hallazgo de delección homocigota en la región 15q15.3 que involucra el gen CATSPER2 asociado al síndrome de hipoacusia e infertilidad (DIS) y fenotipo similar del paciente. **Discusión:** El síndrome de Bartter es un grupo de enfermedades tubulares causadas por alteraciones en proteínas de la reabsorción tubular, por mutaciones en los genes SLC12A1, KCNJ1, CLCNKB y BSND; caracterizada por polihidramnios, parto prematuro, hipercalcúria y nefrocalcinosis. El DIS es causado por delección homocigota de genes contiguos (CATSPER2 y STRC), en el cual los hombres afectados tienen hipoacusia e infertilidad y las mujeres solo hipoacusia. **Conclusión:** No se ha informado previamente la coexistencia de estas dos infrecuentes alteraciones genéticas con diferente etiología y alta comorbilidad; estos resultados resaltan la importancia de ampliar estudios en pacientes que presentan fenotipos que no han podido ser explicados por otras pruebas genéticas.

Palabras clave: Nefrocalcinosis, déficit cognitivo, consanguinidad, hipoacusia neurosensorial.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

2. E.S.E Hospital La Victoria. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Mary García Acero, garcia.mary@javeriana.edu.co

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

2. E.S.E Hospital La Victoria. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Alejandra Rincón, alejandrarinconb@gmail.com

Reporte de caso: síndrome de Karsch-Neugebauer

Karina A Campo-Neira¹, Camilo A Peñaloza-Mantilla¹,
Carlos E Prada², Gustavo A Contreras-García¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Karsch-Neugebauer (SKN) (OMIM: 183800) es un desorden autosómico dominante, caracterizado por ectrodactilia y sindactilia en miembros superiores e inferiores, alteraciones oftálmicas: nistagmo, catarata, retinopatía y estrabismo; con una prevalencia menor de 1/1.000.000. Se han reportado 12 casos. La ectrodactilia está asociada a dos genes homeobox, *DLX5* y *DLX6*; sin embargo, para este síndrome no se ha reportado gen. **Reporte de caso:** Paciente masculino de 16 meses, sin antecedentes familiares ni consanguinidad, producto de primer embarazo, controlado, a término, obtenido por cesárea debido a preeclampsia. Al nacimiento, se evidencia sindactilia de miembros superiores y ectrodactilia de miembros inferiores. Adicionalmente, criptorquidia y hernia inguinal bilaterales. En valoración pediátrica se sospecha SKN y se decide remitir a Genética. A los 3 meses se realizan estudios de extensión, encontrando pseudostrabismo, epicanto y cambios pigmentarios de retina en aspecto sal y pimienta. Teniendo en cuenta este hallazgo se establece el diagnóstico clínico de SKN, se realiza cariotipo bandedo G e Hibridación Genómica Comparativa array (aCGH) siendo normales. Se realiza consentimiento informado. **Discusión:** El síndrome de Karsch-Neugebauer es clínicamente heterogéneo. Suele confundirse con ectrodactilia, expresándose de manera aislada o sindrómica. A su vez, la sindrómica tiene grados de expresión, siendo SKN la más leve. En este caso el estudio citogenético y aCGH fueron normales, por lo que es candidato para realizar secuenciación de Exoma, y tratar de establecer etiología. El reconocimiento clínico de ectrodactilia y sindactilia junto a alteraciones oftálmicas es fundamental para establecer diagnóstico, manejo y asesoría genética a la familia.

Palabras clave: Síndrome Karsch-Neugebauer; ectrodactilia; sindactilia; autosómica dominante; retinopatía.

Caso clínico: nueva mutación en el gen *ext1* en una paciente colombiana con osteocondroma múltiple hereditario

Angie Carolina Carreño Martínez¹,
Angélica María Martínez Delgado¹,
Cristhian Eduardo Hernández Flórez¹,
Gustavo Adolfo Contreras García^{1,2}

RESUMEN

Introducción: El osteocondroma múltiple hereditario es un trastorno autosómico dominante que afecta alrededor de 1/50.000 personas y se debe a una mutación en los genes *exostosina-1* y *exostosina-2*. La enfermedad se caracteriza por formación de tumores benignos cartilagosos en las metáfisis de huesos largos, causando usualmente deformidad y con menor frecuencia, dolor. Sus principales complicaciones son fracturas, compromiso del patrón de crecimiento y malignización. **Reporte de caso:** Paciente femenina de dos años, quien es llevada a consulta por aparición de lesiones duras en muñeca izquierda. Niega antecedentes familiares de importancia ni consanguinidad parental. Al examen físico se evidencia baja talla y peso para la edad ($P < 5$); lesiones duras, no dolorosas, fijas, de tamaños variables, en región costal inferior izquierda, clavícula y extremidades, con diagnóstico radiológico de osteocondromas. No hay alteraciones de otros índices antropométricos ni componentes morfológicos. Por sospecha de osteocondroma múltiple hereditario, se solicita secuenciación del gen *EXT1*, identificándose mutación en estado heterocigoto: c.1236G>A (p.Trp412*). **Discusión:** Se presenta un caso de osteocondroma múltiple hereditario confirmado por prueba molecular, con una mutación sin sentido que genera una proteína truncada. Hasta la fecha no se han reportado casos en la literatura con una mutación similar; no obstante, en la base de datos LOVD, hay dos con patogenicidad demostrada en los que, pese a ser un cambio en posición diferente (c.1235G>A), establece la misma consecuencia en la proteína: p.Trp412*. El manejo de los pacientes con esta patología es interdisciplinario y se debe hacer seguimiento para prevenir complicaciones.

Palabras clave: Osteocondroma múltiple hereditario, EXT-1, EXT-2, Exostosina, Exostosis múltiple hereditaria.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

2. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA.

Correspondencia: Karina A Campo-Neira, karinacampon@gmail.com

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

2. Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Angélica María Martínez Delgado, Angelicammd_95@hotmail.com

Búsqueda de selección en los polimorfismos 677C>T Y 1298A>C del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en una población colombiana

Jessica J Lyons-Molano¹, Julián Riaño-Moreno^{1,2}, Elizabeth Vargas¹, María Martínez-Agüero¹

RESUMEN

Introducción: El folato es una vitamina esencial que participa activamente en la homeostasis celular. La enzima MTHFR, una de las enzimas claves en la vía del folato, puede verse afectada por polimorfismos que debilitan su función llevando a disminución de la función enzimática y, por lo tanto, alteraciones en las rutas reguladas por esta vía que se encuentran relacionadas con la susceptibilidad a enfermedades con alta comorbilidad. Han sido propuestas tres hipótesis para explicar la persistencia de los polimorfismos de MTHFR en las poblaciones humanas: la relación con la ingesta-suplementación de folato, la protección contra infecciones virales y los factores ambientales que puedan regular la biodisponibilidad de la vitamina. **Objetivo:** Genotipificar 677C>T y 1298A>C MTHFR en una población colombiana expuesta y no expuesta a ingesta-suplementación de folato en período prenatal, analizando diferencias genético-poblacionales y posibles procesos de selección. **Métodos:** Se analizaron poblaciones de niños y adultos de Bogotá. Por medio de PCR-RFLP se hizo la genotipificación del polimorfismo 677C>T y por medio de qPCR se genotipificó el polimorfismo 1298A>C del gen MTHFR. Estos resultados fueron verificados al menos por duplicados. Análisis básicos genético-poblacionales fueron usados para comparar las poblaciones muestreadas. **Resultados:** La comparación de las frecuencias alélicas de los polimorfismos estudiados en las poblaciones en Bogotá con exposición diferente al folato (niños y adultos) permitió evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, evidenciando en los adultos una predominancia del genotipo homocigoto wild type a diferencia de lo encontrado en la población de niños y aportando evidencia que soporta un proceso de selección sobre dichos polimorfismos en nuestra población. **Conclusión:** Existe evidencia que indica un proceso de selección que permite que los polimorfismos 677T y 1298C del gen MTHFR persistan en nuestra población a pesar de su relación con susceptibilidad a enfermedades.

Palabras clave: Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), Cistation β-sintasa (CBS), Metionina sintasa reductasa, poliformismos, asociación genética.

Caracterización de pacientes con enfermedades genéticas del esqueleto en un centro de remisión colombiano

Harvy Mauricio Velasco^{1,2}, Lina Patricia Buelvas¹

RESUMEN

Introducción: La talla baja tiene una prevalencia en Colombia aproximada del 10%. La Nosología 2009 de enfermedades genéticas del esqueleto describe 456 condiciones clínicas empleando criterios bioquímicos, radiológicos y moleculares para su diagnóstico. **Objetivo:** Analizar las variables demográficas, epidemiológicas y clínicas en un grupo de pacientes con enfermedades genéticas del esqueleto, remitido al centro especializado Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt. **Materiales y métodos:** Se analizaron pacientes referidos entre 2008 a 2014 filtrando 167 diagnósticos CIE 10 relacionados con Enfermedad Genética del Esqueleto. Se exploraron las variables demográficas, epidemiológicas y clínicas empleando estadística descriptiva. Se generó un Score de Intervención donde se contemplaron las combinaciones de tratamientos. Sobre las variables se realizaron análisis de estadística inferencial, *t de student*. **Resultados:** El motivo de consulta más frecuente fue Sospecha De Enfermedad Genética De Esqueleto. Dentro de los tipos de tratamientos se consideraron de soporte, quirúrgicos, farmacológico y ortesis, y se pudo establecer que los pacientes con Enfermedades Genéticas del Esqueleto se relacionan con mayores puntajes de intervención mientras Talla Alta y Baja presentaban menor puntuación. **Conclusión:** La mayoría de pacientes remitidos clasificaban como Enfermedad Genética De Esqueleto, Talla Baja y Otras Enfermedades Genéticas Monogénicas. Se encontraron diferencias significativas entre las edades de inicio de síntomas y la edad diagnóstico. Se encontró diversidad en el abordaje terapéutico entre los diferentes grupos de patologías. Los pacientes con Talla Alta y Baja, presentaron menor intervención, lo que podría alertar sobre la necesidad de revalorar los requerimientos terapéuticos para este grupo.

Palabras clave: Estatura, Esqueleto, Hueso, Desarrollo óseo, Enfermedades del Desarrollo óseo, Genética.

1. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

2. Universidad Cooperativa de Colombia, sede Villavicencio. Villavicencio, Colombia.

Correspondencia: Jessica J Lyons-Molano, jessica.lyons@urosario.edu.co

1. Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt. Bogotá, Colombia.

2. Universidad Nacional. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Harvy Mauricio Velasco, hmvelascop@unal.edu.co

Número de expansión de triplete CAG en el receptor de andrógenos (RA): Variación del fenotipo e importancia en el tratamiento

Lina María Mora¹, Mary García Acero¹

RESUMEN

Introducción: El gen del RA tiene dos repeticiones polimórficas un triplete CAG y un trinucleótido GGC. Existen variantes alélicas del gen del RA en la población general, lo que indica que es altamente polimórfico. Este polimorfismo afecta la secuencia codificante de la proteína y se asocia con Síndrome de Kennedy (SK), Insensibilidad parcial o completa a los andrógenos (PAIS/CAIS) y cáncer de próstata. Las variaciones en el tamaño del polimorfismo CAG son inversamente relacionadas con la actividad del receptor. **Presentación de caso:** Paciente de 9 años con trastorno de la diferenciación sexual (DSD) 46,XY (Pseudohermafroditismo masculino), fenotipo con falo pequeño, pliegues inguinoescrotales hipoplásicos, hipospadias penoescrotal y testículos en escroto; con niveles de testosterona bajos y respuesta a hCG positiva. Cuantificación de tripletes CAG en el gen RA reportó 17 repeticiones. Se realizó estimulación con testosterona para favorecer crecimiento del falo y posteriormente fue llevado a corrección quirúrgica. **Discusión:** La expansión de tripletes del gen del RA en el paciente es negativa para SK pero límite para el AIS, debido a que reportes en la literatura muestran que entre 18 y 22 repeticiones generan modificaciones en el receptor; sin embargo dado el fenotipo del paciente se establece la etiología molecular y se realiza el manejo indicado. El PAIS se caracteriza por la presencia de desarrollo genital anormal en individuos 46,XY y capacidad de respuesta parcial a la andrógenos, los individuos con longitudes más cortas de repetición responden mejor a tratamientos hormonales, como ocurrió en el paciente. **Conclusión:** El tratamiento de los DSD debe realizarse tempranamente para disminuir comorbilidades asociadas al retraso en la asignación de sexo. Las opciones deben ser planteadas de acuerdo al tipo de alteración molecular y la respuesta hormonal de los diversos fenotipos.

Palabras clave: genitales ambiguos, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, receptor.

Síndrome de Treacher-Collins con diagnóstico molecular

Melissa Ramírez Escobar¹, Julián Ramírez-Cheyne¹,
Wilmar Saldarriaga¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Treacher-Collins es de herencia autosómica dominante con un 78%-93% de casos debidos a mutaciones de TCOF1 (5q32), que codifica una proteína implicada en la biogénesis de ribosomas y el desarrollo craneofacial. Otros genes causales son POLR1C y POLR1D. Las características clínicas mayores incluyen hipoplasia mediofacial, micrognatia/retrognatia, microtia, orejas rotadas, coloboma, pestañas anormales y heredograma de trastorno autosómico dominante. Las menores son atresia/estenosis del canal auditivo externo e hipoacusia conductiva. Las pruebas moleculares están indicadas en pacientes con 2 características mayores o 3 menores. **Objetivo:** Presentar un caso de Treacher-Collins con diagnóstico molecular. **Métodos:** Se detectó y diagnosticó el caso. Se obtuvo consentimiento informado de los padres y se hizo una búsqueda en bases de datos médicas. **Resultados:** Se presenta un paciente de 2 años de edad con fenotipo típico de Treacher-Collins (5 características mayores). Aunque la ausencia de antecedentes familiares sugería mutación de novo, se solicitó secuenciación de TCOF1 identificando la mutación NM_001135243.1:c.1399C>T (p.Gln467Ter). **Conclusión:** El síndrome de Treacher-Collins es un trastorno con penetrancia incompleta, expresividad variable y heterogeneidad genética. La identificación del defecto genético en el probando, permite una evaluación genética específica de los padres y mejor cálculo del riesgo de recurrencia.

Palabras clave: Síndrome de Treacher Collins, Gen TCOF1, Secuenciación.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Lina María Mora, l.morab@javeriana.edu.co

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.
Correspondencia: Melissa Ramírez Escobar, melissa.ramirez.escobar@correounivalle.edu.co

Cromosopatía doble Edwards/Klinefelter

Melissa Ramírez-Escobar¹, Julián Ramírez-Cheyne¹,
Wilmar Saldarriaga¹

RESUMEN

Introducción: Las dobles aneuploidías constituyen eventos infrecuentes. El primer caso de 48,XXY,+18 fue descrito por Komwilaisak R y colaboradores en 2004, hasta el momento se encuentran publicados 36 casos en Medline/Pubmed. **Objetivo:** Presentar un caso de doble trisomía (48,XXY,+18) y hacer una revisión de la bibliografía. **Metodología:** Se detectó y diagnosticó el caso. Se obtuvo consentimiento informado de los padres y se hizo una búsqueda en bases de datos médicas. **Resultados:** Se presenta un caso producto de madre de 39 años con ecografías prenatales normales. Al examen físico neonatal se encontró disminución de la grasa corporal, orejas de baja implantación, hélices sobreplegadas, antihélices prominentes, cruz del hélix hipoplásica, mejillas prominentes, microstomía, mano trisómica y talones prominentes. Se realizó ecocardiograma evidenciando estenosis de la venapulmonar inferior izquierda, comunicación interventricular y ductus arterioso persistente. Con impresión diagnóstica de trisomía 18, se solicitó cariotipo bandas G que resultó 48,XXY,+18. Se explicaron ambas enfermedades a la familia, se dio consejería genética y se inició manejo. **Conclusión:** Las dobles aneuploidías suelen presentarse como trisomías de los cromosomas sexuales asociadas a trisomías autosómicas viables, con fenotipo característico de la trisomía autosómica. Las dobles trisomías se deben a no disyunción lo cual debe tenerse en cuenta en el momento de la consejería genética.

Palabras clave: Cromosopatía doble; Trisomía 18; Síndrome de Klinefelter.

Microduplicación 2p25.3 diagnosticado por hibridación genómica comparativa con microarreglos

Melissa Ramírez-Escobar¹, Julián Ramírez-Cheyne¹,
Christian Rojas-Cerón¹

RESUMEN

Introducción: El locus 2p25.3 alberga al gen SNTG2. DECIPHER reporta 43 pacientes con duplicaciones de SNTG2, de los cuales 28 presentan alguna característica fenotípica anormal, predominando la discapacidad intelectual/retraso global del desarrollo y autismo. **Objetivo:** Presentar un caso de duplicación 2p25.3 detectado por hibridación genómica comparativa con microarreglos y hacer una revisión de la bibliografía. **Métodos:** Se detectó y diagnosticó el caso. Se obtuvo consentimiento informado de los padres y se hizo una búsqueda en bases de datos médicas. **Resultados:** Se presenta el caso de una paciente de 4 años con discapacidad intelectual de tipo regresivo, rasgos autistas, hipotonía y antecedente de múltiples crisis convulsivas focales desde los 10 meses de edad inicialmente refractarias. Se solicitó hibridación genómica comparativa con microarreglos (aCGH) encontrándose microduplicación monoalélica de 112,7 Kb en 2p25.3. La búsqueda en DECIPHER de la alteración encontrada en este caso indica que esta explica su fenotipo. Específicamente 21 individuos presentan discapacidad intelectual/retraso global del desarrollo, autismo y/o convulsiones. Se explicó el resultado a la familia y se solicitó aCGH a los padres para determinar origen de la alteración. **Conclusión:** El aCGH es la prueba de elección en pacientes con discapacidad intelectual inespecífica y casos como este muestran su utilidad.

Palabras clave: Hibridación Genómica Comparativa, Discapacidad intelectual, Duplicación Cromosómica, 2p25.3

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Melissa Ramirez Escobar, melissa.ramirez.escobar@correounivalle.edu.co

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Melissa Ramirez-Escobar, melissa.ramirez.escobar@correounivalle.edu.co

Duplicación invertida 8p en una paciente con dismorfismo. Presentación de caso

Jorge Hernán Montoya², Juan Felipe García¹,
Gloria C Ramírez-Gaviria¹, Gonzalo Vásquez¹

RESUMEN

Introducción: La delección intersticial con duplicación invertida de 8p (inv dup del (8p)) es un reordenamiento raro y complejo del cromosoma 8 con una prevalencia de 1/10.000-30.000 en recién nacidos vivos. Las manifestaciones más comunes son: anomalías congénitas, retardo del desarrollo, déficit cognitivo, dimorfismos faciales, agenesia del cuerpo calloso y malformaciones cardíacas. **Presentación del caso:** Niña de 16 meses, hospitalizada por síndrome bronco obstructivo recurrente. Se evidenció retardo del desarrollo, hipotonía y rasgos dismórficos. Producto del noveno embarazo, parto sin complicaciones. Al examen físico se evidenciaron facies toscas, hipertelorismo, pabellones auriculares alados, nariz prominente, tórax con signos de dificultad respiratoria, abdomen sin masas, extremidades superiores con pliegues palmares irregulares, neurológico con hipotonía y reflejos disminuidos, estudios neuromusculares normales. **Materiales y Métodos:** Se realizó cariotipo utilizando métodos estándar y bandas GTG. El análisis se hizo con base en el ISCN 2013. **Resultados y Discusión:** Cariotipo 46,XX,dup(8)(p23.1p21.2)[100]. El fenotipo de nuestro caso clínico es compatible con el síndrome inv dup del(8p), caracterizado por las manifestaciones clínicas antes mencionadas. El análisis por citogenética convencional demuestra presencia de duplicación invertida de la región p21.2p23.1, en la cual se encuentran genes involucrados en el desarrollo cerebral: MTMR7, SGCZ, ATP61VB2 que explicarían los hallazgos neurológicos en la paciente. Por último, es necesario continuar con el delineamiento del caso utilizando estudios moleculares (CGH) para determinar la posible delección 8p no observada por cariotipo. **Conclusiones:** se realizará seguimiento de la paciente para conocer su desarrollo dismórfico y posible retraso mental. Además, se sugirió el estudio con CGH arrays y asesoría genética a los padres.

Palabras clave: Duplicación invertida subtelomérica, discapacidad intelectual.

Nueva mutación en el gen ATM en paciente colombiana con Ataxia telangiectasia

Felipe Ruiz-Botero¹, Tatiana Rodríguez-Guerrero¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de ataxia telangiectasia es una enfermedad genética que afecta a hombres y mujeres por igual y se hereda de manera autosómica recesiva; es un trastorno neurológico progresivo con síntomas clásicos que aparecen en la infancia temprana como ataxia, apraxia oculomotora y telangiectasias óculo cutáneas. En su etiología la mutación del gen ATM conlleva a disminución o ausencia de la proteinkinasa ATM, con lo cual se alteran procesos del ciclo celular, reparación del DNA y/o apoptosis. **Objetivo:** Reportar el caso de una paciente con síndrome de ataxia telangiectasia, debido a una mutación nueva, aun no reportada del gen ATM. **Metodología:** Niña identificada con síndrome de ataxia telangiectasia a través de historia clínica, examen físico, estudios complementarios y pruebas moleculares. **Resultados:** Paciente originaria de Colombia, de 14 años de edad, con manifestaciones clínicas y fenotípicas clásicas del síndrome de ataxia telangiectasia que inicia a los 6 años de edad, con alteración pondoestatural, regresión motora e infecciones respiratorias a repetición. Secuenciación del gen ATM evidencia delección en homocigosis de una adenina c.7767delA aún no reportada en la literatura. **Conclusión:** Paciente con fenotipo clásico de ataxia telangiectasia y mutación en homocigosis, no reportada en la literatura, con efecto patológico sobre la proteína. Este hallazgo sugiere la necesidad de realizar estudios moleculares diagnósticos en pacientes con enfermedades neuromotoras, no solamente como herramienta para confirmar el diagnóstico, sino también para identificar variantes moleculares no descritas, que pueden ser de importancia etiológica para la población Colombiana.

Palabras clave: Ataxia-telangiectasia, ataxia cerebelar, enfermedad neurodegenerativa, mutación.

1. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2. Hospital San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Gonzalo Vasquez, gvasquezp@gmail.com

1. Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Correspondencia: Felipe Ruiz-Botero, feliperuibz@hotmail.com

Relación funcional entre BMPR2 mutante y la etiología de falla ovárica prematura

Daniel Silgado¹, Liliana Catherine Patiño¹, Paul Laissue¹

RESUMEN

Introducción: La falla ovárica prematura es una enfermedad frecuente que se caracteriza por amenorrea antes de los 40 años y niveles elevados de gonadotropinas. En un estudio previo, efectuado mediante secuenciación de siguiente generación en 70 genes candidatos, identificamos mutaciones potencialmente causales en *BMPR2*, *ADAMTS19* y *LHCGR*. *BMPR2* es un receptor quinasa tipo II involucrado en la vía de señalización SMAD importante para la fisiología ovárica. La mutación c.2960C>T identificada en *BMPR2* está localizada en el dominio C-terminal, lo que podría modificar su localización subcelular y causar la enfermedad. **Objetivo:** Evaluar el potencial efecto patogénico de la mutación *BMPR2*-p.Ser987Phe a nivel de la localización subcelular. **Metodología:** Las formas silvestre y mutante de *BMPR2* clonadas en fase con GFP en un plásmido de expresión fueron transfectadas en células de CHO. Las células fueron tratadas con un marcador de retículo endoplásmico y visualizadas en un microscopio de fluorescencia para su caracterización y conteo. **Resultados:** El conteo celular permitió visualizar una distribución homogénea de *BMPR2* silvestre en el núcleo y en la membrana citoplasmática. Sin embargo, en las células transfectadas con la versión mutante, se observó un aumento estadísticamente significativo de agregados localizados en el retículo endoplásmico, evidenciando un patrón de retención perinuclear diferencial. **Conclusión:** La falta de disponibilidad de *BMPR2* en la membrana celular, debido a la agregación producida por la mutación p.Ser987Phe, podría perturbar las vías de señalización intracelular. Por lo tanto, proponemos que existe una relación funcional entre la mutación c.2960C>T y la etiología de la enfermedad.

Palabras clave: Falla ovárica prematura, agregación, localización subcelular, *BMPR2*.

Estudio del efecto transcriptómico global generado por una forma mutante de KRT1 causante de Ictiosis Curth-Macklin

Camila Fetiva¹, Daniel Silgado¹, Dora Janeth Fonseca¹, Paul Laissue¹

RESUMEN

Introducción: La ictiosis Curth-Macklin (ICM) es una enfermedad genética severa caracterizada por hiperqueratosis palmoplantar y placas rugosas que pueden afectar todo el cuerpo. Desde el punto de vista genético las mutaciones heterocigotas drásticas en *KRT1* (queratina 1) son responsables del fenotipo. En un estudio previo, nuestro grupo identificó la mutación *KRT1* c.1577delG (p.Gly526Alafs*88) en un caso familiar de ICM proveniente de Santander. **Objetivo:** Estudiar el efecto, a nivel transcriptómico global, generado por la mutación *KRT1*-p.Gly526Alafs*88. **Métodos:** Analizamos la expresión diferencial de la totalidad del transcriptoma, por microarrays de expresión, entre muestras de piel de las personas afectadas y las de controles. Experimentos de validación por qPCR fueron efectuados para los genes más sobre y sub-expresados. Efectuamos distintos abordajes computacionales que nos permitieron determinar los principales procesos biológicos afectados. **Resultados:** Los resultados obtenidos por qPCR y por los microarreglos fueron concordantes. Se observó que los niveles de expresión de *KRT1* eran similares entre los pacientes y los controles. Identificamos varios procesos biológicos afectados por la desregulación de genes clave secundaria a la mutación p.Gly526Alafs*88, como la queratinización, la diferenciación celular epidérmica, la respuesta inmunológica y la biosíntesis de ácidos grasos. **Conclusión:** Los datos de expresión génica diferencial en esta enfermedad podrían ser útiles para establecer el potencial tratamiento local o sistémico y para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por otros tipos de ictiosis. Los resultados de este estudio serán publicados (artículo aceptado) en *The British Journal of Dermatology*.

Palabras clave: Ictiosis Curth-Macklin, transcriptómica, subexpresión, sobreexpresión, *KRT1*.

1. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Daniel Silgado, dansilgado@hotmail.com

1. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Camila Fetiva, camila.fetiva@gmail.com

Síndrome de Bardet-Biedl, a propósito de un caso

Diana Yasnó¹, Orietta Beltrán^{1,2}, Johanna Galvis²,
Yaqueline Ladino²

RESUMEN

Introducción: El Síndrome Bardet-Biedl es una ciliopatía con prevalencia de 1:160.000, enfermedad autosómica recesiva de expresividad fenotípica variable, con 21 genes causantes identificados y pobre correlación genotipo/fenotipo. **Objetivo:** Describir los hallazgos clínicos cardinales de un caso de Síndrome Bardet-Biedl. **Descripción del caso:** Paciente masculino de 10 años con padres consanguíneos. Al nacimiento con polidactilia postaxial en pies y mano izquierda e hipotiroidismo. Luego presenta retardo del neurodesarrollo (marcha a los 24 meses, retardo del lenguaje expresivo), obesidad, nictalopia, dificultades en el aprendizaje y otitis media recurrente. A los 8 años por electroretinograma se confirma severa disminución en respuestas electrofisiológicas retinales bilaterales, mínima actividad residual de función de conos; y se realiza test de coeficiente intelectual (CI total:66). Al examen físico peso 48kg (P90), talla 138cm (P15), IMC 25,2 (P98), disminución del diámetro bitemporal, cejas gruesas arqueadas, hendiduras palpebrales elongadas, sinofris, estrabismo, filtrum largo, mejillas llenas, mentón puntiforme, elevación palatina bilateral, braquidactilia y micropene. Paraclínicos: ultrasonografía con hígado graso, normoglicemia (84mg/dL), hipercolesterolemia (colesterol:239mg/dL, HDL:27mg/dL), hipertrigliceridemia (TAG:525mg/dL), hiperreninemia (36ng/ml/h), microalbuminuria (89mg/24h). **Conclusión:** Las proteínas implicadas en Síndrome Bardet-Biedl, se localizan en las cilias participando en vías de señalización como efectores de transducción de señales. Nuestro caso reúne criterios primarios (retinitis pigmentosa, polidactilia, obesidad, micropene, dificultades de aprendizaje) y secundarios (retardo del lenguaje y del desarrollo, braquidactilia, estrabismo) suficientes para el diagnóstico clínico. Dada la otitis media recurrente se presume mutación en *BBS16*, no obstante, la confirmación molecular requiere análisis multigénico por secuenciamiento de nueva generación.

Palabras clave: Síndrome Bardet Biedl, polidactilia, obesidad, retinitis, retardo mental.

Escoliosis severa como principal manifestación clínica en una paciente colombiana con Hipofosfatasa de inicio juvenil

Ana María Zarante Bahamón¹

RESUMEN

Introducción: La Hipofosfatasa es una enfermedad huérfana debida a mutaciones en el gen *ALPL* que codifica para la Fosfatasa Alcalina no específica de hueso, llevando a una disminución en la actividad enzimática en hueso, hígado y riñón. Es clínicamente heterogénea y sus síntomas pueden aparecer desde la etapa neonatal hasta la adultez. Existen pocos casos reportados acerca de la presencia de escoliosis en la forma infantil de la enfermedad. **Objetivo:** Reportar un caso de una paciente de género femenino con una forma juvenil de Hipofosfatasa, cuya manifestación principal es la escoliosis. **Métodos:** Se trata de una paciente de género femenino, 9 años de edad, quien presenta escoliosis desde los 8 meses rápidamente progresiva. Se hace una revisión de los hallazgos radiológicos, de las manifestaciones clínicas y de como se llega al diagnóstico. **Resultados:** Este es uno de los tres casos reportados en la literatura, sobre el compromiso de la columna espinal en pacientes con hipofosfatasa. **Conclusión:** Este reporte permite alertar a los médicos ortopedistas y pediatras, sobre el diagnóstico diferencial de Hipofosfatasa dentro del estudio de la escoliosis.

Palabras clave: Hipofosfatasa, gen *ALPL*, Fosfatasa Alcalina, Escoliosis.

1. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.
2. Fundación HOMI -Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Yaqueline Ladino, yaqueline.ladino@gmail.com

1. Instituto Ortopedia Infantil Roosevelt. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Ana María Zarante Bahamón, anazarante@gmail.com

Respuesta inadecuada al tratamiento quirúrgico de *Torsión Tibial* lleva al diagnóstico de Hipofosfatasa en un niño de 10 años

Pilar Amado¹, Jairo Enrique Goyeneche¹, Heidi Mateus²

RESUMEN

Introducción: La osteotomía seguida de fijación interna, es uno de los tratamientos de elección para el manejo de deformidades esqueléticas. La hipofosfatasa es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por una actividad baja de la fosfatasa alcalina, incremento en niveles de sangre y orina de fosfoetanolamina y pirofosfato inorgánico que llevan a anomalías dentales y defectos de mineralización ósea que pueden presentarse clínicamente como raquitismo, nefrocalcinosis, fracturas y complicaciones sistémicas. En estos pacientes la fijación interna debe realizarse intramedular, debido a la naturaleza de la enfermedad. **Objetivo:** Presentamos el caso de un paciente que presenta falla terapéutica al manejo mediante osteotomía y fijación interna, motivo por el cual se sospecha y diagnostica Hipofosfatasa. **Métodos:** El caso índice se trata de un paciente de género masculino de 10 años, quien cursa desde los 2 años con un genu varum, se hace el diagnóstico de displasia metafisiaria y es manejado quirúrgicamente. Luego de la intervención se hace evidente una pobre respuesta al tratamiento, con defecto en la mineralización ósea, motivo por el cual es remitido a nefrología. **Resultados:** Dentro de su estudio se encuentra Calcio sérico, PTH normales y valores de vitamina D y fosfatasa alcalina bajos para la edad y género, diagnosticando Hipofosfatasa. El análisis del gen *ALPL*, encuentra dos mutaciones que soportan el diagnóstico. **Conclusión:** Este caso sirve para alertar a ortopedistas pediatras sobre la inclusión de esta patología dentro de los diagnósticos diferenciales de las deformidades esqueléticas.

Palabras clave: Hipofosfatasa, Fijación Interna, Fosfatasa Alcalina, Manejo ortopédico.

Correlación Genotipo-Fenotipo en dos familias colombianas con Hipofosfatasa

Juan Carlos Prieto¹, Ana Maria Zarante²

RESUMEN

Introducción: La Hipofosfatasa es una enfermedad Genética, caracterizada por defectos en la mineralización de los huesos y dientes, secundaria a una disminución en la actividad de la enzima fosfatasa alcalina. Se reconocen seis formas clínicas, con una amplia variabilidad en el fenotipo clínico. Hasta la fecha se han descrito algunas mutaciones particularmente frecuentes en ciertos grupos poblacionales, probablemente resultantes de un efecto fundador. Se ha observado una buena correlación entre la severidad de la enfermedad y la actividad enzimática in vitro, sin embargo en una misma familia los fenotipos pueden ser muy variables. **Objetivo:** Presentamos dos familias colombianas no relacionadas, homocigotas para la mutación p.Glu298Lys. **Métodos:** Se analizaron las características clínicas de los casos índice y de sus padres, los valores de fosfatasa alcalina y el modo de herencia presente en cada familia. **Resultados:** Llama la atención el grado de variabilidad clínica intra e interfamiliar, sugiriendo el efecto de otros factores como genes modificadores o efectos ambientales. **Conclusión:** Este reporte describe las principales características clínicas de la Hipofosfatasa, la expresividad variable e ilustra sobre la importancia de analizar a los familiares de los afectados.

Palabras clave: Hipofosfatasa, gen *ALPL*, Fosfatasa Alcalina, Correlación Genotipo/Fenotipo.

1. Clínica San Luis Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia.

2. Alexion Pharma. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Pilar Amado, amadopilar@hotmail.com

1. Instituto de Genética, Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

2. Instituto Roosevelt. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Juan Carlos Prieto, jcprieto@javeriana.edu.co

Deficiencia de Lipasa Ácida Lisosomal, primer paciente diagnóstico en Colombia

Alfredo Santamaría¹, German Osorio², Heidi Mateus³

RESUMEN

Introducción: La deficiencia de la lipasa ácida lisosomal (LAL-D) es una enfermedad autosómica recesiva. Se caracteriza por manifestaciones clínicas variables, cursando incluso de una forma subclínica. Clásicamente los afectados cursan con dislipidemia, hepatomegalia, transaminitis y esteatosis microvesicular. El daño hepático, la progresión a cirrosis y la falla hepática ocurren en una gran proporción de pacientes; así mismo la presencia de enfermedades cardiovasculares de forma prematura. Comúnmente se observa en el perfil lipídico elevación de LDL y niveles bajos de HDL. A pesar de lo anterior es probable que en la mayoría de los casos sea subdiagnosticada. **Objetivo:** Presentamos el caso de un paciente, proveniente del departamento de Antioquia quien es la primera paciente diagnosticada con esta enfermedad en Colombia. **Métodos:** El caso índice se trata de un paciente de género femenino de 8 años, quien cursa con un cuadro de dolor y distensión abdominal, asociado a diarrea ocasional. Al examen físico se encuentra hepatomegalia. Los paraclínicos reportan aumento en las transaminasas y alteración del perfil lipídico. **Resultados:** Se realiza medición de la actividad de la enzima lipasa ácida, la cual es reportada como nula. Con esto se hace el Diagnóstico de Deficiencia de Lipasa Ácida, se solicita análisis del gen *LIPA* encontrando que la paciente es heterocigota compuesta para las mutaciones c.894G>A/c.780_78delCT. **Conclusión:** Este es el primer caso reportado en Colombia, sirviendo como punto de partida para la sospecha de esta patología en otros pacientes con cuadros clínicos similares.

Palabras clave: Deficiencia de Lipasa Ácida, Enfermedad de Depósito Lisosomal, gen *LIPA*.

Estudio genético de enfermedad de Wilson, Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo, Costa Rica

Jessica Arroyo-Hernández¹, Danny Alvarado-Romero¹,
Indira Chaves-Guzmán¹, Mildred Jiménez-Hernández¹

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Wilson (WD, OMIM #277900) es una enfermedad autosómica recesiva que causa la acumulación de cobre en varios tejidos. Esta enfermedad es causada por mutaciones en el gen *ATP7B* ubicado en el brazo largo del cromosoma 13, este gen codifica para una proteína de la familia ATPasa tipo P que incorpora el cobre a la ceruloplasmina y también lo excreta a la bilis. Mutaciones en este gen producen acumulación tóxica de cobre en el hígado y otros tejidos conduciendo a las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Wilson. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de las mutaciones del gen *ATP7B* en la población con Wilson analizada en el Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo de Costa Rica. **Métodos:** Se estudió una población de 39 pacientes, de familias no emparentada, diagnosticados con la enfermedad de Wilson y remitidos al Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo para su estudio. Se les realizó secuenciación de Sanger de los 21 exones del gen *ATP7B* y las regiones intrónicas flanqueantes. **Resultados:** Las mutaciones presentes en la población costarricense con Wilson son del tipo contrasentido, donde la mutación p.N1270S es la más frecuente, en 82% de los pacientes, seguida de la mutaciones p.M645R 7.7%, p.L708P 5.2%, p.H1069Q 2.5%, p.T1434M 1.3% y p.M665I 1.3%. El genotipo más frecuente encontrado fue p.N1270S/p.N1270S en 28 pacientes, seguido del genotipo p.M645R/p.N1270S en 5 pacientes y p.L708P/p.N1270S en 3 pacientes. **Conclusiones:** La mutación más frecuente en Costa Rica es p.N1270S, la cual está asociada a problemas de transporte del cobre y ha sido reportada en otras poblaciones de Corea, Egipto y Sicilia. En nuestro país esta asociada a casos de Wilson fulminante. Debido a que esta mutación está presente en la mayoría de los casos, se sugiere la posibilidad de un ancestro común en estos pacientes.

Palabras clave: Enfermedad de Wilson, gen *ATP7B*, cobre, mutación.

1. Hospital Universitario de San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

2. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

3. Alexion Pharma. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Alfredo Santamaría, phchbtxhped.svf@gmail.com

1. Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo. San José, Costa Rica.

Correspondencia: Jessica Arroyo-Hernández, jarroyoh@tamizajecr.com

Estudio genético de Distrofia Muscular de Duchenne/Becker, Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo, San José, Costa Rica

Danny Alvarado-Romero¹, Indira Chaves-Guzmán¹,
Jessica Arroyo-Hernández¹, Mildred Jiménez-Hernández¹

RESUMEN

Introducción: La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) y la Distrofia Muscular de Becker (DMB) son dos tipos de distrofias musculares ligadas al cromosoma X, producidas por mutaciones en el gen de distrofina (*DMD*), siendo la DMD el cuadro más severo. Se estima que la prevalencia de la DMD es de uno en 3600 a 6000 niños. Según lo reportado en la literatura, entre un 60 a 70% de las mutaciones corresponden a deleciones, un 5 a 10% a duplicaciones y un 20 a 35% a mutaciones puntuales. Se estima que un tercio de las mutaciones ocurren de *nov*o. **Objetivo:** El objetivo del presente trabajo es determinar el patrón de mutaciones, detectadas por medio de la técnica MLPA® (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), en pacientes con diagnóstico de DMD/DMB referidos a nuestro laboratorio desde el 2012 hasta el 2015. Además evaluar, de manera preliminar, el impacto de la técnica en el estudio de portadoras. **Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de todos los individuos analizados por DMD/DMB en el Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo, a través de la técnica de MLPA® a lo largo de estos 4 años. En total se estudiaron 210 individuos, 96 hombres (84 probandos) y 114 mujeres (38 madres de probandos). En la técnica de MLPA se utilizaron las SALSAS P034 y P035 DMD (MRC-Holland) siguiendo las instrucciones y recomendaciones de la casa matriz. **Resultados:** En un 50% de los probandos se logró detectar alguna mutación. De los cuales 35 fueron deleciones y 7 duplicaciones. Entre las deleciones, 6 pacientes presentaron la deleción de un único exón, 10 una deleción de entre 2 y 10 exones y 6 con más de 20 exones deletados. La deleción más grande fue de 54 exones, iniciando desde el exón 1. Además, 28 casos de deleciones y 4 de duplicaciones corresponden a mutaciones que cambian el marco de lectura. (Ver Figura 1.) Por otro lado, un 24% de los afectados presentan mutaciones entre los exones 2 y 16, mientras que un 50% las presenta entre los exones 43 y 54. Con respecto al análisis de las portadoras, de las 114 analizadas 51 resultaron portadoras, de las cuales 21 eran madres y el resto hermanas, primas, abuelas o tías del paciente índice. En 17 madres no se logró detectar la mutación previamente encontrada en sus hijos. Hubo 4 casos afectados en los que no se contó con la muestra de la madre. **Conclusión:** Un 50% de los probandos presentan una deleción o una duplicación. Con base en este dato, surge el cuestionamiento si es necesario implementar la secuenciación del gen *DMD*. Un 76% de los afectados presentan una mutación que cambia el marco de lectura. Este dato sugiere que el cuadro de DMD podría ser más frecuente que el DMB. Se observa que entre los exones 43 y 54 se ubica una región *hot spot*, lo cual concuerda con lo publicado por diversos autores. La posibilidad de conocer la ubicación y el tamaño de las deleciones, podrá permitir en el futuro identificar cuáles pacientes pueden ser candidatos a nuevas terapias. En un 45% de las portadoras se logró detectar la mutación del probando. A pesar de que no podemos estimar el impacto futuro de este dato, no cabe duda que este dependerá de un adecuado asesoramiento genético.

Palabras clave: Distrofia muscular ligada al cromosoma X, Distrofia Muscular de Duchenne/Becker, distrofina y gen *DMD*.

1. Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo. San José, Costa Rica.

Correspondencia: Danny Alvarado Romero, dalvarador@tamizajecr.com

Hipofosfatasia: Relación con talla baja y asimetría corporal, reporte de caso

Carlos Silvera Redondo¹, Pilar Garavito¹, Andrea Cortes¹,
Bryan Bayona¹, Heidi Mateus²

RESUMEN

Introducción: La Hipofosfatasia es un error innato del metabolismo raro, con una prevalencia de aproximadamente de 1 en 100.000. Es el resultado de mutaciones en el gen ALPL que codifica para la Fosfatasa Alcalina No Específica de Tejido. Estas mutaciones alteran la función de la fosfatasa, lo que lleva a anomalías de la mineralización esquelética y dental. Los sustratos naturales se acumulan, incluyendo al pirofosfato inorgánico, un potente inhibidor de la mineralización esquelética que bloquea la formación de cristales de hidroxiapatita y llevan a osteomalacia. **Objetivo:** Presentamos el caso de un paciente con un cuadro clínico consistente en talla baja y asimetría corporal como manifestaciones clínicas que llevan al diagnóstico. **Reporte de Caso:** Paciente masculino de 6 años de edad, padres no consanguíneos, procedentes de región endogámica, al examen físico presenta talla baja, Leve pectus excavatum, Encurvamiento de piernas. Las radiografías muestran disminución focalizada de la densidad radiológica ósea de la parte distal de los fémures, de las tibias y de los perones bilaterales con buena diferenciación y adelgazamiento de las corticales, compatibles con osteopenia, con acampanamiento metafisarios proximal de las tibias por osteocondrodisplasia. Valores de fosfatasa alcalina de 71U/L, bajos para la edad y género del paciente, Hallazgos compatibles con Hipofosfatasia. **Conclusión:** Se presentan los hallazgos clínicos y paraclínicos que debe llevar a un médico a la sospecha de esta patología subdiagnosticada.

Palabras clave: Hipofosfatasia, talla baja, fosfatasa alcalina, ALPL.

1. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

2. Alexion Pharma. New Haven, Estados Unidos.

Correspondencia: Carlos Silvera Redondo, silcare@gmail.com

Talla baja como manifestación inicial de Hipofosfatasia, Reporte de Caso

Carlos Silvera Redondo¹, Pilar Garavito¹, Jorge Ordoñez¹, Andrea Cortes¹, Gloria Rolon¹, Andres Molina¹, Heidi Mateus²

RESUMEN

Introducción: La Hipofosfatasia es una enfermedad rara, debida a mutaciones en el gen ALPL que codifica para la fosfatasa alcalina, llevando a una disminución en su actividad a nivel de hueso, hígado y riñón. Es una entidad heterogenea con un espectro que va desde las formas extremas que comprometen tempranamente la vida, formas infantiles que se presentan con un compromiso severo de la mineralización ósea, convulsiones e hipercalcemia, hasta adultos que se presentan con pseudofracturas y pérdida temprana de los dientes, sin otra manifestación. **Objetivo:** Presentamos el caso de un paciente cuya primera manifestación de la enfermedad es talla baja. **Métodos:** Paciente de 9 años de edad, género masculino, padres no consanguíneos, consulta por talla baja, al examen físico presenta talla baja proporcionada (-2DS), macrocefalia moderada, deformidad en torax, manos grandes, sin otras manifestaciones asociadas. Se realiza fosfatasa alcalina encontrando niveles de 135 y 125U/L, por debajo de los valores normales para la edad y el género con lo cual se confirma el diagnóstico de la enfermedad. **Conclusión:** La talla baja y el retraso en el crecimiento deben ser considerados como signos de alerta para sospechar Hipofosfatasia

Palabras clave: Hipofosfatasia, talla baja, fosfatasa alcalina, ALPL.

Mutación De Novo En AGTR2 En Una Familia Con Discapacidad Cognitiva Ligada a X

Harvy Mauricio Velasco^{1,2}, Laudy Astrid Pabón Pérez^{1,2}

RESUMEN

Introducción: La angiotensina II es ampliamente conocida por su función en el sistema renina angiotensina aldosterona, responsable de regular la presión arterial y el equilibrio hidroelectrolítico, por medio de su acción sobre los receptores AGTR1 and AGTR2. Algunos polimorfismo en el gen AGTR2 han sido asociados con preeclampsia e hipertensión esencial. Existe muy poca evidencia con relación a la presencia de alteraciones en este gen y patologías neuropsiquiátricas. La etiología de la discapacidad cognitiva es heterogénea, se encuentran reportados en la literatura múltiples genes autosómicos involucrados y alrededor de 102 genes relacionados con discapacidad cognitiva secundaria a alteraciones en el cromosoma X. En el presente reporte de caso se presenta una familia que cursa con discapacidad cognitiva ligada a X por mutación en el gen AGTR2. **Métodos:** Reportamos una familia, en la cual la madre y tres hijos varones, cada uno producto de unión con diferente progenitor, presentan discapacidad cognitiva, asociada a alteraciones en el comportamiento. Dos de ellos presentan alteración del lenguaje y uno cursa con síndrome convulsivo. En los cuatro miembros fue encontrada la mutación missense 394A>T en el exón 3 del gen AGTR2, que genera cambio en la proteína Ile123phe. **Conclusión:** Este es el sexto reporte descrito, de alteraciones cognitivas, específicamente de trastorno del aprendizaje y retardo mental, asociado a mutaciones en el gen AGTR2. La mutación encontrada fue analizada en PolyPhen y se encontró que aunque es una mutación nueva, pareciera que es patogénica y consideramos que este es un hallazgo importante descrito en población latinoamericana.

Palabras clave: Retardo mental ligado a X, Colombia, Gen AGTR2.

1. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

2. Alexion Pharma. New Haven, Estados Unidos.

Correspondencia: Carlos Silvera Redondo, silcared@gmail.com

1. Instituto De Ortopedia Infantil Roosevelt. Bogotá, Colombia.

2. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Harvy Mauricio Velasco, hmvelascop@unal.edu.co

Síndrome Miller – Dieker: Reporte de un caso clínico y estudio molecular

Andrea Cortés¹, Nicolas Laza¹, Pilar Garavito¹, Carlos Silvera¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Miller-Dieker (SMD) (OMIM 247200) es causado por una microdeleción en el locus 17p13.3, que involucran los genes *PAFAH1B1 (LIS1)*, *YWHAE*, *HIC1*, *PRPF8*, entre otros. SMD tiene una prevalencia de 1/100.000 nacidos vivos. Estos pacientes presentan anomalías cerebrales, como lisencefalia, ventriculomegalia, anomalías en el cuerpo calloso, microcefalia, convulsiones y déficit cognitivo; dismorfismo facial, como frente y occipucio prominentes, nariz pequeña, narinas antevertidas, orejas de implantación baja, labios prominentes y micrognatia; además, pueden presentar anomalías cardíacas y genitourinarias. **Objetivo:** El objetivo de este trabajo es presentar las manifestaciones clínicas características sugestivas de una paciente con SMD y su confirmación por estudios moleculares. **Materiales y Métodos:** Paciente femenina remitida a los 8 meses al servicio de Genética por epilepsia, hipotonía y retraso global del desarrollo; producto del primer embarazo a término de padres en edad adecuada. Al examen físico, se evidencia hipotonía generalizada, mirada fija, narinas antevertidas, boca en carpa, micrognatia, orejas aladas con leve rotación posterior, cuello largo y sindactilia cutánea entre el 2o y 3er dedo de los pies. RMN cerebral reporta pérdida de los giros corticales, lisencefalia, con engrosamiento cortical y EEG con elementos tipo paroxismos supresión. Estudio de microarreglos evidencia microdeleción de region 17p13.3 de 657kb, con pérdida de los genes *RF1*, *R4RL1*, *DPH1*, *HIC1*, *SMG6*. **Discusión y conclusión:** SMD es una enfermedad de baja prevalencia que debe considerarse en pacientes con lisencefalia asociado a las facies dismórficas ya descritas y considerar en el diagnóstico diferencial entidades como lisencefalia aislada y la microcefalia osteodisplásica primordial.

Palabras clave: Síndrome de Miller-Dieker, lisencefalia, microcefalia, epilepsia.

Trisomía 8 (Síndrome de Warkany): Presentación de un caso

Valentina Turbay¹, Aida Rodríguez¹, Gloria Rolon¹,
Andrea Cortés¹, Andres Molina¹, Nicolas Laza¹,
Carlos Silvera¹, Pilar Garavito¹

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Warkany es un trastorno de baja ocurrencia producido por la presencia de tres copias del cromosoma 8. Las características fenotípicas son labios gruesos, camptodactilia, clinodactilia, pliegues profundos en piel palmares y plantares, anomalías en vertebras o cadera, y déficit cognitivo. Tiene una incidencia mundial de 1/25.000-50.000 nacidos vivos con una predilección por el sexo masculino 5:1 asociada en su mayoría a mosaicismos. A nivel mundial, hay más de 100 casos descritos en la literatura de mosaicismo de trisomía 8. En Colombia, se han publicado dos casos de trisomía 8 tipo mosaicismo, con lo que nuestro caso sería el primer reporte de una trisomía 8 de tipo libre y universal. **Materiales y Métodos:** Paciente de sexo masculino de 11 años de edad remitido a los servicios de Genética y Neuropediatría por presentar retraso psicomotor y dificultad en el aprendizaje, déficit cognitivo moderado (CI 49); Examen físico: hipertelorismo ocular, labios gruesos, tronco alargado, hipertelorismo mamario, adelgazamiento distal de las falanges, manos y pies grandes. Exámenes paraclínicos: RMN Cerebro evidencia agenesia de cuerpo calloso; Ecografía renal: doble sistema colector izquierdo, hidronefrosis con estrechez uretral; Audiometría: hipoacusia neurosensorial bilateral; Cariotipo: trisomía 8 (47,XY,+8). **Discusión y Conclusión:** Las trisomías 8 de tipo libre y universal son en su mayoría abortadas, no viables. Hasta ahora el mayor porcentaje de casos reportados corresponden a mosaicismos por lo tanto nuestro paciente se considera el primer caso de una trisomía 8 libre y universal compatible con la vida.

Palabras clave: Trisomía 8 universal, mosaicismo, trisomía 8, retraso psicomotor, síndrome de Warkany.

1. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Pilar Garavito, mpgaravi@uninorte.edu.co

1. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Pilar Garavito, mpgaravi@uninorte.edu.co

Primer caso de Síndrome de Townes-Brocks (TBS) en Colombia

Carlos Otero Herrera¹, Vanessa Sabella Jiménez¹,
Gloria Rolon Martínez¹, Carlos Silvera Redondo¹,
Pilar Garavito¹

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Townes-Brocks (OMIM: 107480) (TBS), se caracteriza por tres manifestaciones clínicas mayores: malformación anorrectal (ano imperforado o estenosis anal), orejas displásicas y malformaciones de pulgar. Es un trastorno genético raro con herencia autosómica dominante, con una prevalencia estimada de 1/250,000, registrándose aproximadamente 164 casos en la literatura. Este es el primer caso de TBS reportado en Colombia. El objetivo de este trabajo es reportar el fenotipo y pronóstico del primer caso de TBS en Colombia. **Materiales y métodos:** Recién nacido de sexo masculino ingresa al Servicio de Neonatología del Hospital Universidad del Norte por presentar orejas displásicas, atresia de coanas, paladar hendido, ausencia de radio y pulgar, y ano imperforado. Examen Físico: Ausencia de pabellón auricular, ausencia de conductos auditivos, apéndices preauriculares cutáneos bilaterales, paladar hendido, micrognatia, cuello corto, mesomelia de extremidades superiores, agenesia bilateral de radio y pulgares, permeabilidad esofágica, rafe perineal prominente y ano imperforado. Estudios imagenológicos, evidencian ausencia de ambos radios y ambos pulgares; escoliosis lumbar de convexidad izquierda, hemivertebbras en L2 y L5; la ultrasonografía abdominal evidencia agenesia renal izquierda; Cariotipo: 46,XY. A las 7 horas de nacimiento, a pesar de maniobras de reanimación intensivas, paciente fallece. No fue posible la realización de estudios moleculares. **Discusión y Conclusión:** TBS es un trastorno genético con gran variabilidad de fenotipo y pronóstico, generado por diferentes mutaciones en la secuencia del gen *SALL1* (16q12.1). Los hallazgos clínicos y paraclínicos de nuestro paciente cumplen con las características de los pacientes reportados en la literatura con TBS.

Palabras clave: Síndrome de Townes-Brocks, ano imperforado, agenesia de radio, agenesia de pulgar, displasia de orejas.

Displasia Frontonasal: Embriología y presentación de caso

María C Orozco¹, Jaime Ibarra¹, Andrés Molina¹, Andrea Cortés¹,
Pilar Garavito¹, Carlos Silvera¹

RESUMEN

Introducción: El desarrollo facial inicia con la formación de las células de la cresta neural y del mesenquima precordial, y su posterior migración forma las prominencias faciales. La displasia frontonasal (DFN)(OMIM 136760), se produce por una alteración en el desarrollo y unión de la prominencia frontonasal con las prominencias maxilares, afectando la porción frontal de la cara, los ojos y la nariz. Esta puede ser el resultado de problemas durante la gestación (hipovolemia transitoria, hemorragia, bandas amnióticas, o teratógenos) y de mutaciones en los genes *ALX3*, *ALX4*, *EFNB1*, entre otros. Clínicamente presentan hipertelorismo ocular marcado, cabello con implantación en forma de pico de viuda, nariz bifida, labio y paladar hendido y anomalías oftalmológicas, entre otros. La mayoría de estos individuos tienen una inteligencia normal. El objetivo de este trabajo es revisar la embriología asociada a DFN y presentación de un caso. **Materiales y Métodos:** Paciente masculino de 18 meses, con padres consanguíneos, niega exposición a teratógenos y otras complicaciones en el embarazo. Al examen físico, presenta braquicefalia, frente amplia, hipertelorismo ocular, orejas de implantación baja, puente nasal alto, nariz bifida y amplia y desarrollo psicomotor adecuado. **Discusión y Conclusión:** Por el fenotipo del paciente se clasifica como DFN. La etapa crítica para el desarrollo facial es entre la 4a y 8a semana, por lo que complicaciones a nivel vascular y teratogenico pueden conllevar la presencia de esta patología. En el paciente estudiado, los padres son consanguíneos, lo cual orientaría su modelo de herencia como autosómica recesiva, y su posterior asesoramiento genético.

Palabras clave: Embriología, Displasia frontonasal, anomalías congénitas.

1. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Pilar Garavito, mpgaravi@uninorte.edu.co

1. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Carlos Silvera, csilvera@uninorte.edu.co

Quilomicronemia familiar: Reporte de un caso clínico

Jaime Ibarra¹, Andrea Cortés¹, Leticia Martínez, Brayan Bayona¹,
Pilar Garavito¹, Carlos Silvera¹

RESUMEN

Introducción: Las dislipidemias durante la niñez presentan un amplio espectro clínico con influencia medio ambiental por lo que son un reto diagnóstico. El síndrome de Quilomicronemia Familiar (OMIM 118830), tiene una incidencia <1/1.000.000 en población general; estos pacientes presentan lipemia retiniana, xantomatosis, episodios de dolor abdominal asociado con pancreatitis y un perfil lipídico “típico” con valores de Triglicéridos >1000mg/dl, Colesterol total aumentados y LDL y HDL disminuídos. El objetivo de este trabajo es reportar una paciente con perfil lipídico compatible con Quilomicronemia familiar. **Materiales y Métodos:** Paciente femenina de 10 años, producto de primer embarazo de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares; con percentil 10 para Peso/Edad y percentil 25 para Talla/Edad quien es remitida al servicio de Genética por historia de dos hospitalizaciones por dolor en miembros inferiores, hipertrigliceridemia (1982mg/dl) e hipercolesterolemia (400mg/dl). Niega dolor abdominal y al examen físico, no hay signos asociados a hipertrigliceridemia. Recibe tratamiento con dieta, Omega 3 y Gemfibrozil. Estudio de lipasa ácida lisosomal fue negativo, pendiente realización de estudio molecular. **Discusión y conclusión:** El perfil lipídico de nuestra paciente es compatible con el síndrome de Quilomicronemia Familiar. Esta condición es producida por un defecto metabólico de los quilomicrones en donde mutaciones en el gen *LPL* (*Lipoprotein Lipasa*) conducen a una disminución o ausencia de la actividad enzimática encargada del proceso de hidrólisis a nivel plasmático de los triglicéridos transportados por VLDL y quilomicrones. La Quilomicronemia familiar se hereda de forma autosómica recesiva y por las complicaciones asociadas es importante un manejo y diagnóstico oportuno, así como, un asesoramiento genético adecuado.

Palabras clave: Quilomicronemia familiar, Hipertrigliceridemia, Lipoprotein Lipasa.

Ictiosis lamelar (Bebé Colodión). Reporte de caso clínico

Yuraini Cantillo¹, Esperanza Meléndez², Gerzain Rodríguez³,
Andrea Cortés¹, Manuel Bravo⁴, Carlos Silvera-Redondo¹,
Pilar Garavito¹

RESUMEN

Introducción: Las ictiosis hacen referencia a un grupo heterogéneo de trastornos de la queratinización cuya característica principal es la aparición de escamas anormales de la piel. La ictiosis lamelar (IL) (OMIM 242300) tipo bebé colodión, se presenta en 1 en 50,000 a 100,000 nacidos. No existe mayor información sobre la epidemiología de esta patología en Colombia. **Materiales y métodos:** Paciente de sexo femenino quien al momento del nacimiento requirió estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal, debido a dificultad respiratoria. Se realiza descripción de lesiones en papel celofán y eritema generalizado con posterior descamación cefalocaudal a los diez días de vida. Examen físico evidencia escamas pigmentadas en tronco, brazos y piernas de diferentes tamaño acompañada de lesiones descamativas en cuero cabelludo, pliegues, palmas y plantas. Biopsia de piel evidencia epidermis con acantosis discreta. Capa granulosa prominente y capa córnea gruesa, compacta con algunas células paraqueratóticas. Dermis superficial y media con algunos linfocitos perivasculares, consistense con IL. Se solicita estudio molecular el cual reporta una mutación tipo delección de 5 pares de bases c.1223-1227delACACA (p.Asp408ValfsX21) de forma homocigota en el exón 8 en el gen *TGMI* (transglutaminasa 1). Hasta la actualidad la paciente ha evolucionado de manera satisfactoria bajo los cuidados médicos. **Discusión y Conclusión:** IL es una enfermedad genéticamente heterogénea de pronóstico variable, el gen implicado en el 90% de los casos es *TGMI*, locus 14q12. El diagnóstico se establece en base a las características clínicas. Los hallazgos de la paciente y su estudio molecular confirman diagnóstico de IL de herencia autosómica recesiva.

Palabras clave: Bebé colodión, ictiosis lamelar, ictiosis, descamación, mutación, *TGMI*.

1. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

2. Universidad Libre Seccional Barranquilla. Barranquilla, Colombia.

3. Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

4. Clínica La Asunción. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Pilar Garavito, mpgaravi@uninorte.edu.co

1. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Carlos Silvera, csilvera@uninorte.edu.co

Secuenciación de nueva generación: análisis de alteraciones cromosómicas en muestras embrionarias y productos de aborto

Suleima Carpeta¹, Jenny Blanco¹, Claudia Serrano¹

RESUMEN

Introducción: Las aneuploidías son causa más frecuente de aborto espontáneo temprano, fallos de implantación en ciclos de reproducción asistida y defectos congénitos prenatales. El Screening Genético Preimplantacional (PGS) utilizando Secuenciación de Siguiete Generación (NGS), permite el análisis completo de los cromosomas en una blastómera de un embrión o en células del trofoectodermo, a fin de seleccionar y transferir aquellos embriones cromosómicamente normales e incrementar la tasa de éxito reproductivo. **Objetivo:** Analizar alteraciones cromosómicas en muestras embrionarias y productos de aborto a través de NGS. **Métodos:** Se analizaron 2 muestras con cinco células cada una de trofoectodermo y 6 muestras de productos de aborto. Las muestras para NGS se prepararon con la tecnología Illumina Veriseq PGS. Los ADN de aborto se llevaron a concentraciones diferentes equivalentes a 1, 2 y 3 células. Los productos de aborto habían sido previamente analizados mediante MLPA. El análisis de datos se desarrolló con software BlueFuse Multi. **Resultados:** En las 6 muestras de producto de aborto analizadas se encontraron las siguientes aneuploidías: trisomía 2 (1 caso), trisomía 8 y 14 (1 caso), trisomía 21(1 caso) trisomía 15 (1 caso) triploidia XXY (1 caso); en las 2 muestras de trofoectodermo una presento mosaísmo siendo solo 1 embrión viable para transfer. **Conclusión:** NGS permite la identificación de aneuploidías en biopsias de muestras embrionarias, siendo una técnica sensible y eficiente para la evaluación de alteraciones cromosómicas en muestras críticas como biopsias de blastocisto candidatos a implantación. Los resultados obtenidos se correlacionaron con los obtenidos previamente por MLPA.

Palabras clave: Aneuploidía, PGS, Preimplantacional y NGS.

Niveles de fosfatasa alcalina bajos en un paciente con uso crónico de esteroide pero confirmación molecular de hipofosfatasa

Carolina Rivera¹, Mayerly Prada¹, Luz Stella Gonzalez¹,
Ricardo Gastelbondo¹

RESUMEN

Introducción: La hipofosfatasa es un error innato del metabolismo causado por mutaciones en el gen *ALPL* el cual codifica para la isoenzima de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP). La acumulación de los substratos conllevan a manifestaciones clínicas multisistémicas. La actividad sérica baja de la fosfatasa alcalina (FA) es el marcador bioquímico utilizado pero puede tener falsos positivos como lo es el uso crónico de esteroides. **Objetivo:** Reporte de caso de un paciente con uso crónico de esteroides, hipofosfatasa y confirmación molecular de hipofosfatasa. **Métodos:** Paciente masculino de 7 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticodependiente quien recibía manejo con prednisolona y ciclosporina a dosis variables. Ingresó por anasarca y oliguria. Se documenta proteinuria en rango nefrótico, dislipidemia, hipoalbuminemia, elevación de nitrogenados, deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo, FA baja y niveles de calcio, fósforo y magnesio normales. Tiene antecedente de pérdida prematura no traumática de los dientes deciduos con raíz intacta. Se realizaron estudios moleculares para hipofosfatasa. **Resultados:** Se identifica la variante C.-214G>T en el gen *ALPL*. **Discusión:** El caso clínico ilustra los cambios bioquímicos del metabolismo óseo en pacientes con síndrome nefrótico. Aunque los niveles bajos de FA podrían haberse atribuido al uso crónico de esteroides, no se correlacionaban con los niveles elevados de PTH, lo cual se pudo explicar por coexistencia de la mutación demostrada del gen *ALPL*. **Conclusión:** Niveles bajos de FA en pacientes con uso crónico de glucocorticoides no excluyen la posibilidad de una hipofosfatasa, especialmente si hay otras manifestaciones clínicas que lo sugieran.

Palabras clave: Nefrótico, glucocorticoides, hipofosfatasa, hipofosfatasa, metabolismo óseo.

1. Centro de Investigación en Genética Humana y Reproductiva GENETIX. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Suleima Carpeta, mileimacs@gmail.com

1. Fundación Cardio-Infantil. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Carolina Rivera, carolinariveran@gmail.com

Microduplicación 12q24.32, ¿un nuevo síndrome?

Wilmar Saldarriaga-Gil¹, Julian Ramirez-Cheyne¹,
Marcela Ríos-Muñoz¹

RESUMEN

Introducción: La Hibridación genómica comparativa por microarreglos (HGCM) es una herramienta diagnóstica de primera línea en pacientes con discapacidad intelectual, espectro autista, y anomalías congénitas múltiples de etiología desconocida, que con la creación y uso de bases de datos ha mejorado la interpretación clínica de las variantes de significado incierto. **Objetivo:** Comparar las características clínicas y moleculares de un paciente con una microduplicación 12q24.32 de 1,1Mb con los pacientes reportados con microduplicaciones superpuestas de ese locus. **Métodos:** Se describe un preescolar, de sexo masculino con múltiples hallazgos dismórficos, retraso del desarrollo psicomotor, hipotonía, criptorquidia, entre otros; con una microduplicación monoalélica 12q24.32, de 1,1Mb, que incluye el gen TMEM132C. Se compara con la información disponible en la base de datos <https://decipher.sanger.ac.uk> que correlaciona genotipo-fenotipo en pacientes estudiados por hibridación genómica comparativa. **Resultados:** Hay otros 17 casos con ganancia de material genético de segmentos superpuestos de diferentes longitudes que incluyen el gen TMEM132C. De estos hay descripción fenotípica de 9 pacientes, de los que en tres se encontró: retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual, hipotonía, criptorquidia, entre otros. Se desconoce la función de la proteína TMEM132C. **Conclusión:** Se aporta un paciente con Microduplicación 12q24.32 con fenotipo específico que ha sido reportado en otros casos con igual microduplicación. Se propone que es un nuevo síndrome y se esperan nuevos reportes.

Palabras clave: Microduplicación 12q24.32, hibridación genómica comparativa por microarreglos.

Miotonía congénita de becker en una familia colombiana. Reporte de 2 casos

Lisa Ximena Rodríguez-Rojas¹

RESUMEN

Introducción: La miotonía congénita se caracteriza por rigidez muscular desde la infancia que se alivia con repetidas contracciones musculares. Todos los grupos musculares estriados pueden estar afectados e hipertróficos. Los individuos cursan con debilidad progresiva y ataques de debilidad transitoria después de un descanso. La forma autosómica recesiva conocida como variante de Becker, muestra síntomas más severos que la forma autosómica dominante (variante Thomsen). El único gen conocido asociado a miotonía congénita es el CLCN1 (skeletal muscle chloride channel), cuya secuenciación, detecta más de 95% de las variantes patogénicas causantes tanto de las formas autosómicas dominantes como las recesivas de miotonía congénita. Las mutaciones en este gen reducen la conductancia de los canales de cloro en el sarcolema, causando retraso en la relajación muscular. **Métodos:** Reportamos la presentación clínica y el test genético de dos hermanos de 22 y 20 años, con miotonía congénita de Becker. **Resultados:** Los dos hermanos se diagnosticaron con la forma recesiva de miotonía congénita, conocida como variante de Becker. El diagnóstico se realizó con base en la presentación clínica, EMG, biopsia muscular y secuenciación exómicca en uno de los pacientes. El segundo hermano fue diagnosticado por la presentación clínica y detección de mutación familiar conocida. **Conclusión:** La secuenciación exómicca en trío reveló la presencia de una mutación en forma homocigota en el gen CLCN1, previamente descrita como patogénica para miotonía congénita. Los padres, no consanguíneos, portadores de la misma mutación en forma heterocigota, son asintomáticos. La detección de mutación familiar conocida en el hermano del caso índice reveló la misma mutación de forma homocigota. Reportamos las características clínicas de cada paciente y discutimos los efectos de mutaciones descritas en CLCN1, así como la condición asintomática de los portadores.

Palabras clave: Miotonía congénita, variante Becker, mutación CLCN1.

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Marcela Ríos-Muñoz, marcela.rios@correounivalle.edu.co

1. Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia: Lisa Ximena Rodríguez-Rojas, lixiro@gmail.com

Detección de una variante patogénica en *BRCA1* y dos variantes de significado incierto (VUS) en *CHEK2* y *MSH6* en una paciente con cáncer de mama y ovario hereditario

Cladelis Rubio Gómez^{1,3}, Luz Dary Gutiérrez Bact^{2,3}

RESUMEN

El cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH), es una entidad genética autosómica dominante, caracterizada por riesgo aumentado para cáncer de mama, ovario, próstata y páncreas, en portadores de mutaciones germinales frecuentemente en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. La prevalencia de mutaciones en estos genes varía de acuerdo al país y grupo étnico, estimándose en 1/250-800. Presentamos una paciente de 45 años, diagnosticada con cáncer de mama ductal infiltrante, triple negativo, con antecedente familiar de cáncer de mama en madre, cáncer de estómago en abuelo materno y en tía paterna. Se realizó panel de análisis multigénico para cáncer hereditario. El estudio evidenció una variante patogénica heterocigota en el exón 11 de *BRCA1* c.3331_3334del (p.Gln1111Asnfs*5), conocida como 3450del4. Además se observaron dos variantes de significado incierto (VUS): una en *CHEK2* c.1046A>G (p.Lys349Argly) y otra en *MSH6* c.818G>T (p.Gly273Val). Los pacientes con diagnóstico de CMOH tienen riesgo de cáncer de mama (40-80%), ovario (11-40%), próstata (39%) y páncreas (1-7%). Además de los criterios clínicos de sospecha para detectar mutación en estos genes, que tienen en cuenta la historia personal y familiar, el estudio molecular es de gran relevancia. En este caso, además de la variante patogénica, se detectaron dos VUS, una en un gen asociado previamente con CMOH y otra en un gen asociado con síndrome Lynch. Lo anterior sugiere que podría ser importante realizar asesoramiento genético para síndrome Lynch, con el fin de hacer seguimiento a la VUS, determinar presencia de mutación germinal, riesgo de recurrencia y realizar medidas de vigilancia.

Palabras clave: *BRCA1*, *BRCA2*, cáncer, *CHEK2*, *MSH6*, VUS.

Detección de variantes de significado incierto en paneles de análisis multigénico para cáncer hereditario

Luz Dary Gutiérrez Bact^{1,3}, Cladelis Rubio Gómez^{2,3}

RESUMEN

El cáncer hereditario comprende un grupo de síndromes en los cuales hay riesgo aumentado de presentar diferentes neoplasias, debido a la presencia de mutaciones germinales en oncogenes o supresores tumorales. El auge de la secuenciación masiva ha ayudado a realizar la detección eficiente de variantes patogénicas en síndromes de cáncer hereditario, sin embargo, también ha aumentado el hallazgo de variantes de significado incierto (VUS). Se trata de dos pacientes con hallazgo de VUS; la primera de 38 años con diagnóstico de cáncer de colon no polipósico a los 23 años, antecedente de cáncer de endometrio en madre, tío materno con cáncer de próstata y tía materna con cáncer de mama, reporte de panel con VUS en el gen *MSH2* c.2047G>T, p.Gly683Trp. El segundo caso es una paciente de 34 años con cáncer de mama ductal infiltrante, abuelo materno con cáncer de próstata, y abuelo paterno con cáncer de estómago, reporte de panel con dos VUS: una en el gen *APC* c.6958C>T (p.Pro2320Ser) y otra en *PMS2* c.2395C>T (p.Arg799Trp). En el primer caso, el análisis bioinformático la variante detectada arroja un posible papel causal. En el segundo caso los genes con variantes no se han asociado a cáncer de mama, pero si con cánceres hallados en familiares. Los hallazgos descritos dificultan la vigilancia y seguimiento de los pacientes, por lo cual, el control periódico clínico es relevante en caso de que cambie la clasificación de dichas variantes.

Palabras clave: Cáncer, Lynch, *MSH2*, VUS.

1. Hospital de San José. Bogotá, Colombia.

2. Fundación Universitaria de ciencias de la salud (FUCS). Bogotá, Colombia.

3. Grupo de Ciencias básicas en salud CBS – FUCS. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Cladelis Rubio Gómez, crubio@fucsalud.edu.co

1. Fundación Universitaria de ciencias de la salud (FUCS). Bogotá, Colombia.

2. Hospital de San José. Bogotá, Colombia.

3. Grupo de Ciencias básicas en salud CBS – FUCS. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Cladelis Rubio Gómez, crubio@fucsalud.edu.co

Hiperqueratosis palmoplantar

Sandra Milena Giraldo-García¹, Julián Ramírez-Cheyne^{1,2},
Wilmar Saldarriaga²

RESUMEN

Introducción: Las queratosis palmoplantares constituye un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por engrosamiento de palmas y plantas. Según su aspecto se clasifican en: difusas-focales-punctata. Según su asociación a otras anomalías en: simple(aislada)-compleja(asociada a lesiones de derivados ectodérmicos)-sindrómicas (asociadas a miocardiopatía, sordera, cáncer). La variante epidermolítica de Vörner es difusa, simple, autosómica dominante (genes de queratinas K9 y K1). El fenotipo puede incluir discreta hiperqueratosis en codos-rodillas-nudillos, hiperhidrosis, fisuras. Se maneja con queratolíticos y retinoides. **Objetivo:** Presentar un caso de Hiperqueratosis palmoplantar hereditaria. **Métodos:** Se detectó y se diagnosticó el caso. Se realizó proceso de consentimiento informado para publicación. Se hizo una revisión de la literatura. **Resultados:** Se presenta caso de paciente de 8 años con lesiones palmoplantares eritematosas desde el segundo mes de vida y evolución a placas hiperqueratósicas amarillentas con borde eritematoso, sin compromiso del dorso de manos ni pies, sin otro hallazgo patológico. Historia familiar: patrón autosómico dominante con madre y 13 familiares maternos afectados. Se hizo diagnóstico de hiperqueratosis palmoplantar epidermolítica de Vörner, se explicó diagnóstico, pronóstico y riesgos de recurrencia a la familia. Se instauró manejo. **Conclusión:** Es importante difundir el conocimiento sobre enfermedades raras, como la queratosis palmoplantar, para mejorar tasas de reconocimiento y manejo adecuado, con establecimiento preciso del riesgo de recurrencia y pronóstico según subtipo.

Palabras clave: Queratosis palmoplantar hereditaria, variante Vörner.

Displasia septo-óptica

Maira Alejandra Gil-Prado¹, Diana Marcela González-Duque²,
Julián Ramírez-Cheyne^{1,2}

RESUMEN

Introducción: La displasia septo-óptica (DSO), descrita por De Morsier en 1956, tiene frecuencia 1/10.000. El diagnóstico se hace con 2 características entre: hipoplasia del nervio óptico - hipopituitarismo (talla baja, hipotiroidismo, hipogonadismo, diabetes insípida, insuficiencia adrenal) – alteraciones cerebrales de línea media (ausencia septum pellucidum/cuerpo calloso). Pueden presentar ceguera, nistagmus, estrabismo, discapacidad intelectual, hipertermia/hipotensión por crisis adrenales, ictericia e hipoglicemia neonatales. Puede ser de causa esporádica o genética (HESX1, SOX2). **Objetivo:** Presentar un caso de Displasia septo-óptica. **Métodos:** Se detectó y se diagnosticó el caso. Se realizó proceso de consentimiento informado para publicación. Se hizo una revisión de la literatura. **Resultados:** Se presenta caso de paciente de 40 años con cefalea, vértigo y disautonomía. Antecedentes patológicos: discapacidad intelectual, agudeza visual disminuida, vértigo recurrente y disautonomía, múltiples esquemas antibióticos por fiebre sin foco. Examen físico: febrícula, talla baja, nistagmus, estrabismo, marcha inestable y pobre coordinación. Se estudió para infección sin encontrar foco. Tomografía cerebral mostró agenesia del cuerpo calloso, displasia del septum pellucidum, hipoplasia del nervio óptico. Se diagnosticó displasia septo-óptica. Se explicó el diagnóstico a la paciente y su acompañante y se instauró manejo. **Conclusión:** Es importante difundir el conocimiento sobre enfermedades raras, como la displasia septo-óptica, para mejorar las tasas de reconocimiento clínico y manejo oportunos.

Palabras clave: Síndrome de De Morsier; displasia septo-óptica, enfermedades raras.

1. Unidad Central del Valle del Cauca. Tuluá, Colombia.

2. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Julián Ramírez-Cheyne, juracheyne@gmail.com

1. Unidad Central del Valle del Cauca. Tuluá, Colombia.

2. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Julián Ramírez-Cheyne, juracheyne@gmail.com

Determinación del sexo fetal en Sangre Materna a 673 pacientes en el Centro de Investigación en Genética Humana y Reproductiva GENETIX Bogotá

Lorena Sánchez¹, Claudia Serrano¹, Jenny Blanco¹, Paola Beltrán¹

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico prenatal, requiere la obtención genética a partir de procedimientos invasivos como amniocentesis y biopsias de vellosidades coriónicas. El descubrimiento en 1977 de ADN fetal libre circulante en el plasma materno ofrece un nuevo acercamiento al diagnóstico prenatal no invasivo. Este método también puede ser eficientemente aplicado para la detección del sexo fetal, identificando un fragmento del gen SRY en fetos masculinos, desde las primeras semanas del embarazo, lo cual puede ser de gran importancia en donde se sospechan enfermedades ligadas al X presentes en varones. **Objetivo:** Evaluar la tasa de detección de la prueba para la determinación del sexo fetal por medio del ADN fetal libre circulante en el plasma materno. **Métodos:** Separación de plasma en la sangre materna, extracción de ADN, usando el kit Qiagen y amplificación por PCR en tiempo real. **Resultados:** De 673 muestras de sangre materna desde el año 2012 hasta la fecha, se han reportado 318 sexo femenino representando un porcentaje del 45.3%; 342 sexo masculino representando un porcentaje del 48.7%, dentro de las 673 muestras analizadas se han determinado 11 falsos negativos (1.6%) y 4 resultados no concluyentes (0.6%) estos últimos debido a la baja concentración de ADN fetal en el plasma materno en edades gestacionales tempranas. **Conclusión:** Se ha demostrado que la detección del gen SRY es posible a partir del ADN fetal libre en plasma materno correspondiendo al 3% del total; la tasa de detección es del 96% y esto es aplicable a la detección temprana de enfermedades ligadas al cromosoma X.

Palabras clave: ADN fetal libre, PCR- tiempo real, SRY.

Detección de nuevas mutaciones de Novo en 3 casos de esclerosis tuberosa

Carlos A Quintero V¹, Isabel Fernández², María L Quevedo C¹, Luis G Celis¹

RESUMEN

Introducción: El complejo esclerosis tuberosa es una enfermedad multisistémica, de etiología autosómica dominante, poco frecuente en Latinoamérica, causada por la mutación de los genes TSC1 y TSC2, que se caracteriza por la producción descontrolada de Hamartomas en diferentes órganos y sistemas, y cuyas manifestaciones clínicas pueden ir desde asintomáticas hasta mortales. **Objetivo:** El objetivo de este trabajo es la caracterización de las mutaciones encontradas en 3 casos de esclerosis tuberosa, reportados en la Unidad de Genética de la Policlínica Metropolitana de Caracas, Venezuela. **Métodos:** La metodología consistió en la elaboración de la historia clínica genética, genealogía familiar con los padres, examen físico, estudios paraclínicos complementarios y estudios de secuenciación de ADN por PCR. **Resultados:** Los resultados obtenidos nos señalaron que en los 3 casos se presentaron mutaciones de novo para esclerosis tuberosa, que no han sido reportadas, tanto a nivel nacional como latinoamericano. En uno de los caso el diagnóstico prenatal realizado a la semana 30 de gestación, en su control rutinario por ecografía se detectó la presencia de rabdomiomas cardiacos, y en 2 casos postnatales, asociados a diferentes manifestaciones de esclerosis tuberosa, cuya confirmación se realiza mediante estudios de secuenciación de ADN, identificando diferentes mutaciones de los genes TSC1 y TSC2 (TSC2: variante 1, delección de 4 bp, con nucleótido en la posición 4544 4547, codón 1515-1516; TSC1, c.509-1G->A, empalme IVS 6; TSC1 exón 15 c.1782_1786delGGGCT), confirmando el diagnóstico para los 3 casos.

Palabras clave: Esclerosis tuberosa, hereditaria, hamartoma, mutación, TSC1, TSC2.

1. Centro de Investigación en Genética Humana y Reproductiva GENETIX. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Paola Beltrán, paobm81@yahoo.es

1. Facultad de Medicina. Chía, Colombia.

2. Policlínica Metropolitana. Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Luis G Celis, luis.celis@unisabana.edu.co

Enfermedad renal crónica terminal en una familia con Síndrome de Bardet-Biedl

Carlos Garzón¹, Yaqueline Ladino¹, Orietta Beltrán^{1,2}

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Bardet-Biedl, es un trastorno genético heterogéneo autosómico recesivo, posee: criterios mayores (retinopatía pigmentaria, polidactilia postaxial, obesidad central, trastornos del aprendizaje, hipogonadismo o dismorfología genital y anomalías renales) y menores (trastornos del neurodesarrollo, anormalidades orodentales, cardiovasculares, hepáticas, endocrinológicas y dismorfismo craneofacial) que son la base para el diagnóstico clínico. El compromiso renal estructural y funcional es frecuente y tiene como alternativa terapéutica optar por el trasplante renal en estadios terminales. **Objetivo:** describir la presentación clínica de dos hermanas de padres sanos no consanguíneos con síndrome de Bardet-Biedl, oriundas de la región Andina colombiana. **Métodos:** Análisis retrospectivo de la historia natural de la enfermedad puntualizando el deterioro renal, en una familia con Síndrome de Bardet-Biedl. **Resultados:** Primera afectada de 14 años de edad presentó polidactilia, sobrepeso y enfermedad renal crónica terminal a los 5 años, requiriendo trasplante renal exitoso. Segunda hija de 6 años de edad, nació con polidactilia, reflujo vesicoureteral grado III, posteriormente desarrolla obesidad, hígado graso, hipertensión pulmonar e infecciones urinarias, actualmente con tasa de filtración glomerular de 40ml/min/1.7m² en manejo integral. **Conclusión:** El seguimiento multidisciplinario minimiza las complicaciones metabólicas, cardíacas y hepáticas, propias de la enfermedad para obtener mejores resultados en pacientes candidatos para trasplante. El asesoramiento genético familiar es la herramienta de prevención primaria que ofrece a los padres comprensión de la herencia y riesgo de recurrencia, permitiendo el diagnóstico precoz de familiares para manejo temprano aumentando la expectativa y calidad de vida.

Palabras clave: Síndrome de Bardet-Biedl, enfermedad renal crónica, trasplante renal.

Rabdomioma cardíaco en contexto de esclerosis tuberosa tratado con everolimus: presentación de caso

Carlos E Prada¹, Karen A Mantilla², Javier Castro³, Laura Forero⁴

RESUMEN

Introducción: Rabdomioma, tumor cardíaco primario más común de la infancia. En un 72% relacionado con esclerosis tuberosa. Puede traer complicaciones como arritmias y obstrucción del flujo ventricular y muerte temprana. Recientemente, los inhibidores de mTOR demuestran eficacia en pacientes con tumores cardíacos inoperables. **Objetivo:** Evaluar utilidad de manejo con Everolimus en rabdomiomas cardíacos inoperables. **Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa y rabdomioma cardíaco inoperable con o sin tratamiento con everolimus seguidos en la Fundación Cardiovascular de Colombia durante el 2014 a 2016. **Resultados:** 12 pacientes con esclerosis tuberosa fueron identificados en la Fundación Cardiovascular de Colombia. Tres pacientes presentaron rabdomiomas cardíacos inoperables (3/12). Todos los pacientes (3/3) presentaron lesiones intracardiacas de manera prenatal. Antecedente familiar de esclerosis tuberosa fue identificado en 2 de 3 pacientes. Evaluación posnatal reveló en paciente #1 múltiples lesiones intracardiacas sin obstrucción del flujo ventricular. Paciente #2 rabdomioma masivo en tracto de salida con obstrucción del flujo ventricular. Paciente #3 rabdomioma masivo en cavidad ventricular izquierda sin obstrucción del tracto de salida. Rabdomiomas fueron inoperables en los 3 pacientes. Taquicardia supraventricular fue observada en todos los pacientes. Dos pacientes recibieron tratamiento con everolimus (Paciente #1 y #3) con disminución de lesiones intracardiacas y resolución de arritmias. Paciente #2 no recibió everolimus y fallece durante etapa neonatal por obstrucción del flujo. **Conclusión:** Everolimus debe ser considerado tratamiento en pacientes con rabdomiomas cardíacos inoperables basados en cohorte de pacientes evaluada.

Palabras clave: Esclerosis tuberosa, rabdomioma cardíaco, everolimus, arritmias.

1. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.
2. Fundación HOMI -Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Garzón Carlos, carlos-garzonb@hotmail.com

1. Fundación Cardiovascular de Colombia y Hospital Internacional de Colombia. Bucaramanga, Colombia.
2. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia.
3. Fundación cardiovascular de Colombia. Bucaramanga, Colombia.
4. Universidad militar nueva granada. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Carlos Prada, carlosprada@fcv.org

Mosaicismo síndrome de Turner: Reporte de 5 casos en Santander, Colombia

Gustavo A Contreras-García¹, Julieth A Caballero-Velásquez²,
Víctor C Mendoza-Rojas¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Turner mosaico (STM) es la anomalía cromosómica más común en niñas con diversas y tardías formas de presentación, haciendo parte hasta del 50% de los cariotipos (30% duplicación, 5% cromosoma Y, 15% de otro cariotipo) (1). **Materiales y métodos:** En el reporte de casos presentado a continuación se describen: 1. Los motivos de consulta, siendo las más comunes la talla baja y la amenorrea; 2. Las variaciones clínicas encontradas, mostrando una relación entre estas y el cariotipo presentado, sin estar presente en ninguna de las pacientes alteraciones mayores; 3. los resultados de exámenes, observándose en su mayoría de casos la falla ovárica. **Discusión:** Las pacientes con STM presentan gran variabilidad de alteraciones fenotípicas, lo cual genera que se realicen diagnósticos tardíos, esto acorde con diversos reportes realizados (2). Las alteraciones mayores no son comunes en estas pacientes ya que a comparación con otros reportes, las alteraciones de tipo cardíaco se presentan en el mismo porcentaje que en la población general (3). Al cariotipo 45X-46XY con SRY positivo se les realizó gonadectomía profiláctica por el riesgo de transformación a gonadoblastoma y malignidad (4). **Conclusión:** Actualmente se requiere de más estudios tanto a nivel nacional como internacional para obtener más herramientas para el diagnóstico temprano y para el seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: Enfermedad cromosómica, monosomía del X, mosaicismo, talla baja, amenorrea.

Síndrome Kearns-sayre con presentación inicial de talla baja y disfunción endocrina

Justine Patiño¹, Orietta Beltrán^{1,2}, William Márquez²

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Kearns-Sayre es una enfermedad mitocondrial (1-3 en 100.000) con presentación clínica antes de los 20 años, caracterizada por oftalmoplejía externa progresiva, degeneración pigmentaria retiniana, ataxia y bloqueo auriculoventricular. Ocasionalmente, se asocia con hipotiroidismo, diabetes mellitus insulino dependiente y deficiencia de la hormona de crecimiento. **Objetivo:** Describir la evolución clínica de una adolescente con Síndrome de Kearns-Sayre. **Descripción caso:** Niña de 14 años con padres sanos no consanguíneos y hermano sano, quien presenta en infancia temprana retardo del crecimiento, diabetes mellitus insulino dependiente, ptosis y retinitis pigmentaria. Posteriormente, cursa con empeoramiento clínico consistente en ataxia cerebral, hipoacusia, neuropatía periférica, osteopenia, atrofia muscular generalizada con debilidad muscular y acidosis tubular renal. Actualmente con talla: 118cm, peso: 23Kg, con ptosis, disartria, temblor intencional, dismetría y marcha atáxica, no desarrollo puberal. Paraclínicos relevantes: Estudio de espectroscopia por resonancia magnética que muestra alteración en la sustancia blanca, pico de ácido láctico en ganglios basales. Hibridación genómica comparada ADN mitocondrial en sangre periférica y electrocardiograma normales. **Conclusión:** Nuestra paciente presenta un cuadro progresivo con compromiso multisistémico fenotípicamente compatible con Síndrome Kearns-Sayre. En algunos afectados se comprometen múltiples órganos endocrinos, como tiroides, paratiroides, células endocrinas pancreáticas y/o gónadas. El tratamiento es sintomático y de soporte de las condiciones específicas. El uso de coenzima Q10 ha sido aprobado para su tratamiento. El 80% de los casos se ocasiona por deleción en el genoma mitocondrial, la cual se descartó. Se requiere análisis de secuenciamiento completo mitocondrial para confirmación molecular y complementar el asesoramiento genético familiar a sus relacionados.

Palabras clave: Síndrome de Kearns-Sayre, herencia mitocondrial, diabetes mellitus insulino dependiente, talla baja, ataxia.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

2. Médico Interno, UNAB. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Gustavo Adolfo Contreras García, gacontre@uis.edu.co

1. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

2. Fundación HOMI -Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Beltrán Orietta, orietta.beltran@unimilitar.edu.co

Nuevas mutaciones en el gen *ABCA12* asociadas a ictiosis laminar severa en un paciente ecuatoriano

Andrés Ordóñez-Ugalde^{1,2}, Uxia Esperón-Moldes¹,
Martha Montalván³, Laura Rodríguez-Pazos⁴, Manuel Ginarte⁵,
Luis Santomé¹, Virginia Miranda³, Nora Ugalde²,
Juan Carlos Ruiz³, Ana Vega¹

RESUMEN

Introducción: Las ictiosis congénitas autosómicas recesivas (ARCI) se han relacionado con mutaciones en más de 9 genes descritos hasta el momento, entre ellos el gen *ABCA12*, que se ha asociado a la Ictiosis Arlequín (IA), Ictiosis Laminar (IL), y la Eritrodermia Ictiosiforme Congénita (EIC). **Objetivo:** Realizar el diagnóstico genético en un paciente ecuatoriano de 4 años, con cuadro clínico de Ictiosis Laminar severa mediante el análisis de los genes implicados en la patología. Realizar una correlación genotipo-fenotipo. **Métodos:** Se obtuvo ADN a partir de sangre periférica del paciente y sus padres. La muestra de ADN genómico fue enriquecida y secuenciada en el SOLiD 5500xl. Las mutaciones identificadas fueron comprobadas en el paciente y sus padres, mediante secuenciación Sanger. **Resultados:** El estudio genético llevó a la identificación de dos mutaciones en el gen *ABCA12*: una mutación truncante c.6610C>T (p.Arg2204X) y una mutación missense c.5779G>T (p.Val1927Leu) no descrita previamente. El análisis de predicción *in silico* sugiere que el efecto de la mutación missense c.5779G>T (p.Val1927Leu) sea realmente sobre el proceso de *splicing*. Este cambio conllevaría una alteración importante la función de la proteína que explicaría el fenotipo severo de nuestro paciente. **Conclusión:** La severidad de las mutaciones en el gen *ABCA12* se relaciona con el fenotipo clínico que desarrolla el paciente.

Palabras clave: Ictiosis Congénita Autosómica Recesiva, Ictiosis Lamelar, *ABCA12*, *splicing*, missense.

Enfermedad respiratoria mortal causada por mutación homocigota introica en el gen *ABCA3*

Felipe Ruiz-Botero¹, Harry Pachajoa²,
Luis Enrique Escobar Meza³, Vania Alexandra Villota Delgado¹,
Adriana Ballesteros⁴, Ivan Padilla⁴, Diana Duarte⁴

RESUMEN

Introducción: El surfactante pulmonar es una compleja mezcla entre lípidos y proteínas. Mutaciones en SP-C, SP-D y *ABCA3* han sido relacionadas con disfunción del surfactante e insuficiencia respiratoria neonatal en infantes a término. El transportador dependiente de la unión de ATP subfamilia A miembro 3 (*ABCA3*) facilita la transferencia de lípidos a cuerpos lamelares. **Objetivo:** Reportar el caso de un paciente con déficit del surfactante asociado a la presencia de una mutación en homocigosis introica del gen *ABCA3*. **Metodología:** Se caracteriza clínica y molecularmente paciente con déficit de surfactante. **Resultados:** Producto a término masculino de padres no consanguíneos, raza mestiza, con depresión respiratoria severa después del parto, se establece tratamiento invasivo con resultado no satisfactorio. Se realiza secuenciación del gen *ABCA3* encontrándose en el intrón 25 mutación en homocigosis, una transición C>T (IVS25-98T) en la posición 98 desde el exón 26. **Conclusión:** La presentación clínica y los hallazgos histopatológicos del caso son consistentes con falla respiratoria neonatal causada por deficiencia del surfactante. El análisis de la mutación IVS25-98T demuestra que el cambio en homocigosis explica en este caso la falla respiratoria presentada por el paciente. la enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico recesivo; se realizó consejería genética a los padres, informándoles del riesgo de recurrencia y opciones de tratamiento.

Palabras clave: *ABCA3*, Surfactante pulmonar, Anomalía congénita.

1. Fundación Pública Gallega de Medicina Xenómica-SERGAS, CIBERER, IDIS. Santiago de Compostela. España.
2. Laboratorio Biomolecular. Cuenca, Ecuador.
3. Universidad Espíritu Santo. Ecuador.
4. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo, España.
5. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, España.
Correspondencia: Andrés Ordoñez Ugalde, andres_ordo@outlook.com

1. Universidad Icesi. Cali, Colombia.
2. Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.
3. Universidad del Valle. Cali, Colombia.
4. Neonatología Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
Correspondencia: Felipe Ruiz-Botero, feliperuizb@hotmail.com

Síndrome de Deleción 13q con Duplicación 1q42 caracterizado mediante estudio de Hibridación Genómica Comparativa array (aCGH)

Juan Sebastián Arias-Flórez¹, Cesar Alfonso Gómez Fontalvo¹,
Gustavo Adolfo Contreras-García¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Deleción 13q se caracteriza por alteraciones en el fenotipo facial, genital y del neurodesarrollo; por otro lado el síndrome de duplicación 1q se ha descrito poco y tiene gran variabilidad de expresión. **Caso Clínico:** El paciente es producto de II Gestación, embarazo controlado, evidencia de ventriculomegalia en semana 23, amniocentesis con cariotipo que reporta: 46, XX, add(13)(q34). Nacimiento por cesárea, 38 semanas, peso 2850 gr, talla: 49 cm. Resonancia Magnética Nuclear cerebral: reporta agenesia de cuerpo caloso, quiste subaracnoideo retrocerebeloso, pequeño quiste aracnoideo anterior y superior al tercer ventrículo. Se evalúa a los 8 meses encontrando Talla: 69 cm (90perc.), Peso: 8 Kg (75-90perc.), Perímetro Cefálico: 45 cm (+2DS). Fontanelas amplias, nevus flammeus, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, pabellones auriculares hipoplásicos con anomalías menores, paladar ojival, impresiona uretra con dos orificios, hipoplasia labios menores, hipotonía. Ecocardiograma: Comunicación interventricular, comunicación interauricular e hipertensión pulmonar. Radiografía columna: escoliosis dorso lumbar. Se decide realizar Hibridación Genómica Comparativa array que reporta: Duplicación 1q42.12-q44 tamaño 24,081 Mb y Deleción 13q34 tamaño 3,772 Mb. Se realiza estudio citogenético a los padres, encontrando en la madre una translocación entre cromosomas 1 y 13. **Discusión:** Existen pocos casos reportados en la literatura de estas alteraciones estructurales por separado, pero hasta la fecha no existe ningún caso con este tipo de rearrreglo, lo cual hace excepcional este caso y plantea un reto en el abordaje clínico y pronóstico.

Palabras clave: Cromosoma 13, Deleción distal 13q, anormalidad cromosómica, Deleción 13q34, Duplicación 1q.

Mutación Bialélica en *HERC1* en una forma síndromica de sobrecrecimiento y retardo mental

Orietta Beltrán^{1,2}, Jubby Marcela Gálvez³,
Alejandra Palma-Montero³, Carlos M Restrepo³,
Heidi Eliana Mateus³, Oscar Ortega-Recalde³, Paul Laissue³

RESUMEN

Introducción: Los síndromes de sobrecrecimiento comprenden un grupo heterogéneo de trastornos que conducen a la proliferación de tejido, caracterizados por un fenotipo de crecimiento somático y visceral excesivos. Se presentan dos hermanos colombianos que se vieron afectados por crecimiento excesivo, discapacidad intelectual y facies dismórficas. Exoma (NGS) y secuenciación Sanger revelaron mutaciones bialélicas en un nuevo gen (*HERC1*) que podría estar relacionado con la patogénesis de la enfermedad. **Objetivo:** Determinar etiología molecular del síndrome de sobrecrecimiento en estos pacientes. **Métodos:** Pacientes hermanos con sobrecrecimiento, discapacidad intelectual y dismorfia facial, hijos de padres no consanguíneos. A quienes se les descarto otros síndromes de sobrecrecimiento por lo cual se les realizó exoma. **Resultados:** Se encuentra *HERC1* como gen candidato principal se realiza secuenciación Sanger evidenciándose dos variantes es los pacientes afectados *HERC1* c.2625G>A (p.Trp875Ter) y *HERC1* c.13559G>A (p.Gly4520Glu). **Conclusión:** La Familia HERC participa en la regulación de la vía AKT relacionada con la supervivencia celular, el crecimiento y la proliferación. Estos resultados proporcionan datos útiles para futuras correlaciones genotipo-fenotipo y para un diagnóstico molecular de sobrecrecimiento.

Palabras clave: Mutaciones *HERC1*, exoma, sobrecrecimiento, discapacidad intelectual.

1. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

2. Organización Sanitas Internacional. Bogotá, Colombia.

3. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Alejandra Palma-Montero, mariaalejandrapalma@gmail.com

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Juan Sebastián Arias-Flórez, juansebasar@hotmail.com

Ciliopatías: funciones del cilio primario y su rol en síndromes con compromiso craneofacial

Adriana Ramírez^{1,2}, Yaqueline Ladino^{1,3}, Orietta Beltrán^{1,2,3}

RESUMEN

Introducción: Un gran número de ciliopatías cursan con anomalías craneofaciales como: Síndrome Oro-facial-digital, Síndrome Joubert, Síndrome Bardet-Biedl, Síndrome Meckel-Gruber, Síndrome Ellis-Van Creveld entre otros; por lo que se considera que los cilios primarios contribuyen en el desarrollo craneofacial y del sistema nervioso central. **Objetivo:** Profundizar el conocimiento de las vías moleculares coordinadas por los cilios primarios implicadas en la etiología de ciliopatías. **Metodología:** Revisión sistemática de bases de datos electrónicas (PubMed, EMBASE, Scielo, Lilacs, BVS) con estrategia de búsqueda las palabras clave en inglés “ciliopathies”, “ciliopathy and craneofacial”, “ciliopathy disease”, “ciliopathy phenotype”, y su traducción al español. **Conclusión:** El cilio primario es un organelo que transduce señales en el entorno molecular de vías como: factores de crecimiento fibroblásticos, sonic hedgehog, proteínas del BBSoma, dando nueva visión en la etiología de muchas anomalías craneofaciales. Las ciliopatías sindrómicas son multisistémicas pues afectan el desarrollo cognitivo, el lenguaje, la audición, la visión, la función renal y la apariencia facial los cuales tienen efectos adversos a largo plazo en su salud, bienestar, inclusión social y opciones laborales de los afectados. Estas enfermedades requieren un modelo de atención multidisciplinario, no sólo para el diagnóstico preciso sino además, en el seguimiento para minimizar las complicaciones asociadas. Dado que algunos síntomas y signos no están presentes al nacimiento, porque se presentan de manera relativamente tardía, como ocurre con la obesidad y disfunción renal; la evaluación sistemática de dismorfías mayores y menores craneofaciales, neurológicas y esqueléticas pueden ser signos de alerta para descartarlas.

Palabras clave: Ciliopatías, cilio, anomalías craneofaciales, enfermedad rara.

Síndrome Opitz-Kaveggia, síndrome de múltiples anomalías congénitas ligado a X: Reporte de un caso

Luisa Del Río-Ospina¹, Harvy Velasco¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome Opitz-Kaveggia, también conocido como síndrome FG, se caracteriza por un fenotipo facial particular, discapacidad cognitiva, macrocefalia relativa, hipotonía congénita, anomalías genitourinarias, gastrointestinales y musculoesqueléticas de herencia ligada al X. En el 2007, Risheg y col. identifican una mutación missense recurrente en el gen *MED12* (p.Arg961Trp) en 6 familias con este síndrome. **Objetivo:** En este artículo se reporta el primer caso de Síndrome Opitz-Kaveggia descrito en Colombia. **Metodología:** Se describe el caso de un paciente que asistió a la consulta de genética en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia, en la cual se registró la historia clínica del paciente y se realizaron los estudios requeridos para orientar el diagnóstico. **Resultados:** Paciente masculino de 4 años, sin antecedentes prenatales relevantes, único caso en la familia en estudio, pero con tíos maternos con anomalías congénitas. Se encuentra macrocefalia relativa, puente nasal ancho, hipertelorismo ocular, pabellones auriculares de implantación baja, en concha, sindactilias cutáneas en manos, retraso global del desarrollo, hipogenesia de cuerpo caloso, criptorquidia bilateral, cardiopatía congénita, talla baja y cambios en el comportamiento. Se realiza cariotipo y microarreglo (oligo SNP (Single Nucleotide Polymorphism)) que son normales. En secuenciación de exoma completo se reporta una variante patogénica hemicigota en el gen *MED12* c.2881C>T (p.Arg961Tri), la cual es identificada en la madre quien presenta fenotipo facial semejante. **Conclusión:** Múltiples anomalías congénitas y compromiso cognitivo ligados a X, deben considerarse dentro del síndrome Opitz-Kaveggia, que además se caracteriza por heterogeneidad genética y expresividad variable.

Palabras clave: Síndrome Opitz-Kaveggia, Síndrome FG, *MED12*, p.Arg961Tri, múltiples anomalías congénitas, ligado a X, Colombia.

1. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

2. Organización Sanitas Internacional. Bogotá, Colombia.

3. Fundación HOMI - Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Yaqueline Ladino, lladinoc@unal.edu.co

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Luisa Del Río-Ospina, lfdelo@unal.edu.co

Caracterización de dermatoglifos en pacientes con esquizofrenia

Tarin A Lucero-Garzón¹, Claudia E Gonzalez²

RESUMEN

Introducción: La esquizofrenia o síndrome de la integración y la desregulación, es una sicosis; (OMIM 181500), puede conllevar a un leve deterioro de la función cognitiva; se caracteriza por síntomas como alucinaciones y delirios acompañados de respuestas emocionales inapropiadas, actualmente se han descrito más de 30 genes asociados a la enfermedad. Se ha descrito la posible relación de patrones Dermatoglíficos y la mencionada enfermedad por su desarrollo temporoespacial compartido en la etapa gestacional. **Metodología:** Se evaluaron 32 dactilogramas de igual número de pacientes diagnosticados con esquizofrenia y 32 de individuos sin patología neurológica aparente quienes constituyeron el grupo control. La caracterización de los patrones se realizó por observación directa y a través de microscopio estereoscópico Leica EZ4 HD bajo los criterios de Penrose (1968), determinando el patrón, conteos totales de Crestas (CTC) y ángulos “atd” palmares. El análisis estadístico se realizó mediante EPIDAT®. **Resultados:** En mano derecha el Bucle externo convergente se presenta 5% más frecuente en casos que controles, así como una diferencia negativa de 5% y 6% de arcos y verticilos radiales respectivamente. En los casos el patrón frecuente es bucle interno varilla (45.25%) con diferencia negativa de 20.25% en controles. Los conteos totales de crestas CTC fueron en pacientes (131) y controles (110), el incremento en casos es estadísticamente significativo, el ángulo t' es significativamente más frecuente en ambas manos en pacientes que en controles (59.3%). **Conclusión:** Las diferencias encontradas en los pacientes con esquizofrenia pueden sugerir una relación causal o condicional con los genes relacionados a la enfermedad.

Palabras clave: Dermatoglifos, dactilograma y esquizofrenia.

Identificación de mutaciones en el gen *NF1* en una cohorte de pacientes afectados de Neurofibromatosis tipo 1

Paula Alejandra Triana Fonseca^{1,2}, Juan Fernando Parada^{1,2},
Eliana Garzón¹, Esteban Medina¹

RESUMEN

Introducción: La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un desorden autosómico dominante frecuente. NF1 es causado por mutaciones en el gen *NF1* y cerca del 50% de las mutaciones son de *novo*. La penetrancia es completa y hay expresividad variable. Se caracteriza por manchas café con leche, neurofibromas periféricos y nódulos de Lisch. Las implicaciones clínicas involucran varios órganos. **Objetivo:** Identificar el espectro mutacional del gen *NF1* en pacientes colombianos con Neurofibromatosis tipo 1. **Métodos:** Se analizaron 45 pacientes con diagnóstico clínico de NF1. Se extrajo extracción de DNA genómico mediante salting out y amplificación de la región codificante de *NF1*. Mediante secuenciación de Sanger se identificaron las variaciones de secuencia. Se realizaron alineamientos mediante CLUSTALW con la secuencia de referencia. A través del análisis *In Silico* Polyphen se establecieron las predicciones de patogenicidad de las variantes. **Resultados:** Se identificaron 17 variantes de secuencia (39%). Los cambios correspondieron a mutaciones frameshift (23,6%), missense (35.3%), nonsense (29.4%) y de splicing (11.8%). Cinco de las variantes (29,4%) no habían sido previamente reportadas en las bases de datos de mutaciones de pacientes con Neurofibromatosis tipo 1. **Conclusión:** A través de secuenciación por Sanger se identificaron variantes patogénicas, relacionadas con el fenotipo en cerca de 40% de los pacientes. El análisis identificó variantes nuevas de la población colombiana. El diagnóstico molecular de NF1 permite identificar la causa de la enfermedad y en los casos en que sea posible constituye una herramienta en el asesoramiento genético.

Palabras clave: Secuenciación por Sanger, variantes de secuencia, NF1.

1. Universidad de la Amazonia. Caquetá, Colombia.

2. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.

Correspondencia: Tarin A Lucero-Garzón, t.lucero@udla.edu.co

1. Genética Molecular de Colombia, Ltda. Bogotá, Colombia

2. Universidad del Bosque. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Paula Alejandra Triana Fonseca, ptrianafonseca.23@gmail.com

Identificación, via NGS, de nuevos genes y mutaciones potencialmente causales de falla ovárica prematura no sindrómica, y validación funcional de la mutación *ADAMTS19* c.2828C>T

Dora Janeth Fonseca¹, Liliana Catherine Patiño¹,
Yohjana Carolina Suarez¹, Asid de Jesús Rodríguez¹,
Heidi Eliana Mateus¹, Karen Marcela Jimenez¹,
Oscar Ortega-Recalde¹, Ivonne Díaz-Yamal², Paul Laissue¹

RESUMEN

Introducción: La falla ovárica prematura (FOP) es una causa frecuente de infertilidad femenina y afecta al 1% de las mujeres menores de 40 años (Coulam, 1986). Se define por amenorrea de 6 meses, niveles de FSH elevados y menopausia antes de los 40 años de edad. Más del 80% de los casos de FOP son idiopáticos lo que sugiere la implicación de factores genéticos. **Objetivo:** Identificar y validar funcionalmente nuevos marcadores moleculares involucrados en el etiología de la FOP. **Métodos:** En 12 pacientes FOP se estudiaron, por secuenciación de siguiente generación (NGS), las regiones codificantes completas de 70 genes candidato. Las variantes candidatas fueron confirmadas mediante secuenciación de Sanger en los casos y tamizadas en 621 controles. Se efectuaron ensayos de doble híbrido en levadura y co-inmunoprecipitación para la identificación de nuevas interacciones proteicas de *ADAMTS19* así como un estudio de la potencial perturbación de las uniones asociadas a la mutación p.T943I. **Resultados:** Se identificaron 4 variantes de secuencia potencialmente relacionadas con el fenotipo: *ADAMTS19* c.2828C>T, *LHCGR* c.296 A>G, *LHCGR* c.526 C>T y *BMP2* c.2960C>T. Se identificó a *COL6A2* como la primera proteína de interacción de *ADAMTS19*. La mutación p.T943I no mostró un impacto funcional en la interacción con *COL6A2*. **Conclusión:** La metodología de NGS es una herramienta eficiente para la identificación de variantes de secuencia potencialmente relacionadas con la FOP. Se identificó, por primera vez, una proteína de interacción directa con *ADAMTS19*.

Palabras clave: Secuenciación de siguiente generación (NGS), falla ovárica prematura, *ADAMTS19*, *COL6A2*, infertilidad humana.

Resultados del programa de vigilancia y seguimiento de Anomalías Congénitas en la ciudad de Bogotá, basadas en la metodología ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) presentadas en la Fundación Hospital Infantil Universitario de San José durante los años 2012-2015

Yeiny P Guatibonza M¹, Michael Vallejo¹, Lilian Torres¹,
Gualberto Hernández¹, Gloria Gracia², Ignacio Zarante³

RESUMEN

Introducción: En Colombia las malformaciones congénitas son la segunda causa de muerte en menores de 1 año, desde 1994. Por tal motivo, se inició un proceso de vigilancia y prevención de las anomalías congénitas con el fin de mejorar los indicadores en salud y generar políticas de prevención que mejoren la salud de la población en riesgo de manera integral. La Secretaría de Salud de Bogotá en coordinación con el Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana iniciaron el Programa de Vigilancia y Seguimiento de niños con Anomalías Congénitas de Bogotá (PVSACB), del cual, uno de los Hospitales miembros, es el San José Infantil (HISJ). En este poster mostramos el análisis descriptivo de las anomalías congénitas encontradas desde Noviembre de 2012 a Diciembre de 2015. **Objetivo:** Caracterizar la población de neonatos y mortinatos atendida en el HISJ durante el periodo 2012-2015 y que fue reportada en el PVSACB. **Metodología:** Este programa se basa en la metodología implementada por el ECLAMC que consiste en un estudio caso-control del cual se obtiene un registro ordenado y sistemático de los factores de riesgo. Posteriormente se digitaliza y analiza la información obtenida. Se utilizará estadística descriptiva a través de medidas de tendencia central para caracterización de los resultados, describiendo variables establecidas por el ECLAMC. **Resultados:** En este poster, mostramos las características principales de la población que fue atendida en el HISJ con anomalías congénitas, incluyendo recién nacidos, mortinatos con peso superior a 500 gramos o malformados de cualquier peso o edad gestacional.

Palabras clave: Anomalías congénitas, Prevalencia, factores de riesgo ECLAMC, Vigilancia epidemiológica.

1. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

2. Clínica Marly. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dora Janeth Fonseca, dora.fonseca@urosario.edu.co

1. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.

2. Secretaría de Salud de Bogotá. Bogotá, Colombia.

3. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Yeiny P Guatibonza M, ypilarg@gmail.com.

Una nueva mutación del gen TSC2 en un caso de esclerosis tuberosa

Gabriela Caicedo-Herrera¹, Juan Gómez-Castro^{1,2},
Harry Pachajoa^{1,2}

RESUMEN

Introducción: El complejo esclerosis Tuberosa es un desorden autosómico dominante que se presenta con una frecuencia de 1 en 6.000 a 10.000 nacidos vivos. Se caracteriza principalmente por la presencia de tumores benignos en piel, cerebro, riñones, pulmones y corazón. Causado por mutaciones patógenas en uno de los genes supresores TSC1 y TSC2. Mutaciones del TSC2 son las más comunes y generalmente conducen a una presentación clínica más severa. **Objetivo:** Reportar el caso de un infante con diagnóstico clínico de esclerosis tuberosa y estudio molecular que identificó una mutación nueva sin sentido del gen TSC2. **Métodos:** Información recopilada de historia clínica, exploración física y estudios imagenológicos y moleculares del paciente. Se obtienen fotos de interés. Consentimiento informado. **Resultados:** Paciente de 5 años, producto de padres no consanguíneos, quien cumple criterios clínicos para esclerosis tuberosa. A la exploración clínica se encuentran lesiones cutáneas clásicas y déficit cognitivo leve. Estudio cerebral que evidencia pequeño astrocitoma subependimario de células gigantes y ecocardiograma con presencia de rabdomioma. Estudio molecular reporta una nueva mutación de TSC2 (c.583_586dupATCG). Padres sanos no portadores. **Conclusión:** Se trata de una mutación esporádica heterocigota del gen TSC2 no reportada previamente. Al ser una mutación sin sentido que provoca un codón de parada temprano altera la estructura de la proteína, en este caso la tuberina, e inactiva su función de esta manera puede considerarse una variante patogénica. Además es evidente la correlación genotipo/fenotipo al cumplirse los criterios clínicos necesarios.

Palabras clave: TSC2, Complejo esclerosis tuberosa, Genotipo-fenotipo.

Nueva mutación sin sentido del gen ATP7A en un infante con enfermedad de menkes

Gabriela Caicedo-Herrera¹, Santiago Cruz², Mónica Ramírez²,
Sara Garcés², Harry Pachajoa^{1,2}

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Menkes (NIM #309400) es una enfermedad neurodegenerativa letal, con patrón de herencia recesivo ligado al X. Trastorno del metabolismo del cobre causado por mutaciones del gen ATP7A que codifica para un transportador transmembrana. Se caracteriza por retraso del desarrollo, hipotonía, crisis convulsivas, alteraciones estructurales de los vasos sanguíneos, anomalías óseas y del pelo. **Objetivo:** Reportar el caso de un infante con clínica de enfermedad de Menkes, se confirmó con estudio molecular que reporta una mutación nueva del gen ATP7A. **Metodología:** Información recopilada de historia clínica, exploración física y estudios imagenológicos y moleculares del paciente. Fotos de interés. Consentimiento informado. **Resultados:** Paciente masculino, 10 meses, producto de padres no consanguíneos. A los tres meses debuta con hipotonía generalizada y crisis convulsivas focales recurrentes. Al examen clínico pelo delgado, hipopigmentado y ensortijado además áreas de alopecia. Estudio cerebral evidencia malasia en lóbulos temporales, hiperintensidad difusa de sustancia blanca, tortuosidad de múltiples trayectos vasculares. Estudio de microscopía de luz con pili-torti positivo y niveles séricos bajos de cobre y ceruloplasmina. El estudio del gen ATP7A evidencia una mutación heterocigota sin sentido (c.4067G>C) no reportada previamente. Madre portadora. **Conclusión:** El cuadro clínico y estudios de laboratorio son consistentes con enfermedad de Menkes, el diagnóstico confirmatorio está dado por la mutación encontrada del gen ATP7A que a pesar de ser nueva, análisis bioinformáticos predicen que sea patogénica y sumado al tipo de mutación se considera la causa de la clínica del paciente.

Palabras clave: ATP7A, Genotipo-fenotipo, Enfermedad de Menkes.

1. Universidad ICESI. Cali, Colombia.

2. Fundación Clínica Valle De Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia: Harry Pachajoa, hmpachajoa@icesi.edu.co

1. Universidad ICESI. Cali, Colombia.

2. Fundación Clínica Valle De Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia: Harry Pachajoa, hmpachajoa@icesi.edu.co

Síndrome de retardo mental microdeleción Xq25

Irene Lucia Ostos Gonzalez¹, Nicolás Arturo Núñez¹,
Jesús David Sendoya Vargas¹, María Fernanda Ramírez López¹,
Juan Sebastián Castro Trujillo¹, Laura Lucia Fernández Camacho¹,
Frank Barreiro Sánchez¹, María Alejandra Benavidez Fierro¹,
Sandra Bermeo¹, Richard Sidlow², Henry Ostos Alfonso¹

RESUMEN

Se presenta un paciente de 15 años quien consulta por retraso mental RM, conductas agresivas. El paciente es fruto de 6 gestación de madre G6P6A0 en tres relaciones diferentes con retardo mental (RM) leve, los hijos están bajo custodia ICBF. Dos hermanas menores de la misma madre y padre tienen problemas de aprendizaje, su fenotipo es normal tienen baja talla. En el examen físico se encontró: baja talla y peso, PC 51, frente ancha, alotropía alternante, dermoides en ambos ojos, orejas implantación baja, frente ancha, asimetría facial leve, nariz ancha bulbosa, prominente, tabique desviado, filtro corto, paladar alto, RSCSRS, abdomen normal, escroto en chal, manos falange distales cortas especialmente en quintos dedos. Cariotipo 46,XY[25] normal, cromatografía aminoácidos, carbohidratos normal, RX manos falanges distales cortas. RNM de cerebro normal. Se realizó hibridación genómica comparativa se encontró una delación nivel de Xq25: arrXq25(122,317,010-122,336,546)x0 con pérdida de 19.5Kpb que se involucra parcialmente con gen GRIA3. Se realizó hibridación genómica por microarray a las mujeres que fueron reportados normales. Se ha informado mutaciones del gen GRIA3 relacionada con RM, asociados con síndrome de WU (MIM 300699). No se ha informado aun asociación de arrXq25(122,317,010-122,336,546)x0 con RM., dado que se ha podido ampliar estudio familiar se considera muy fuerte la asociación de esta alteración con el fenotipo del paciente.

Palabra clave: Síndrome, cariotipo, gen.

Reporte de caso síndrome de Proteus

Nicolás Arturo Núñez¹, Irene Lucia Ostos Gonzalez¹,
Jesús David Sendoya Vargas¹, María Fernanda Ramírez López¹,
Juan Sebastián Castro Trujillo¹, Laura Lucia Fernández Camacho¹,
Frank Barreiro Sánchez¹, María Alejandra Benavidez Fierro¹,
Sandra Bermeo², Richard Sidlow³, Henry Ostos Alfonso¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Proteus (PS) se caracteriza por presentar malformaciones y crecimiento excesivos de los tejidos, se presenta un crecimiento segmental, progresivo y desproporcionado generalmente en manos y pies, genera malformaciones vasculares y puede producir muertes prematuras debido a embolias pulmonares e insuficiencias respiratorias, estos síntomas se generan debido a una activación somática del gen AKT1. **Objetivo:** reportar caso clínico compatible con síndrome de Proteus. **Métodos:** Paciente masculino con seguimiento desde los 5 años. Asimetría en pies. Tuvo una gestación de 40 semanas sin complicación, parto eutócico. Al examen físico presento, extremidades inferiores anormales con pies asimétricos macrodactila bilateral, presenta una lesión de aspecto verrugoso color café con vello que se extiende en pierna derecha en muslos hay lesiones café con vello pero con aspecto diferente de mayor tamaño en dorso de brazos manchas café, presenta nevus verrugoso congénito- derecha escoliosis asimétrica. **Resultados:** Cariotipo 46 XY (25), no tiene alteraciones estructurales. Ecografía abdominal normal, Test de escoliosis, escoliosis dorso lumbar izquierda de 12 grados de angulación test de Farill acortamiento del eje longitudinal de miembro inferior izquierdo en 12 mm con respecto al derecho. Biopsia de piel pierna derecha nevus intradérmico. **Conclusión:** El fenotipo del paciente es compatible con un síndrome de Proteus por la asimetría corporal, macrodactila, lesiones nevíticas en piel. Se debe mantener vigilancia de su evolución para descartar alteraciones quísticas en bazo e hiperostosis en huesos.

Palabras clave: Proteus, cariotipo, alteración, escoliosis.

1. Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.

2. Staten Island University Hospital. Staten Island, Estados Unidos.

Correspondencia: Henry Ostos Alfonso, henryostos@yahoo.com

1. Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.

2. University Of Sydney. Sidney, Australia.

3. Staten Island University Hospital. Staten Island, Estados Unidos.

Correspondencia: Henry Ostos Alfonso, henryostos@yahoo.com

Paciente con falla de medro y microduplicación 8p23.2p23.1

Irene Lucia Ostos Gonzalez¹, Nicolás Arturo Núñez¹,
Jesús David Sendoya Vargas¹, María Fernanda Ramírez López¹,
Juan Sebastián Castro Trujillo¹, Laura Lucia Fernández Camacho¹,
Frank Barreiro Sánchez¹, María Alejandra Benavidez Fierro¹,
Sandra Bermeo², Richard Sidlow³, Henry Ostos Alfonso¹

RESUMEN

Paciente fruto de gestación de 36 semanas, hubo oligoamnios parto por cesárea peso 2720 talla 49, retraso global desarrollo. Madre de 20 años G1P1A0 padre 21 años, no consanguinidad. En el examen físico se encontró micro dolicocefalia, frente pequeña, hendiduras palpebrales hacia abajo, boca normal, paladar normal, retrognatia. Nariz normal cara pequeña, cuello corto, cardiovascular normal, abdomen normal, criptorquidia bilateral, manos con flexión de dedos sobre pulgares bilateral. Hipotonía, escaso panículo adiposo. Cariotipo 46XY [25], Tamizaje metabólico para aminoácidos, carbohidratos, ácidos orgánicos normal, aril sulfatasa A normal, ecografía renal: riñón izquierdo de menor tamaño que derecho, RNM se encuentra hipoplasia de cuerpo calloso, hiperintensidades en T2 ganglio basales. Gases venoso normal, ácido láctico normal, estudios hormonales testosterona, 17, OH progesterona, cortisol normal. Se realizó hibridación genómica comparativa para microarray encontrándose 8p23.2p23.1(5,4040,461,6,298.411)x3 CNV 890 kilobases, afecta región promotora y los exones 16 del gen MCPH1(*60711). La duplicación de 8p23.2p23.1 se ha informado presencia de discapacidad intelectual, trastornos de comportamientos en otros reportes se han informado paciente con duplicaciones parciales de este gen, quienes presentan retraso lenguaje y anomalías esqueléticas pero en dos de estos casos la mutación era heredada. Por lo anterior se solicitó estudio a los padres el cual está pendiente de su reporte.

Palabras clave: Micro duplicación, hipoplasia, microarray.

Reporte de casos: síndrome Hallermann-Streiff

Jesús David Sendoya Vargas¹, Nicolás Arturo Núñez¹,
Irene Lucia Ostos Gonzalez¹, María Fernanda Ramírez López¹,
Juan Sebastián Castro Trujillo¹, Laura Lucia Fernández Camacho¹,
Frank Barreiro Sánchez¹, María Alejandra Benavidez Fierro¹,
Sandra Bermeo², Richard Sidlow³, Henry Ostos Alfonso¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Hallermann-Streiff (HSS) es una alteración esporádica, afecta ambos sexos, se asocia a una mutación en el gen *GJAI* del cromosoma 6q22-23. Reportado por primera vez en la literatura médica por Aubry en 1893. Fue descrito por Hallermann en 1948 seguido por Streiff en 1950. Los criterios de diagnóstico fueron establecidos por François en 1958. **Objetivo:** Reportar dos casos clínicos de HSS. **Métodos:** Presentamos una paciente con baja talla y peso braquicefalia, cara plana, prominencia en parietales, cabello escaso, ojos pequeños, nariz pequeña, dientes pequeños, hipoplasia mandibular, la madre tiene talla y rasgos faciales similares. Cariotipo 46, XX en ambas, RNM hipoplasia de cuerpo calloso, hiperintensidades en T2 y Flair supratentoriales, en RX manos con metacarpianos delgados. La otra paciente, hallazgos faciales similares, ecocardiograma insuficiencia tricuspídea, La RMN del cerebro hiperintensidades en Flair y T2, aumento leve IV ventrículo y adelgazamiento de cuerpo calloso en tercio medio. En RX, huesos largos delgados, metafisis anchas, disminución de espacio C2-C3 y C4-C5, cráneo braquicefálico. **Resultados y conclusión:** Las pacientes presentan el fenotipo clínico del HSS, en primer caso llama la atención la presencia de un posible patrón hereditario ya que los casos reportados han sido esporádicos. Se provee una idea del espectro de signos y síntomas del HSS, más problemas cardíacos, anomalías pulmonares y aparente fusión de vertebras. Se recomienda estudio molecular del gen *GJAI* del cromosoma 6q22-23 para analizar el patrón de herencia del HSS.

Palabras clave: Gen, cromosoma, cariotipo.

1. Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.
2. University Of Sydney. Sidney, Australia.
3. Staten Island University Hospital. Staten Island, Estados Unidos.
Correspondencia: Henry Ostos Alfonso, henryostos@yahoo.com

1. Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.
2. University Of Sydney. Sidney, Australia.
3. Staten Island University Hospital. Staten Island, Estados Unidos.
Correspondencia: Henry Ostos Alfonso, henryostos@yahoo.com

Reporte de casos clínico de aniridia

Laura Lucia Fernández Camacho¹, Juan Sebastián Castro Trujillo¹,
Jesús David Sendoya Vargas¹, Nicolás Arturo Núñez¹,
Irene Lucia Ostos Gonzalez¹, María Fernanda Ramírez López¹,
Frank Barreiro Sánchez¹, María Alejandra Benavidez Fierro¹,
Sandra Bermeo², Richard Sidlow³, Henry Ostos Alfonso¹

RESUMEN

Introducción: Esta anomalía se expresa fenotípicamente por la ausencia total o parcial del iris, presenta una incidencia de 1: 64.000 – 100.000. Puede estar directamente relacionada con el tumor de Wills asociado a su vez con anomalías genitourinarias y retraso mental, referenciado como síndrome de WAGR. Como un factor causante se relaciona mutación en el gen PAX6 localizado en el brazo corto del cromosoma 11, el cual es un regulador transcripcional involucrado en la ologénesis, se ha evidenciado recientemente que se puede presentar por una duplicación o delección de genes cercanos al PAX6, como los son DCDC1, ELP4, MPPED2, DCDC5, DNAJC24, IMMP1L. **Objetivo:** reporte de casos clínicos de aniridia. **Métodos:** llegan a consulta de genética 4 caso de aniridia, dos de ellos son hermanas gemelas monocigóticas, quienes presentan baja talla y retraso leve. En los otros dos casos son dos pacientes presentaron cariotipos normales: 46 XX, carpograma compatible con la edad cronológica y sin alteraciones óseas; ecografía renal normal y RNM de cerebro y orbitas normal. **Resultados y conclusión:** En uno de los paciente se encontró una delección heterocigota en la región adyacente del PAX6, esta no incluye regiones del gen PAX6, pero si del gen ELP4 y del gen DCDC1; ellas se ha descrito como causa de aniridia congénita y otras anomalías oculares.

Palabras clave: PAX6, gen, cariotipo, iris.

Reporte de caso: paciente con delección 6q11q14

Juan Sebastián Castro Trujillo¹, Jesús David Sendoya Vargas¹,
Nicolás Arturo Núñez¹, Irene Lucia Ostos Gonzalez¹,
María Fernanda Ramírez López¹, Laura Lucia Fernández
Camacho¹, Frank Barreiro Sánchez¹, María Alejandra Benavidez
Fierro¹, Sandra Bermeo², Richard Sidlow³, Henry Ostos Alfonso¹

RESUMEN

Se presenta paciente de 14 meses, remitida a consulta genética por retraso. En el examen físico se encontró PC 46 microcefalia, frente estrecha, nariz corta, puente alto, microgantia con mandíbula fina, tendencia a macrotia, tórax ancho obesidad troconal, segmento inferior corto, pies con talón prominente, hiperlaxitud, cariotipo 46 XX[20] normal, en RNM de cerebro se encontró hiperintensidades en T1 y FLAIR indicando probable gliosis por microangiopatía, hipoplasia del cuerpo calloso, Se realizó estudio para enfermedades metabólicas descartando alteraciones de aminoácidos, carbohidratos y ácidos orgánicos. Se solicitó hibridación genómica comparativa por microarray encontrándose una delección en 6q11q14. Se realizó hibridación genómica comparativa, técnica RPR, sobre una plataforma KaryoNIM 180K, donde se ha detectado una delección patogénica en las citobandas 6q14.1q14.3, coordenadas genómicas chr6: 75.757.780-81, 653,511. La delección 6q11q14, está relacionado con afectación del gen COL12A1(*120320). Se asocia con un cuadro clínico de discapacidad intelectual, laxitud en el tejido conectivo, y dismorfías menores tales como filtro largo, barbilla puntiaguda y lóbulos grandes de las orejas. Esta delección cubre parcialmente la región del síndrome delección 6q11q14 (#613544), a partir de esto se puede concluir que el hallazgo de la delección podría explicar el fenotipo clínico del paciente

Palabras clave: Delección, hibridación genómica, hiperlaxitud.

1. Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.

2. University Of Sydney. Sidney, Australia.

3. Staten Island University Hospital. Staten Island, Estados Unidos.

Correspondencia: Henry Ostos Alfonso, henryostos@yahoo.com

1. Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.

2. University Of Sydney. Sidney, Australia.

3. Staten Island University Hospital. Staten Island, Estados Unidos.

Correspondencia: Henry Ostos Alfonso, henryostos@yahoo.com

Microdelecion en 16p11.2 asociada con retraso mental leve

Irene Lucia Ostos Gonzalez¹, Nicolás Arturo Núñez¹,
Jesús David Sendoya Vargas¹, María Fernanda Ramírez López¹,
Juan Sebastián Castro Trujillo¹, Laura Lucia Fernández Camacho¹,
Frank Barreiro Sánchez¹, María Alejandra Benavidez Fierro¹,
Sandra Bermeo², Richard Sidlow³, Henry Ostos Alfonso¹

RESUMEN

Se presenta un paciente de 11 años quien consulta por retraso mental leve. Es fruto de la segunda gestación de madre G2P2A0 de 44 años. No hay antecedentes de importancia el parto fue normal. Retraso desarrollo psicomotor retrasado, mal rendimiento escolar. En examen físico se encontró baja talla, dientes mal implantados y clinodactilia de quintos dedos. Cariotipo 46,XY[25], RNM con adelgazamiento de cuerpo calloso, cromatografía de aminoácidos, carbohidratos, ácidos orgánicos normales. Se solicitó estudio de Hibridación genómica comparativa por microarray. Se detectó una deleción cromosómica de 0.531 Mb 0,0.531 Mb en la región cromosómica 16p11.2 : arr 16p11.2[29,657,248-30,188,269] x1 . Se realizó estudio a los padres quienes fueron normales. El hallazgo de esta microdelección nos puede explicar la causa del retraso del paciente pues se han reportados casos en donde se asocia su presencia con retraso mental leve y problemas de comportamiento. Esta tecnología en general las técnicas de NGS nos permiten conocer posible asociaciones causales en los frecuentes casos de retraso mental de origen desconocido.

Palabras clave: Retraso mental, microarray, microdelección.

Reporte de caso: Artrogriposis Distal anomalías de cámara anterior, síndrome Dunder

Laura Lucia Fernández Camacho¹, Juan Sebastián Castro Trujillo¹,
Jesús David Sendoya Vargas¹, Nicolás Arturo Núñez¹,
Irene Lucia Ostos Gonzalez¹, María Fernanda Ramírez López¹,
Frank Barreiro Sánchez¹, María Alejandra Benavidez Fierro¹,
Sandra Bermeo², Richard Sidlow³, Henry Ostos Alfonso¹

RESUMEN

Se presenta caso de una paciente con nacimiento en casa área rural, madre G3P3, quien presenta baja talla proporcionada y retraso leve. No se conoce padre, no se puede descartar consanguinidad. En el paciente se encontró: fontanela amplia, frente ancha con hipertriosis, hendiduras palpebrales hacia abajo, alteraciones en cámara anterior de ambos ojos, orejas de implantación baja displásicas, microstomia, retrognatía mandíbula afilada, cuello corto, pectus excavatum, escoliosis severa, contractura en manos y pies, pulgares aductus, hipertriosis, tendencia hipertensión. En radiografía de columna dorso lumbar se observa escoliosis, acortamiento leve de huesos largos. En ecocardiograma, estenosis pulmonar de grado leve. En RNM de cerebro se observa hipoplasia severa de cuerpo calloso, aumento de espacio subaracnoideo, Cariotipo 46,XX[25], estudios para aminoácidos, carbohidratos normales, homocistina normal. El presente caso es compatible con el publicado en 1997 por Dunder et al., se ha reportado un caso con hiperlaxitud pro lo cual se discutía posible Ehlers Danlos tipo VIB en el presente paciente no se encontró este signo clínico.

Palabras clave: Cariotipo, dunder, síndrome, anomalías.

1. Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.
2. University Of Sydney. Sidney, Australia.
3. Staten Island University Hospital. Staten Island, Estados Unidos.
Correspondencia: Henry Ostos Alfonso, henryostos@yahoo.com

1. Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.
2. University Of Sydney. Sidney, Australia.
3. Staten Island University Hospital. Staten Island, Estados Unidos.
Correspondencia: Henry Ostos Alfonso, henryostos@yahoo.com

Reporte de Caso: Trastorno de la diferenciación sexual, 46 XY

Alejandra Nova Muñoz^{1,2}, Mónica Molina^{1,2}, Nicolás Fernández³,
Camila Céspedes³, Jaime Pérez², Fernando Suarez^{1,2},
Olga María Moreno^{1,2}, Adriana Rojas^{1,2}

RESUMEN

Introducción: Los trastornos de la diferenciación sexual, dan lugar a una discrepancia entre genitales externos, gónadas y sexo cromosómico. El abordaje de estos pacientes, es un reto para el equipo médico, y requiere de un equipo multidisciplinario, no solo por su enfoque y manejo, sino también por el impacto en el paciente y su familia. Dentro de los trastornos de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY, se encuentra el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, el cual se presenta con un fenotipo variable, pero lo más frecuente es encontrar genitales externos femeninos, con caracteres sexuales femeninos y un cariotipo 46, XY. **Objetivo:** Realizar un enfoque diagnóstico en un paciente con cariotipo 46,XY, apoyados en los hallazgos clínicos y las ayudas diagnósticas. **Metodología:** Caracterización por citogenética convencional y molecular por FISH (SRY). Descripción de 2 casos, en una familia Colombiana. **Resultados:** 2 pacientes de fenotipo femenino, con cariotipo 46,XY, con presentación de cáncer de ovario y gonadoblastoma a edad temprana. Insensibilidad a los andrógenos vs Disgenesia Gonadal. **Conclusión:** El enfoque diagnóstico de un paciente con un trastorno de la diferenciación sexual, 46,XY, es de gran relevancia para la identificación sexual y para la toma de decisiones del médico tratante. Un diagnóstico oportuno y eficaz permite realizar un tratamiento quirúrgico, extirpación de las gónadas y/o tratamiento farmacológico adecuado, para prevenir complicaciones, y realizar un mejor seguimiento, y asesoramiento.

Palabras clave: Trastorno del Desarrollo sexual, Cariotipo Anormal, Síndrome de Resistencia Androgénica, Disgenesia Gonadal, Gonadoblastoma.

Síndrome de Rubinstein-Taybi tipo 2: Importancia del diagnóstico molecular en síndromes de baja talla prenatal

Ana Isabel Sánchez¹, Johana Acosta Guío²

RESUMEN

Introducción: La talla baja es uno de los principales motivos de consulta en pediatría. Existen algunos síndromes dismórficos que presentan baja talla patológica, a tener en cuenta el síndrome de Rubinstein-Taybi (RSTS). El 60% de casos de RSTS está causado por mutaciones en gen CREBBP. Sin embargo existe un pequeño porcentaje de pacientes (8%) con mutaciones en gen EP300 (RSTS tipo2). Aproximadamente 15 pacientes han sido reportados con RSTS tipo2, presentando manifestaciones clínicas más leves como dismorfismo facial particularmente al sonreír, anomalías en extremidades y compromiso cognitivo. **Reporte de caso:** Paciente masculino de 4 años, hijo de padres consanguíneos en I grado, con antecedente de retraso del neurodesarrollo, caso único familiar. Al examen físico microcefalia, frente estrecha, facies triangulares, hipoplasia medio facial, fisuras palpebrales orientadas inferiormente, cejas arqueadas, pestañas largas, columna prominente, microretrognatia, leve ensanchamiento distal de falange distal de hallux y criptorquidia derecha. El estudio citogenético fue el primer abordaje diagnóstico con resultado 46,XY normal; posteriormente CGH que no reportó alteraciones compatibles con el fenotipo. Por hallazgos claramente sugestivos de patología genética se realizó secuenciación exómica completa que reportó delección heterocigota de exones 18-19 en gen EP300, compatible con diagnóstico RSTS2. **Discusión y conclusión:** Dadas las claras características genéticas y los múltiples diagnósticos diferenciales, resaltamos la utilidad de la secuenciación exómica para llegar al diagnóstico. La variante reportada está clasificada como patogénica en los algoritmos predictivos analizados, pero no descrita en la literatura. Reportamos una variante nueva asociada a RSTS2 y el primer caso en Colombia y Latinoamérica.

Palabras clave: Síndrome de Rubinstein-Taybi tipo 2, gen EP300, dismorfismo facial, hallux anchos.

1. Instituto Genética Humana. Bogotá, Colombia.

2. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

3. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Alejandra Nova Muñoz, alejandranoval@javeriana.edu.co

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

2. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Ana Isabel Sánchez, sa-ana@javeriana.edu.co

Variabilidad fenotípica y genotípica en pacientes con síndrome de Noonan: serie de casos

Ana Isabel Sánchez¹, Juan Carlos Prieto¹

RESUMEN

Introducción: Las rasopatías son un grupo de síndromes causados por mutaciones germinales en genes codificantes para componentes de la vía Ras/MAPK. Se incluye el síndrome de Noonan (NS) que se presenta en 1:1000 RN y se caracteriza por talla baja postnatal, dismorfismo facial y cardiopatía. El 50% de los casos está causado por mutaciones en gen PTPN11, 17% en RAF1, 13% en SOS1. Otros genes causantes son BRAF, MAP2K1 y CBL. **Reporte de caso:** Presentamos tres casos aislados de pacientes con NS, hijos de padres sanos no consanguíneos. Al examen físico con talla baja postnatal y fenotipo facial consistente en frente amplia, fisuras palpebrales orientadas inferiormente, ptosis palpebral, cejas escasas, orejas de implantación baja, cuello corto y cubitus valgo. Paciente1 adulto, femenino, tiene adicionalmente hipoacusia sensorial, mutación patogénica heterocigota en PTPN11, c.922A>G (p.N308D). Paciente2, masculino, adicionalmente foramen oval permeable y mutación en gen SOS1 c.1433C>T (p.P478L). Paciente3 masculino, además con déficit cognitivo y diátesis hemorrágica, tiene pendiente estudio molecular. **Discusión y conclusión:** El NS tiene un espectro clínico variable; la mitad de pacientes presenta mutaciones en PTPN11 como Paciente1. Sin embargo, en un porcentaje considerable se encuentran mutaciones en otros genes como SOS1 con un fenotipo claramente compatible; en Paciente2 se encontró una variante que aunque VOUS, es compatible con fenotipo de NS. Ambas mutaciones provocan cambios en la proteína que sobreactivan la vía Ras/MAPK. Resaltamos la importancia de la variabilidad genotípica del NS, capaz de generar heterogeneidad en el fenotipo.

Palabras clave: Rasopatías, Vía Ras/MAPK, Síndrome de Noonan.

Síndrome de kartagener: expresividad variable en una serie de casos

González Barragan Nebai¹, Beltrán Orietta^{1,2}, Galvis Johanna², Ladino Yaqueline²

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Kartagener es una enfermedad autosómica recesiva, variante de la discinesia ciliar primaria, perteneciente al grupo de las ciliopatías, caracterizado por la triada: Situs inversus, bronquiectasias y sinusitis. El diagnóstico clínico es importante, para un adecuado manejo, dada la dificultad de realizar pruebas especializadas como estudios de aclaramiento mucociliar, medición de óxido nítrico nasal, análisis multigénico por secuenciamiento masivo entre otros. **Objetivo:** Describir los hallazgos clínicos encontrados en cuatro pacientes pediátricos con Síndrome de Kartagener. **Métodos:** Análisis comparativo de cuatro casos de Síndrome de Kartagener, incluyendo dos pacientes femeninas de 10 años y 9 meses y dos pacientes masculinos de 17 y 5 años. Todos los pacientes presentaban situs inversus e historia de infecciones crónicas del tracto respiratorio bajo y alto. **Conclusión:** La Discinesia ciliar primaria es una alteración heterogénea genéticamente. Los síntomas son consecuencia de anomalías estructurales y/o funcionales de los cilios, afectando las vías respiratorias superiores o inferiores y en algunos casos alterando la fertilidad masculina. El diagnóstico y tratamiento del síndrome de Kartagener aún no están estandarizados. La sospecha diagnóstica aumenta cuando se presentan infecciones respiratorias crónicas desde el nacimiento junto con situs inversus, sin embargo, según la edad se puede observar variabilidad fenotípica. Se recomienda que el diagnóstico sea por criterios clínicos, dada la limitación técnica para la realización de pruebas especializadas asociado a la alta heterogeneidad de locus. La identificación en edades tempranas permite iniciar una terapia adecuada y mejorar el pronóstico, evitando así secuelas permanentes.

Palabras clave: Discinesia ciliar primaria, Síndrome de Kartagener.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Ana Isabel Sánchez, anaisanchezb@gmail.com

1. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

2. Fundación HOMI - Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Nebai Gonzalez, nebaigb@gmail.com

Hallazgos citogenéticos en un grupo de pacientes con alteraciones en el desarrollo del sexo

Edgard Andrés Herrera¹, Nicolás Fernández²,
Jaime Pérez², Adriana Patricia Rojas Moreno¹,
Ignacio Zarante¹, Olga María Moreno Niño¹

RESUMEN

Introducción: Los trastornos del desarrollo del sexo involucran enfermedades congénitas relacionadas con la asignación del género. El diagnóstico y manejo adecuado de los pacientes con este fenotipo son cruciales para la toma de decisiones sobre la asignación adecuada del género y el desarrollo sicosocial del individuo. Una de las causas de este fenotipo son las genéticas, provocadas por alteraciones cromosómicas, en particular de los cromosomas sexuales, o en los genes involucrados con la determinación del sexo. El análisis cromosómico es fundamental en la identificación de la causa subyacente del trastorno y es considerado prioritario en el diagnóstico y direccionamiento del manejo del paciente. **Objetivo:** Analizar la presencia de alteraciones cromosómicas y del gen *SRY*, en pacientes con trastornos del desarrollo sexual. **Métodos:** Se realizó cariotipo con bandejo G/R y FISH-SRY en linfocitos y tejido gonadal de 12 pacientes remitidos de la consulta de Genética o de Urología. **Resultados:** 8(66%) pacientes tuvieron cariotipo 46,XY, 2(17%)46,XX y 2(17%) mosaicismo. En dos casos, los resultados de cariotipo y FISH no fueron concluyentes para explicar el fenotipo, lo cual indica que otros genes podrían estar involucrados. En tejido gonadal el cariotipo coincidió con el de sangre en dos de los tres casos; el otro mostró mosaicismo con tetraploidía. **Conclusión:** Los resultados citogenéticos permitieron establecer la causa del fenotipo en dos casos, y dejaron abierta la necesidad de profundizar con estudios moleculares del gen *SRY* u otros genes, dado que todos los pacientes presentaron alteraciones clínicas relacionadas con una asignación plena del sexo.

Palabras clave: Gen *SRY*, Trastornos del desarrollo sexual, cariotipo, FISH.

Análisis del gen *FANCA* por MLPA en pacientes diagnosticados con anemia de Fanconi

Olga María Moreno Niño¹, Fernando Suarez¹,
Adriana Patricia Rojas¹, Iliana de los Reyes², Ernesto Rueda³,
Diego Medina⁴, Hugo Abarca⁵, Montserrat Peiró⁶,
Javier Benítez⁷, Jordi Surrallés⁶

RESUMEN

Introducción: La Anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad poco frecuente e incluida dentro del gran grupo de enfermedades huérfanas. Esta enfermedad se hereda en forma recesiva y se caracteriza por presencia de malformaciones congénitas, aplasia medular, predisposición a cáncer e inestabilidad cromosómica. Genéticamente la AF es muy heterogénea y se presenta por alteraciones bialélicas en cualquiera de 19 genes comprometidos en la reparación de enlaces cruzados en la doble cadena del DNA. En aproximadamente 80% de los casos el gen *FANCA* está alterado y mutaciones puntuales, deleciones/inserciones pequeñas, y deleciones intragénicas grandes pueden ser responsables del fenotipo. **Objetivo:** Dada la frecuencia de afectación del gen *FANCA* en AF, el objetivo de este trabajo fue determinar la presencia de deleciones grandes intragénicas por MLPA, en individuos afectados por AF. **Métodos:** Muestras de DNA de 25 pacientes diagnosticados con AF por prueba de fragilidad con diepoxibutano, fueron analizadas mediante MLPA. **Resultados:** Dos (10%) casos tuvieron pérdida homocigota de 6 y 16 exones cada uno, y 1(5%) pérdida de 4 exones en solo un alelo, en este último caso el análisis de fragilidad sugirió presencia de mosaicismo somático sanguíneo, por lo que el análisis en fibroblastos es necesario para confirmar la heterocigosis. **Conclusión:** Se confirma alteración del gen *FANCA* por deleciones grandes intragénicas como responsables del fenotipo en dos pacientes; aunque la frecuencia de estas alteraciones fue baja con relación a otras poblaciones, debe considerarse su análisis por MLPA dado que algunas tecnologías de análisis del genoma aún fallan en su identificación.

Palabras clave: Anemia de Fanconi, gen *FANCA*, MLPA, Deleciones grandes intragénicas.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

2. Hospital Universitario de San Ignacio. Bogotá, Colombia.

3. Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga, Colombia.

4. Fundación Valle del Lilli. Cali, Colombia.

5. Instituto Nacional del Niño. Lima, Perú.

6. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España.

7. CNIO: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid, España.

Correspondencia: Olga María Moreno Niño, moreno-o@javeriana.edu.co

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

2. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Olga María Moreno Niño, moreno-o@javeriana.edu.co

Análisis de la proteína FANCD2 por Western Blot en el diagnóstico de Anemia de Fanconi

Alejandra Rincón B¹, Fernando Suárez¹, Adriana Patricia Rojas¹, Javier Benítez², Jordi Surrallés³, Olga María Moreno Niño¹

RESUMEN

Introducción: La monoubiquitinación de la proteína FANCD2 tiene un papel central en la vía de reparación FA/BRCA, la cual repara el daño por enlaces cruzados en el ADN. Al menos 19 proteínas FANC actúan coordinadamente para restablecer la estructura funcional de la fibra, de esta manera, la alteración en cualquiera de ellas provoca el fenotipo de anemia de Fanconi (AF). La ubicación funcional de FANCD2 en la vía y el establecimiento del estado ubiquitinado en células de pacientes con AF ha sido de ayuda diagnóstica, y ha permitido la identificación de las proteínas afectadas.

Objetivo: Determinar por WB la presencia de FANCD2 ubiquitinada y no-ubiquitinada en pacientes afectados con Anemia de Fanconi o con sospecha de la enfermedad; y establecer su utilidad para direccionar su genotipificación.

Métodos: La presencia de FANCD2(+/- ubiquitinada) fue evaluada por WB en 16 pacientes con prueba previa de fragilidad cromosómica con diepoxibutano y sospecha clínica de AF. **Resultados:** 8(50%) pacientes mostraron las dos formas de FANCD2, mientras que los otros 8(50%) solo mostraron la forma no-ubiquitinada confirmando en este último grupo el diagnóstico de AF. La presencia de las dos formas de la proteína puede indicar mosaicismosomático, afectación de genes corriente abajo, o ausencia de la enfermedad; la prueba de fragilidad y la clínica deben considerarse. **Conclusión:** El análisis de FANCD2 confirmó el diagnóstico de AF y permitió la predicción de genes afectados; esto contribuirá a orientar las pruebas moleculares para la caracterización genética del paciente AF.

Palabras clave: Anemia de Fanconi, vía FA/BRCA, Enlaces cruzados, Proteína FANCD2, Western blot.

Síndrome de Cohen: reporte de caso

Andrea Milena Gonzalez-Gomez¹, Diana Josefina Laguado-Vera¹, Víctor Manuel Mora-Bautista¹, Gustavo Adolfo Contreras-García¹

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Cohen es una enfermedad genética rara, pocos casos han sido reportados y no se conoce su prevalencia. El mecanismo de herencia es autosómico recesivo, consistiendo en mutaciones en el gen *VPS13B*. Se caracteriza por obesidad, retraso psicomotor, microcefalia, hipotonía, miopía progresiva, distrofia retiniana, neutropenia intermitente y rasgos faciales particulares. **Reporte de Caso:** paciente femenina de 14 años, con antecedente de microcefalia desde etapa prenatal. Presenta retardo del desarrollo psicomotor y a la edad de 7 años en vista de presentar trastorno cognitivo, microcefalia y anomalías asociadas se remite para manejo interdisciplinario. Al examen físico presenta microcefalia, fisuras palpebrales oblicuas dirigidas hacia arriba, pabellones auriculares rotados posteriormente, raíz nasal alargada, filtrum corto, paladar alto, incisivos prominentes, hipoplasia de labios menores, hiperlaxitud, braquidactilia, hipotonía. Se realizaron cariotipo y aCGH que fueron normales. A la edad de 12 años presenta neutropenia y obesidad. Se sospecha síndrome de Cohen, por lo que se solicita secuenciación del gen *VPS13B* que reportó mutación homocigota c.5998_5999del (p.Leu2000Alafs*2), confirmando el diagnóstico. **Discusión:** A pesar de ser un síndrome poco común, con importante variabilidad fenotípica, debe sospecharse con base en los criterios clínicos. Es una causa de obesidad genética, alteraciones hematológicas, ametropías severas y autismo, que pueden ser las claves en el diagnóstico. La mutación encontrada solo se ha reportado en una familia. Confirmando el diagnóstico se puede dar una adecuada asesoría genética, así como mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: Síndrome de Cohen, microcefalia, fenotipo, molecular, gen.

1. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
2. CNIO: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid, España.
3. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España.
Correspondencia: Alejandra Rincón B, alejandrarinconb@gmail.com

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.
Correspondencia: Andrea Milena Gonzalez-Gomez, mdandragonzalez@gmail.com

Fiebre Mediterránea Familiar: Reporte de Caso y Aproximación Diagnóstica

Cesar A Gómez Fontalvo¹, Gustavo A Contreras García¹,
Elsa M Rojas Garrido¹, William J Otero-Escalante²,
Jairo A Sierra-Avendaño³

RESUMEN

Introducción: La Fiebre Mediterránea Familiar es una enfermedad monogénica autosómica recesiva, que hace parte de los trastornos autoinflamatorios hereditarios. Se caracteriza por un compromiso sistémico en el cual predomina fiebre recurrente, rash cutáneo, serositis, linfadenopatías y compromiso musculoesquelético. **Caso clínico:** Paciente de 52 años de padres consanguíneos, procedente de Bucaramanga-Colombia, con clínica de 40 años de evolución, caracterizada por episodios de fiebre cuantificada entre 39°-40° con una duración de 2 a 3 semanas, poliartritis migratoria, trombocitopenia, esplenomegalia, dolor y distensión abdominal. Presenta periodos interfebriles asintomáticos de 2-12 meses de duración. Tiene reporte de aumento de Proteína C Reactiva y Volumen de Sedimentación Globular (142mg/l y 49mm/h respectivamente) durante los episodios febriles, los demás paraclínicos en límites normales. Fue valorada por reumatología e infectología, que en conjunto con Genética clínica ante la sospecha de Fiebre Mediterránea Familiar solicitaron secuenciación total y estudio de delección/duplicación del gen *MEFV*, encontrándose mutación heterocigota R202Q, exon 2 c.605G>A,p.Arg202Gln; lo cual confirmó el diagnóstico. Actualmente se encuentra en tratamiento con colchicina e hidroxicloroquina interdiaria, presentando disminución en la tasa de recurrencias y la severidad de los síntomas. **Discusión:** La Fiebre Mediterránea Familiar constituye el síndrome febril autoinmunitario más frecuente. En este caso la presencia heterocigota ha sido reportada previamente con presencia de sintomatología. Esta patología tiene alta prevalencia entre las poblaciones de oriente próximo; sin embargo, la ausencia de nexo de la paciente con estas poblaciones y el desconocimiento del síndrome por el personal médico imposibilitó realizar el diagnóstico clínico en las primeras décadas de vida.

Palabras clave: Fiebre mediterránea familiar, Enfermedades autoinflamatorias hereditarias, Marenostrina, correlación genotipo-fenotipo, Inflamosoma.

Descripción de una nueva mutación en el gen *kat6a* c.3700 g>t en estado heterocigoto, asociado a déficit cognitivo, microcefalia y dismorfia facial

Juan Javier López Rivera¹, Olga Londoño¹

RESUMEN

Introducción: El déficit cognitivo (DC) es una condición con un cociente intelectual (IQ) por debajo de 70 y una función limitada que compromete múltiples áreas del desempeño individual. La etiología del déficit cognitivo es compleja, porque en ella intervienen diversos factores que incluyen los genéticos, lo que hace muy difícil determinar la causa, hasta el punto que se considera que el 40% de los casos con DC no se logra identificar un origen preciso de la enfermedad. La introducción en la práctica clínica de las herramientas de secuenciación masiva como la secuenciación de nueva generación (NGS), aplicada para evaluar exomas o genomas completos, han permitido dilucidar hasta el 42% de la etiología del déficit cognitivo. Dentro de las variantes patogénicas descritas se han definido nuevos genes, así como nuevas mutaciones. **Objetivo:** Describir el fenotipo asociado a una nueva mutación en el gen *KAT6A* relacionado con retardo en el neurodesarrollo, déficit neurocognitivo moderado, microcefalia y dismorfia facial. **Métodos:** Revisión del cuadro clínico de un paciente evaluado en la consulta de genética de la Clínica Universitaria Colombia, por cuadro de trastorno del neurodesarrollo asociado a malformaciones congénitas mayores, a quien se le realizó estudio de cariotipo en sangre periférica con bandeado G, aCGH y análisis por secuenciación del exoma completo, incluyendo evaluación de los padres. **Resultados:** Se encuentra una variante de novo en estado heterocigoto en el gen *KAT6A* c.3700 G>T en el exón 17, generando un cambio p.E1234X con un producto proteico disfuncional, que explica el fenotipo actual del paciente. *KAT6A* es una enzima que se encarga de la acetilación de histonas, afectando procesos celulares como el ciclo celular y la diferenciación celular. **Conclusión:** Se reporta el primer caso en Colombia de un paciente con síndrome de *KAT6A* con una mutación no reportada.

Palabras clave: *KAT6A*, déficit cognitivo, microcefalia, análisis del exoma, acetilación de histonas.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

2. Servimed SAS Unir. Bucaramanga, Colombia.

3. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Cesar A. Gómez Fontalvo, cesaragf92@gmail.com

1. Clínica Colsanitas. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Olga Londoño, olgalondono0821@gmail.com

Efectividad clínica después de 18 meses de tratamiento con Elosulfase Alfa en 2 hermanas con mucopolisacaridosis tipo IVA

Gloria Liliana Porras Hurtado¹, Harry Pachajoa²

RESUMEN

Introducción: La Mucopolisacaridosis (MPS) tipo IVA (MPSIVA) o Síndrome Morquio A es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutación en el gen GALNS, generando deficiencia en la producción de enzima N-acetilgalactosamina 6 sulfato sulfatasa responsable de la degradación de los glicosaminoglicanos queratan y condroitín 6 sulfato, generando una lo que produce acumulación de mucopolisacáridos éstos principalmente en el hueso, cartilago, corazón y pulmones. **Objetivo:** Reportar la evolución clínica de dos pacientes hermanas con MPSIVASíndrome Morquio Síndrome Morquio A (Mucopolisacaridosis tipo IV) con el tratamiento con Elosulfasa Alfa terapia de reemplazo enzimática. **Metodología:** Se presenta reporte de 2 casos de pacientes hermanas con diagnóstico de MPS IVASíndrome Morquio, . padres consanguíneos. Paciente 1) con Inicio de terapia a los 6 años de edad. Al examen físico presentaba con opacidad corneal, hernias epigástrica y umbilical, cifosis lumbar, genu valgus, baja talla, hiperlaxitud, leve deformidad de muñeca, displasia de rodilla y cadera, disfunción respiratoria, compresión medular a nivel cervical y toracolumbar, compromiso auditivo y hepatomegalia. Se inicia terapia física y manejo con terapia de reemplazo. Paciente 2) Identificada hermana de la anterior al examen físico del nacimiento se encuentra xxxal nacimiento con examen físico normal sólo fusión congénita T12-L1, inicia terapia enzimática a los 6 meses de edad es diagnosticada al momento del nacimiento con niveles positivos para queratan y condroitín sulfato y posteriormente niveles bajos de la enzima N- acetilgalactosamina 6 sulfato sulfatasa en 0,04. Se inicia manejo con terapia de reemplazo enzimático a los 6 meses de edad, cuando la paciente sólo presentaba fusión congénita de T12 L1 ningún otro sintoma. 18 meses posterior al tratamiento se evidencia retraso en el inicio de los síntomas, el crecimiento se encuentra en el percentil +2. No ha tenido ningún sintoma respiratorio, ha comenzado a presentar leve pectus carinatum, sólo hasta ahora se iniciará el test de caminata para valorar la evolución en el tiempo. **Resultados:** Ambas con diagnóstico por deficiencia de la actividad enzimática en leucocitos y secuenciación del gen GALNS confirmandose mutación homocigota (c.901G to> T); en ambas hermanas lo que puede producir un fenotipo severo de la enfermedad. 18 meses posterior al tratamiento: Paciente 1) Mejoría en test de caminata, audiometría y síntomas respiratorios. Ambas hermanas son diagnosticadas con actividad enzimática en leucocitos para la enzima N- acetilgalactosamina 6 sulfato sulfatasa, la paciente dos es diagnosticada al momento del nacimiento con niveles positivos para queratan y condroitín sulfato. Se inicio manejo con terapia de reemplazo enzimático a los 6 meses de edad, cuando la paciente sólo presentaba fusión congénita de T12 L1 ningún otro sintoma. Paciente 2) 18 meses posterior al tratamiento se evidencia retraso en el inicio de los síntomas, el crecimiento se encuentra en el en percentil +2. No ha tenido ningún sintoma respiratorio, ha comenzado a presentar leve pectus carinatum, sólo hasta ahora se iniciará el test de caminata para valorar la evolución en el tiempo. Para confirmar molecularmente el diagnóstico se secuenciaron los 14 exones del gen N-acetilgalactosamina 6 sulfato sulfatas (GALNS) confirmandose mutación homocigota (c.901G to> T); en ambas hermanas lo que produce un cambio en la proteína GALNS en el aminoácido 301 produciendo un cambio de glicina por cisteína. Este cambio puede producir un fenotipo severo de la enfermedad. La paciente 1 inicio la terapia con 258mts en el test de caminata con aumento a 350 mts a los 18 meses de tratamiento, en la audiometría al inicio del tratamiento tenía pérdida de audición para 41,6dB y después de 18 meses 33dB. Los síntomas respiratorios han mejorado. Ambas hermanas presentaron fiebre como evento adverso al inicio de la terapia. Ahora no presentan reacción. **Conclusión:** El manejo de la terapia enzimática para MPS IVA IVA mejora test de caminata, audición y síntomas respiratorios en los pacientes. Se requiere seguimiento en el tiempo para valorar beneficios del inicio temprano de la terapia enzimática. La evolución en cuanto a la talla en una paciente sin compromiso al inicio de la terapia debe ser valorado en el tiempo.

Palabras clave: Mucopolisacaridosis IVA, terapia enzimática, autosómica recesiva.

1. Comfamiliar Risaralda. Pereira, Colombia.
2. Universidad ICESI. Cali, Colombia.

Correspondencia: Gloria Liliana Porras Hurtado, gporras@comfamiliar.com

Análisis Fenotípico - Genotipo de una serie de casos de síndrome de Phelan Mcdermid

Harvy Velasco-Parra¹, Marvid Sol Duarte-Moreno¹, Orietta Beltran-Casas², Johanna Acosta-Guio³, Yaqueline Ladino-Cortes⁴

RESUMEN

Introducción: El autismo tiene una prevalencia entre 22-61 por 10.000 habitantes. Con causa genética en el 30% - 40% de los casos. Entre estos trastornos genómicos se ha descrito el síndrome por delección de 22q13 o Síndrome de Phelan McDermit, con SHANK3 como posible gen responsable. Esta entidad se estima como causa del 2,3% de los casos de desorden del espectro autista. **Objetivo:** Describir las características fenotípicas y moleculares de pacientes con diagnóstico confirmado de Síndrome de Phelan McDermit. **Metodología:** Estudio descriptivo tipo serie de casos, de pacientes con diagnóstico confirmado de Síndrome de Phelan McDermit, de consulta externa de genética clínica en el Hospital de la Misericordia y el Instituto de Ortopedia Roosevelt. Previa firma de consentimiento informado, se recolectaron datos demográficos, clínicos, resultados complementarios, tratamientos empleados y respuesta a estos. **Resultados:** Se recolectaron 6 casos con edad promedio de 9 años, 83% masculinos. Síntoma inicial más frecuente el retraso global del neurodesarrollo (83%), este mismo porcentaje cursó con síntomas de trastorno del espectro autista. 5 pacientes con fenotipo facial dismórfico variable, incluyendo: hipotonía, anomalías de las orejas, macrocefalia, nariz bulbosa, autismo, ptosis, sudoración excesiva y manos grandes y/o carnosas. La mitad de los pacientes mostraron anomalías en la RMN cerebral. Se encontraron 2 alteraciones genómicas mayores de 1Mb, otras 2 delecciones menores de 1 Mb, 1 cromosoma en anillo y 1 duplicación/delección. **Conclusión:** Es necesario ampliar el conocimiento sobre los estudios genéticos en pacientes con trastorno del espectro autista y principalmente el estudio del gen SHANK3.

Palabras clave: Síndrome de Phelan McDermit, monosomía 22q13, SHANK3, autismo, síndrome de delección.

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
2. Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.
3. Instituto de Ortopedia Pediátrica Roosevelt. Bogotá, Colombia.
4. Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Harvy Velasco-Parra, hmvelasco@unal.edu.co

Microdelección 1p31.3-p31.1 en una paciente con trastorno cognitivo y anomalías asociadas

Yelitza Álvarez Pabón¹, Gustavo Adolfo Contreras García¹,
Clara Inés Vargas Castellanos¹

RESUMEN

Introducción: Las cromosomopatías debidas a microdeleciones del brazo corto del cromosoma 1 son infrecuentes. Los pacientes reportados con alteraciones en esta región presentan variabilidad en la expresión clínica, pero todos muestran un compromiso neurológico que va de leve a severo. **Caso clínico:** Paciente femenina de 7 años de edad, remitida de neuropediatria para valoración por genética debido a “retardo mental y síndrome dismórfico”. Sin antecedentes familiares de importancia ni padres consanguíneos, producto de cesárea a las 30 semanas de gestación por preeclampsia. Le habían realizado 2 cariotipos bandedo G de alta resolución los cuales fueron normales. Al examen físico se evidencia fisuras palpebrales oblicuas dirigidas hacia arriba, estrabismo, nariz bulbosa y aracnodactilia. La confirmación del diagnóstico se logró con estudio de Hibridación Genómica Comparativa array, mostrando delección 1p31.3-p31.1, con un tamaño de 20.890 Megabases. **Discusión:** La literatura describe algunas anomalías que comprometen la región 1p31, sin embargo, la variabilidad de los rasgos dismórficos referidos sumado a que no han sido reportadas delecciones 1p31.3-p31.1 con un tamaño similar de bases comprometidas, hace difícil relacionar las características de la paciente con un síndrome en particular, impide establecer un pronóstico y seguir un manejo preventivo adecuado. El presente caso soporta el uso de la Hibridación Genómica Comparativa array como estudio diagnóstico en la evaluación clínica de fenotipos neuropsiquiátricos asociados a rasgos dismórficos.

Palabras clave: Discapacidad intelectual. Delección Cromosómica. Cromosomas Humanos Par 1. Hibridación Genómica Comparativa.

Estudio piloto para la detección temprana de la sordera en un hospital de alta complejidad en Bogotá: tamizaje auditivo y molecular

Margarita Olarte Giraldo^{1,2}, Nancy Yaneth Gelvez²,
Martalucía Tamayo², Greizy Lopez², Fernando Suarez²,
Juan Camilo Ospina³, Ana María Bertolotto³, Diana Guerrero³,
Carolina Mateus³, Carolina Bermúdez³

RESUMEN

Introducción: En Colombia, la prevalencia de sordera es 5/1.000 habitantes, lo que la convierte en un problema de salud pública. Mutaciones en gen GJB2(Conexina26), son responsables de la mayoría de las sorderas no sindrómicas autosómicas recesivas (DFNB1). Estudios han demostrado que no sólo el tamizaje auditivo mediante EOA es suficiente para el diagnóstico de la sordera debido a la existencia de falsos negativos, y que debería ser complementado con el tamizaje de mutaciones en genes asociados a la sordera. Con el presente estudio, se pretende establecer un modelo de tamizaje de la sordera en Colombia que pueda ser reglamentado por la legislación Colombiana. **Objetivo:** Establecer un modelo de detección temprana de la sordera basado en el tamizaje auditivo mediante emisiones otoacústicas (EOA) y el análisis molecular del gen GJB2. **Métodos:** Se evalúan los bebés nacidos en el HUSI durante un año. Se extrae ADN de sangre de cordón umbilical y se realiza secuenciación del gen GJB2. Las EOA se realizan en Otorrinolaringología del HUSI. Cuando el recién nacido no pasa la prueba, se repite a los 30 días. **Resultados:** Este estudio inició 1 de Mayo de 2016 y en promedio se han analizado 50 recién nacidos por mes. Los resultados obtenidos hasta el momento muestran datos epidemiológicos importantes en cuanto a la frecuencia de mutaciones identificadas en gen GJB2 en población estudiada. La definición de un protocolo adecuado para diagnóstico temprano de sordera representa una prioridad en salud pública debido al alto costo social que representa la sordera.

Palabras clave: Sordera. Tamizaje neonatal. Emisiones Otoacústicas (EOA). Mutación.

1. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.
Correspondencia: Yelitza Álvarez Pabón, yeli.95213@hotmail.com

1. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.
2. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
3. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Margarita Olarte Giraldo, margaritaolarte@gmail.com

A dual 1p36 monosomy/6p22-pter trisomy identified by microarray analysis in prenatal diagnosis

Luz Karime Yunis¹, Oscar Blandón¹, Mike Vasquez¹, Arturo Olarte¹, Sandra Diaz¹, Julian M Castellanos¹, Johana Vega¹, Juan J Yunis^{1,2}

ABSTRACT

Introduction-Objective: Chromosome abnormalities are found by cytogenetic evaluation of spontaneous abortions in at least 60% of first-trimester losses. In this report, we elucidate the exact chromosomal alteration in a female patient with history of two first trimester pregnancy losses and an ongoing 18 weeks pregnancy with multiple malformations. A routine G-banding-karyotype was performed in an amniotic-fluid-sample previously in another cytogenetics laboratory, 46,XY,add(1)(p36.3). After genetic counseling in our institution, Microarray analysis in the amniotic-fluid-sample from her pregnancy was indicated, as well as a G-banding-karyotype for the couple. **Materials-Methods:** After informed consent, we collected blood and amniotic-fluid-sample from the patient and a blood-sample from her husband. G-banding karyotype was performed on blood samples using standard cytogenetic techniques (GeneAsis-system). Microarray analysis was performed in our institution with the Affymetrix-Chip-CytoScan750k. **Results:** Karyotype-analysis in amniotic-sample revealed the addition on chromosome 1, 46,XY,add(1)(p36). Microarray analysis showed a partial monosomy of chromosome 1 and partial trisomy of chromosome 6, arr[hg19]1p36.33-p36.31(849,466-6,499,297)x1-arr[hg19], 6p25.3-p22.3(385,824-20,734,081)x3. G-banding-karyotype in the mother's blood-sample showed an addition on chromosome 1p and a deletion of chromosome 6p, 46,XX,add(1)(p36),del(6)(p22). This is a balanced translocation between the short arm of chromosome 1 and 6. **Conclusion:** By microarray analysis, the amniotic fluid sample proved to have a 1p36.33-p36.31 monosomy/6p25.3-p22.3 trisomy. By combining karyotype and chromosomal-microarray-analysis, we were able to elucidate the exact chromosomal alteration responsible for the history of pregnancy losses and multiple malformations in the ongoing pregnancy. Microarray analysis allowed to identify the exact molecular alteration and provided precise genotype information for proper genetic counseling.

Keywords: Pregnancy loss, Reciprocal chromosomal translocation, Karyotype, Microarray.

Diagnóstico temprano de síndrome de Williams. Reporte de Caso

Raul Perez¹, Monica Ramirez Gonzáles¹, Gloria Liliana Porras Hurtado¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Williams es una enfermedad huérfana autosómica dominante con una frecuencia de 1:20000. Se caracteriza por enfermedad cardiovascular, facies dismórfica, anomalías del tejido conectivo y discapacidad cognitiva. **Objetivo:** Describir 2 casos de gemelos diagnosticados en el primer mes de vida enfatizando en signos de alarma para la detección temprana. **Métodos:** Se describe caso de 2 hermanos con madre secundípara de 34 años. Productos de embarazo gemelar terminado a las 33 semanas por cesárea. Gemelo 1: Al nacer Peso 1530 gr talla 40 cm hospitalizado durante 1 mes en recuperación nutricional, auscultan soplo cardiaco y ecocardiograma evidencia estenosis valvular pulmonar moderada, estenosis de rama pulmonar derecha e izquierda. 1 mes después es hospitalizado por múltiples fracturas costales con sospecha de maltrato infantil, en la valoración por genética se hace diagnóstico clínico de Síndrome Williams. Gemelo 2: peso al nacer 1290 g talla 39 cm hospitalizado durante 1 mes en recuperación nutricional auscultan soplo cardiaco. Ecocardiograma reporta estenosis valvular pulmonar moderada, reingresa por evidencia de hernia inguinal. **Resultados:** Se solicita Hibridación genómica comparada que reporta delección 7q 11.23 compatible con síndrome de Williams en ambos gemelos. Adicionalmente se confirma hipotiroidismo e hipercalcemia. **Conclusión:** En neonatos con osteopenia, cardiopatía compleja facies dismórfica y hernias debe considerarse síndrome de Williams. Esto permite a la familia concentrarse en el manejo integral y neuroestimulación temprana.

Palabras clave: Síndrome de Williams, osteopenia, estenosis supra valvular aortica, estenosis de arteria pulmonar.

1. Servicios Médicos Yunis Turbay y Cia. SAS. Bogotá, Colombia.
2. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Luz Karime Yunis, luzkayunis@hotmail.com

1. Clínica Comfamiliar Risaralda. Pereira, Colombia.
Correspondencia: Gloria Liliana Porras Hurtado, gporras@comfamiliar.com

Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Nueva mutación. Reporte de caso

Gloria Liliana Porras Hurtado¹, Antonio Carlos Miranda Hoyos¹

RESUMEN

Introducción: La displasia arritmogénica del ventrículo derecho es una enfermedad del músculo cardíaco de etiología genética múltiple (genes implicados *TGFB3*, *RYR2*, *TMEM43*, *DSP*, *PKP2*, *DSG2*, *DSC2*, y *JUP*) caracterizada por la presencia de atrofia muscular y reemplazo del miocardio ventricular derecho por tejido adiposo o fibroadiposo generando muerte súbita en individuos jóvenes. Esta enfermedad con el tiempo puede afectar el ventrículo izquierdo. La edad promedio de diagnóstico es a los 31 años. La presentación de la enfermedad es muy variable y en algunos individuos puede no encontrarse criterios clínicos. **Objetivo:** Reportar una familia con displasia arritmogénica del ventrículo derecho autosómica dominante con mutación en 2 genes. **Métodos:** Se reporta un caso de una familia con historia de muerte súbita en Padre, tío paterno, hermano y 2 primos. El caso índice es una mujer de 21 años a quien le realizan diagnóstico de displasia arritmogénica del ventrículo derecho a los 18 años con disquinesia segmentaria de la pared libre del ventrículo derecho, le colocan marcapaso bicameral y desfibrilador implantable para prevenir la arritmia y la muerte súbita. Consultan a genética porque desean conocer la causa genética exacta para tener un diagnóstico preconcepcional. **Resultados:** Se solicita panel para displasia arritmogénica que reporta Mutación 893 GA en el gen *RYR2*, y mutación 88721GA en el gen *TTN* ambas de comportamiento patogénico no reportadas antes en la literatura. **Conclusión:** Realizar análisis molecular en familias con antecedentes de muerte súbita permiten tomar acciones preventivas de muerte súbita en todos los miembros de la familia.

Palabras clave: Displasia arritmogénica, muerte súbita.

Relación entre polimorfismos en genes de reparación y morbilidad por dermatitis radio-inducida en pacientes con cáncer tratados en el Instituto de Oncología “Carlos Ardila Lulle”

Daniela Castiblanco Gaitán¹, Helena Groot de Restrepo¹,
Diana María Narvaez Noguera¹, Maria Cristina Plazas²,
Zoila Conrado³, Julian Estupiñan⁴

RESUMEN

Introducción: La radioterapia es uno de los principales y más efectivos tratamientos para cáncer. Sin embargo, aparecen morbilidades asociadas como la radiodermatitis, interrumpiendo en algunos casos la continuidad del mismo. La radiación ionizante causa daños en el ADN, por lo que la morbilidad podría estar relacionada con defectos en la capacidad celular de reparación y la sensibilidad diferencial entre pacientes puede estar dada por variantes genéticas en estos sistemas. **Objetivo:** Evaluar polimorfismos en genes de las vías de reparación en pacientes con y sin morbilidad asociada al tratamiento. Establecer la asociación entre los polimorfismos de los genes analizados y la aparición de radiodermatitis. **Métodos:** Se obtuvieron muestras de sangre periférica de 65 pacientes con cáncer de seno, pelvis, cabeza y cuello, tratados con radioterapia. Se hizo un análisis de PCR-RFLP para los genes: *XRCC1*, *XRCC3*, *XPG*, *hOGG1*, *APE1*, *Ku80*, *XRCC4*, *Lig4* y *p53*. Se realizó una regresión logística para determinar la asociación entre el riesgo de presentar radiodermatitis entre pacientes y controles. **Resultados:** Se obtuvo una asociación significativa para el alelo cys de la enzima *hOGG1* La presencia del alelo tiene un posible efecto protector en el desarrollo de radiodermatitis en pacientes con cáncer tratados con radioterapia (OR= 0.18, IC= 0.06-0.54). **Conclusión:** La enzima *OGG1* es la encargada de remover las bases oxidadas producidas bajo estrés oxidativo en el ADN. El alelo Cys presentó un posible efecto protector sobre la aparición de radiodermatitis, sin embargo, un mayor tamaño de muestra es necesario para confirmar dicho efecto.

Palabras clave: Cáncer, radioterapia, radiodermatitis, reparación del ADN.

1. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

2. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

3. Instituto de Oncología “Carlos Ardila Lulle” – Area de Radioterapia. (IOCAL). Floridablanca, Colombia.

4. Fundación Santa fe. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Daniela Castiblanco Gaitán, d.castiblanco134@uniandes.edu.co

1. Clínica Comfamiliar Risaralda. Pereira, Colombia.

Correspondencia: Gloria Liliana Porras Hurtado, gporras@comfamiliar.com

Caracterización de Malformaciones Congénitas del Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta, Norte de Santander, 2011-2015

Samuel Enrique Bautista Vargas¹, María Camila Gómez Morales¹, Erika Liliana Medina Reátiga¹, Donaldo De Jesús Vallejo Romero¹

RESUMEN

Introducción: La malformación congénita es “una anomalía primaria resultado de un defecto estructural que produce una anormalidad intrínseca en el proceso de desarrollo, ocasionando alteración morfológica de un órgano, parte de un órgano o de una región corporal; es una anormalidad permanente causada por falla en el desarrollo estructural o por inadecuada conformación de uno o más procesos embriológicos con pobre formación de tejido “ y junto a los demás defectos congénitos, constituyen la segunda causa de mortalidad en menores de un año en Colombia. Su prevalencia se encuentra incrementada ante factores de riesgo como edad materna elevada, exposición a tóxicos, déficit en la ingesta de ácido fólico e infecciones. **Objetivo:** Caracterizar las malformaciones congénitas en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM) de 2011 a 2015, conociendo la prevalencia, factores de riesgo asociados y características sociodemográficas de esta población. **Métodos:** Estudio de tipo retrospectivo, corte transversal en ejecución. La población y muestra son historias de neonatos con malformaciones congénitas atendidos en el Servicio de Ginecología del HUEM, durante 2011 a 2015. **Resultados:** Los resultados preliminares de la prueba piloto efectuada al 15% de la muestra, 24 historias clínicas, evidencian que las malformaciones fueron diagnosticadas por ecografía durante el segundo trimestre. El 54,2% presentó cardiopatías, seguido de arhinencefalia/holoprosencefalia (33%), el onfalocele y la hendidura labial ocuparon el 8% respectivamente. Las madres eran 50% de área urbana, y el 40% solteras y de nivel educativo secundario. Factores de riesgo detectados: edad (33%), fumadoras (29%), aborto previo (25%).

Palabras clave: Malformaciones congénitas, factores de riesgo, embarazo.

Diagnóstico prenatal de agenesia del cuerpo calloso asociado a infección por Virus Zika

María Camila Gómez Morales¹, Samuel Enrique Bautista Vargas¹

RESUMEN

Introducción: La agenesia del cuerpo calloso es una malformación congénita con una prevalencia de 0.3-0.5% en la población general y 2,3% de las personas con discapacidad, genera desconexión interhemisférica. Su presentación puede ser aislada o asociada a otras malformaciones tanto cerebrales como extracraneales. El diagnóstico se puede realizar en el periodo prenatal en algunos casos requiere resonancia fetal para confirmar. **Descripción del caso:** Paciente de 26 años de edad, G2C1A0P0, quien presentó caso de clínica de infección por Zika, dada por rash cutáneo, no presentó fiebre, ni otras alteraciones en la semana 9 de gestación; sin antecedentes de malformación familiares, tamizaje para infecciones perinatales resultó negativo. La ecografía de detalle anatómico de semana 24 evidenció ventriculomegalia, colpocelia con agenesia del cuerpo calloso, confirmada con resonancia nuclear magnética fetal. El cariotipo en líquido amniótico reportó 46XY, sin alteraciones numéricas o estructurales y la Reacción en Cadena de Polimerasa en tiempo real (PCR-RT) para Zika fue positiva. **Discusión:** La agenesia del cuerpo calloso se desarrolla entre la 8 y 20 semana de gestación, está asociada a síndromes con herencia de tipo autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada a X, tales como síndrome de Aicardi o de Andermann, infecciones como citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola, influenza, zika (potencial teratógeno en esta región) e idiopática. Los estudios de microscopía electrónica, autopsia y de PCR-RT en líquido amniótico comprueban la transmisión vertical del virus y su asociación a malformaciones del tubo neural como la microcefalia en humanos.

Palabras clave: malformación congénita, infección por virus Zika, complicaciones infecciosas del embarazo, agenesia del cuerpo calloso.

1. Universidad de Pamplona. Pamplona, Colombia.

Correspondencia: Samuel Enrique Bautista Vargas, samuelbautistamd@hotmail.com

1. Universidad de Pamplona. Pamplona, Colombia.

Correspondencia: María Camila Gómez Morales, maricamila9512@gmail.com

Delección 6q25.3q27 diagnosticada por Hibridación Genómica Comparativa

Dayhanna Luna-Balcázar¹, Julián Ramírez-Cheyne¹,
Wilmar Saldarriaga¹

RESUMEN

Introducción: Las deleciones que involucran 6q25.3q27 se han visto en pacientes con características fenotípicas variables como microcefalia, discapacidad intelectual, cisterna magna agrandada, hoyuelos en los codos, características dismórficas y convulsiones. **Objetivo:** Presentar un caso de delección 6q25.3q27 detectado por hibridación genómica comparativa con microarreglos. **Metodología:** Se detectó y diagnosticó el caso. Se obtuvo consentimiento informado de los padres y se realizó la búsqueda en bases de datos. **Resultados:** Se presenta el caso de una paciente de 8 años con discapacidad intelectual, déficit de atención e hiperactividad, microcefalia, estrabismo, manchas café con leche en tórax, abdomen y miembros inferiores, talla y peso bajos. Cariotipo bandeó G normal. Se solicitó Hibridación Genómica Comparativa con Microarreglos (aCGH) que reportó delección del fragmento 6q25.3 q27 de aproximadamente 11.709MB. La búsqueda en DECIPHER arrojó 157 individuos con delección 6q25, 6q26 o 6q27, en 23 de ellos la delección se reporta como probable o definitivamente patogénica. Estos 23 pacientes comparten características fenotípicas con el aquí reportado (discapacidad intelectual, talla baja, microcefalia, estrabismo, hiperactividad) mostrando que esta delección puede explicar los hallazgos de la paciente. **Conclusión:** En pacientes con déficit cognitivo de origen inexplicado y cariotipo sin alteración, como en el caso reportado, el aCGH es útil para lograr el diagnóstico etiológico.

Palabras clave: Hibridación Genómica Comparativa; discapacidad intelectual, delección 6q25.3 q27.

Síndrome de microdelección 17p13.3 sin afectación del gen

Estephania Candelo G¹, Maria Gabriela Caicedo¹,
Liliana Mejia², Harry Pachajoa^{1,2}

RESUMEN

Introducción: La delección del 17p13.3, incluyendo el gen PFAFH1B1 o LIS1, se asocia a malformaciones cerebrales tipo lisencefalia. **Objetivo:** Describir la delección distal del 17p13.3 sin involucrar al PFAFH1B1 como un síndrome de microdelección emergente. **Metodología:** reporte de caso **Resultados:** paciente colombiano, género femenino de 11 años de edad con retraso del desarrollo psicomotor y déficit cognitivo, dimorfismo facial, neuropatía de miembros inferiores y múltiples anomalías de la sustancia blanca. Prueba de hibridación genómica comparativa con microarreglos, concluyente para delección 17p13.3 de un tamaño de 2.19MB, (525-2,190,945)x1. No afectando el gen PFAFH1B1, abarcando la zona crítica TUSC5, YWHAE, CRK, MYO1C, SKIP. **Conclusión:** Debido a la ausencia de series largas por la baja frecuencia de esta enfermedad, es necesario el seguimiento a largo plazo de estos pacientes para determinar si los hallazgos tempranos de leucoencefalopatía podrían ser un signo de leucodistrofia y tener un mayor entendimiento de la patología y certeza pronóstica.

Palabras clave: 17p13.3 Microdeletion, PFAFH1B (LIS1).

1. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Julián Ramírez-Cheyne, juracheyne@gmail.com

1. Universidad ICESI. Cali, Colombia.

2. Fundación Clínica Valle De Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia: Harry Pachajoa, hmpachajoa@icesi.edu.co

Ataxia Espástica Autosómica Recesiva 5. Nueva mutación. Reporte de caso

Gloria Liliana Porras Hurtado¹, Luisa Fernanda Marquez¹

RESUMEN

Introducción: Las paraplejas espásticas hereditarias comprenden un grupo de trastornos neurodegenerativos caracterizados por una espasticidad progresiva e hiperreflexia de las extremidades inferiores con una frecuencia de 1 en 20000 en Europa. El síndrome de ataxia espástica-neuropatía asociada a AFG3L2 es considerada enfermedad huérfana autosómica recesiva con una frecuencia menor de 1 en 1.000.000. **Objetivo:** Reportar un caso de una nueva mutación en el gen AFG3L2 productor de ataxia espástica-neuropatía tipo 5 **Métodos:** Se reporta un caso de un niño de 11 años con espasticidad y debilidad progresiva de las extremidades inferiores, asociadas a menudo con trastornos urinarios hipertónicos, una leve reducción de la sensibilidad a las vibraciones y, ocasionalmente, de la percepción de la posición de las articulaciones, con empeoramiento de los síntomas posterior a cirugía por retracción. **Resultados:** Vitamina E normal, Ceruloplasmina normal, CPK normal, TSH normal, Electromiografía muestra enfermedad desmielinizante, RMN Cerebral sugiere lesión de la vía piramidal a los 5 años, Cervical normal, Virus HTLV1 negativo, Gen SPAST responsable del 45% de las paraplejas normal, Se solicita panel para paraplegia espástica que reporta mutación homocigota en el gen AFG3L2 LEU6PHE no reportada previamente, Se solicita examen en ambos padres lo que confirma que son portadores para la mutación. **Conclusión:** El tratamiento es sintomático medicación miorrelajante, rehabilitación funcional. Un diagnóstico molecular exacto previene posibles secuelas graves posterior a exposición al stress de una cirugía. Adicionalmente permite definir el manejo, pronóstico y consejo preconcepcional en la familia.

Palabras clave: Parapleja espástica, ataxia espástica.

Diagnóstico prenatal de un cromosoma marcador extra en mosaico: reporte de caso y revisión de literatura

Nataly Morales¹, Yaqueline Guevara¹, Alvaro García¹, Carolina Manzano¹, Claudia Serrano¹

RESUMEN

Introducción: Las cromosomopatías son una de las principales causas de pérdida gestacional en alrededor del 50% de los abortos espontáneos de primer trimestre y del 20% de segundo trimestre. Las anomalías cromosómicas son cambios que afectan el número y/o la estructura, estas pueden ser heredadas a partir de inversiones o translocaciones balanceadas que están presentes en alguno de los padres o pueden ser de novo. Las alteraciones numéricas de los cromosomas constituyen el tipo más frecuente y clínicamente significativo de trastornos cromosómicos humanos y ocurre aproximadamente entre el 3-4% de los embarazos diagnosticados. **Objetivo:** Reportar un cromosoma marcador extra por citogenética convencional. **Métodos:** Diagnóstico prenatal en un feto de 26 semanas de gestación con diagnóstico de RCIU Y cardiopatía mediante cariotipo convencional en muestra de líquido amniótico y confirmación con estudio molecular aCGH. **Resultados:** El cariotipo fetal mostró un cromosoma marcador extra 47,XY,+mar con una prueba de FISH para aneuploidías (X,Y,18-13,21) normal. La prueba de aCGH en muestra de sangre periférica del recién nacido mostró una posible duplicación en mosaico de 23.68Mb de la región pericentromérica del cromosoma 2 en las bandas 2p11q13. **Conclusión:** Las características fenotípicas de los cromosomas marcadores son difíciles de predecir debido a las diferencias en el contenido génico del material extra. El cromosoma marcador extra evidenciado por citogenética convencional y posteriormente identificado en la prueba aCGH se ha reportado en un feto que presentaba alteraciones cardíacas y otros rasgos dismórficos

Palabras clave: Diagnóstico prenatal, Citogenética, Cromosoma marcador, aCGH.

1. Clínica Comfamiliar Risaralda. Pereira, Colombia.

Correspondencia: Gloria Liliana Porras Hurtado, gporras@comfamiliar.com

1. Centro de Investigación en Genética Humana y Reproductiva GENETIX. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Nataly Morales, natys.moralitos@gmail.com

Identificación de nuevas interacciones proteicas de BMPR2 en un contexto ovárico

July Buitrago¹, Dora Fonseca¹, Liliana Patiño¹,
Carolina Carlosama¹, Paul Laissue¹

RESUMEN

Introducción: Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) son factores de crecimiento que regulan múltiples procesos celulares, incluyendo la diferenciación celular y la migración. Las BMPs se unen a los receptores serina/treonina quinasa tipo I y II para iniciar una cascada de señalización intracelular, a través de proteínas SMAD, para finalmente regular la expresión de genes blanco. Se ha demostrado que BMPR2 desempeña una función clave en la reproducción, puesto que participa en la transducción de la señal entre los oocitos y las células somáticas que lo rodean, así como en la unión con proteínas del citoesqueleto. Recientemente, a partir de experimentos de secuenciación a gran escala, hemos sugerido que la mutación p.Ser987Phe en BMPR2, localizada en un dominio de interacción proteica podría contribuir con el fenotipo de falla ovárica prematura. **Objetivo:** Determinar nuevas interacciones proteicas de BMPR2 en un contexto ovárico. **Métodos:** Ensayos doble híbrido en levadura a partir de un fragmento de BMPR2, efectuando el tamizaje contra el producto de una librería de cDNA de ovario. **Resultados:** Identificamos cuatro proteínas de interacción (LIMK1, P120, FASN y FN1), de las cuales tres son nuevas. **Conclusión:** En un contexto ovárico BMPR2 interacciona con al menos tres nuevas proteínas potencialmente implicadas en la transducción de señales o en la estructura del citoesqueleto. La mutación BMPR2 p.Ser987Phe podría afectar estas interacciones y causar FOP.

Palabras clave: Receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo II, interacción proteica, doble híbrido, LIMK1, P120, FASN y FN1.

Acondroplasia: a propósito de un caso clínico

Jose María Satizabal Soto¹, Lina Johanna Moreno Giraldo¹,
Cristian Herrera Mafla¹

RESUMEN

Introducción: La acondroplasia es la forma más frecuente de displasias esqueléticas no letales. Con una incidencia aproximada de 1/25.000 nacidos vivos, se debe principalmente a mutaciones espontáneas en el gen FGFR3. Se caracteriza por rizomelia, lordosis lumbar exagerada, braquidactilia y macrocefalia con prominencia frontal e hipoplasia del tercio medio facial; rasgos evidentes al nacer y sobre los cuales se basa el diagnóstico clínico, junto con estudios radiológicos y moleculares confirmatorios. **Objetivo:** Confirmar molecularmente mediante secuenciación completa del gen FGFR3 paciente pediátrico con características clínicas sugestivas de Acondroplasia. **Metodología:** Paciente de 4 meses de edad, sexo masculino quien presenta desde el nacimiento anomalía del fenotipo consistente en extremidades cortas, macrocefalia, frente amplia y prominente, y displasia bilateral de cadera; producto de primer embarazo de padres no consanguíneos, madre con hija previa sana. Con estudio ecográfico de cadera que reportó subluxación bilateral de cabezas femorales con desarrollo normal pero sin núcleos de osificación, ecografía transfontanelar y testicular normales; motivo por el cual se decide realizar secuenciación del gen FGFR3 asociado a Acondroplasia. **Resultados:** Se encontró mutación del gen FGFR3 (c.1138G>A p.Gly380Arg), variante clínica patológica rs28931614, reportada con asociación frecuente a Acondroplasia. **Conclusión:** La acondroplasia se debe a mutaciones en el gen receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), que codifica un receptor transmembrana, importante en la regulación del crecimiento óseo lineal; el hallazgo de esta mutación confirma el diagnóstico en el paciente y permite el establecimiento de un plan de manejo preventivo y correctivo a cargo de un equipo especializado.

Palabras clave: Acondroplasia; Enanismo; Mutación; Genes; Receptores de Factores de Crecimiento de Fibroblastos.

1. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Paul Laissue, paul.laissue@urosario.edu.co

1. Universidad Santiago de Cali. Cali, Colombia.

Correspondencia: Jose María Satizabal Soto, jose.satizabal@correounivalle.edu.co

Ataxia telangiectasia: reporte de una nueva mutación

Jose María Satizabal Soto¹, Lina Johanna Moreno Giraldo¹,
Cristian Herrera Mafla¹

RESUMEN

Introducción: La Ataxia-Telangiectasia es la asociación de una inmunodeficiencia combinada grave con ataxia cerebelosa progresiva; caracterizada por signos neurológicos, telangiectasias, mayor susceptibilidad a infecciones y mayor riesgo de cáncer; con una prevalencia media de 1/100.000 niños. Suele manifestarse entre 1 y 2 años con movimientos de cabeza anormales y pérdida de equilibrio, seguido por disartria; entre los 9-10 años puede aparecer incoordinación y movimientos coreoatéticos, con empeoramiento progresivo. Las telangiectasias cutáneo-mucosas aparecen entre los 3 y 6 años, o durante la adolescencia. **Objetivo:** Confirmar molecularmente mediante secuenciación del exoma completo paciente pediátrico con características clínicas sugestivas de ataxia telangiectasia. **Metodología:** Paciente de 16 años sexo masculino quien a partir de los 2 años de edad presenta inestabilidad para la marcha con pérdida del equilibrio e incapacidad para la bipedestación, hipotonía generalizada y telangiectasia macular bilateral, por lo cual se decide realizar secuenciación de exoma completo. **Resultados:** Se encontró mutación del gen ATM exón 41 no reportada previamente en las bases de datos internacionales, que corresponde a una inserción en la posición 108.201.035 del cromosoma 11, produciendo un cambio en el marco de lectura del gen y una proteína de función alterada. **Conclusión:** La A-T es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones inactivantes en el gen ATM (11q22.3), que codifica una proteína quinasa fundamental en la reparación del ADN de las células de Purkinje del cerebelo, células endoteliales cerebrales, cutáneas y conjuntivas. Esta detección es importante porque contribuye a un mayor conocimiento de la enfermedad en relación al manejo terapéutico.

Palabras clave: Ataxia Telangiectasia, Genética, Mutación del Sistema de Lectura, Mutación, Exoma.

Síndrome cardio-facio-cutáneo. Reporte de caso

María Amparo Acosta Aragón¹, Manuel Ordóñez¹, Nelson Sotelo¹,
Oscar Gutiérrez¹, Diana Chicué¹

RESUMEN

Introducción: Las RASopatías son el resultado de mutaciones germinales de genes que codifican proteínas involucradas en la vía de señalización RAS/MAPK las cuales participan en importantes cascadas de señalización celular. El síndrome cardio-facio-cutáneo es la RASopatía menos frecuente (1:810.000 individuos). Se reporta un caso a cuyo diagnóstico se llega mediante valoración interdisciplinaria sumada a una rigurosa evaluación clínica y paraclínica. **Objetivo:** Describir la presentación de un caso con Síndrome Cardio-Facio-cutáneo detectado en la Ciudad de Popayán. **Métodos:** Descripción clínica y paraclínica del caso mediante historia clínica estructurada, mediciones antropométricas y estudio molecular. **Resultados:** Paciente género femenino, familia de origen y procedencia de Popayán. Evolución clínica a partir de los 3 meses de edad con pobre ganancia de peso. Se remite se remite a Genética Clínica por retraso en el desarrollo psicomotor y dismorfismo con sospecha de un Síndrome de Turner. Hallazgo neonatal de macrosomía, retraso posterior en el neurodesarrollo, además de hipersensibilidad de cavidad oral y planta de pies. Talla baja para la edad, macrocefalia, brazada/talla -1,5 cm, relación de segmentos 1.08. Arcos superciliares hipoplásicos, cabello delgado lacio con implantación baja, ensortijamiento del cabello en línea de implantación posterior, pabellones dismórficos con baja implantación, cuello alado, dientes apiñados, con mala oclusión, clinodactilia del quinto dedo bilateral. Piel con múltiples nevus melanocíticos en tronco y extremidades, manchas hiperpigmentadas en extremidades y labio mayor izquierdo. Lesiones hipocromicas en surco nasogeniano derecho. Cariotipo 46XX normal. Entre los diagnósticos diferenciales se consideraron el síndrome de Noonan y el Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo. El estudio molecular confirmó la mutación en el gen BRAF. **Conclusiones:** Este síndrome constituye un reto diagnóstico dentro del ejercicio clínico, sin embargo, su abordaje y manejo interdisciplinario favoreció en este caso un diagnóstico correcto y el adecuado seguimiento.

Palabras clave: Síndrome Cardio-Facio-cutáneo, RASopatía, Mutación BRAF.

1. Universidad Santiago de Cali. Cali, Colombia.

Correspondencia: Jose María Satizabal Soto, jose.satizabal@correounivalle.edu.co

1. Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Correspondencia: María Amparo Acosta Aragón, morin1924@gmail.com

Reporte de caso clínico de una mujer con alta sospecha de distrofia muscular de Duchenne atendida en la Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital de San José.

Michael Vallejo¹, Lilian Torres-Tobar¹, Gualberto Hernández¹

RESUMEN

Introducción: La distrofia muscular de Duchenne es una anomalía congénita con herencia recesiva ligada al cromosoma X con prevalencia estimada de 1:3000-6000, la mayoría masculinos con una edad de aparición promedio de 5 años, sin embargo hay casos en donde se puede presentar diversos matices del fenotipo en mujeres, el presente reporte describe una de esas excepciones. **Objetivo:** Describir caso de una mujer con alta sospecha de distrofia muscular de Duchenne. **Metodología:** Tipo de estudio: Estudio descriptivo. **Resultados:** Paciente femenina de 32 años con hallazgos clínicos de debilidad en miembros inferiores de inicio a los 30 años de edad, CPK muy elevada y antecedente de hijo con diagnóstico molecular de distrofia muscular de Duchenne. **Conclusión:** Se evidencia que a pesar de que la distrofia muscular guarda un patrón recesivo ligado al X que haría poco probable la existencia de individuos femeninos afectados, estos existen y pueden dar fenotipos clínicos sugestivos de la entidad, siendo heredada a su vez la patología a su descendencia.

Palabras clave: Distrofia, herencia ligada a X, mutación.

Reporte de caso clínico en paciente masculino con diagnóstico molecular confirmado de enfermedad de Huntington en la Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital de San José

Michael Vallejo¹, Lilian Torres-Tobar¹, Gualberto Hernández¹

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo que afecta al sistema nervioso central, se caracteriza por movimientos involuntarios de tipo coreicos y alteraciones psiquiátricas, el cual presenta una prevalencia de 1/10.000-20.000. La edad media de aparición de los síntomas es entre los 30-50 años. **Objetivo:** Describir caso clínico de paciente masculino con diagnóstico molecular de enfermedad de Huntington. **Metodología:** Tipo de estudio: Estudio descriptivo de caso clínico. **Resultados:** Paciente masculino de 51 años de edad con cuadro clínico de 4 años de evolución caracterizado por disartria, labilidad emocional y movimientos coreiformes, quien cuenta con historia familiar en tres generaciones de enfermedad de Huntington. Estudio molecular revela heterocigoto con alelo con expansión 43+/-3. **Conclusiones:** A pesar de ser conocido claramente el fenómeno de anticipación, resultados de mutaciones dinámicas, se pueden presentar pacientes con diagnóstico de enfermedad de Huntington en quienes a pesar de presentar historia por tres generaciones, desarrollan la enfermedad en edades avanzadas de la vida.

Palabras clave: Enfermedad de Huntington, mutación, fenómeno de anticipación.

Asociación de los polimorfismos de los genes *UCP2* y *ADIPOQ* con obesidad en población adulta de la ciudad de Barranquilla, Colombia

Fausto Payares¹, Isis Arias¹, Martha Ruiz Benitez¹,
Guillermo Cervantes¹, Pilar Garavito¹, Rafael Tiesca¹,
Andrea Cortes¹, Carlos Silvera-Redondo¹

RESUMEN

Introducción: La obesidad, es una enfermedad metabólica que se caracteriza por el aumento de tejido adiposo a nivel corporal. Se considera uno de los principales factores asociados a mortalidad ya que cada año fallecen alrededor de 3,4 millones de personas adultas como consecuencia de la obesidad. Los genes *UCP2* y *ADIPOQ*, relacionados con el metabolismo lipídico, presentan polimorfismos tipo SNPs que se han relacionado con el desarrollo de la obesidad. El objetivo de este trabajo, es determinar la asociación existente entre los polimorfismos -866G>A (rs659366) del gen *UCP2*, los polimorfismos +45T>G (rs2241766), +276G>T (rs1501299), -11377C>G (rs266729) del gen *ADIPOQ* con el desarrollo de obesidad en población adulta de Barranquilla Colombia. **Materiales y Métodos:** Se incluyeron 120 pacientes entre 20 y 69 años con obesidad y como controles 160 individuos no obesos de peso adecuado entre el mismo intervalo de edad. Los polimorfismos fueron determinados mediante PCR en tiempo real y los cálculos estadísticos efectuados con el paquete estadístico SPSS, versión 22.0. **Resultados y Discusión:** Los genotipos GG, GA, AA del polimorfismo -866 G>A del gen *UCP2* no presentaron asociación significativa con la obesidad como tampoco los genotipos TT, TG, GG del polimorfismo +45T>G del gen *ADIPOQ*. Por otra parte, los genotipos GG del polimorfismo +276G>T del gen *ADIPOQ* y GG del polimorfismo -11377C>G del gen *ADIPOQ*, presentaron asociación significativa con la obesidad $p=0.01$. Estos hallazgos permiten conocer los factores genéticos asociados a la obesidad en los diferentes grupos poblacionales y así desarrollar campañas de prevención y educación en salud.

Palabras clave: Obesidad, gen *UCP*, gen *ADIPOQ*.

Clínica de genes asociados al síndrome de Noonan

Daniel Luckowiecki¹, Andrea Cortés¹, Jorge Ordoñez¹,
Carlos Silvera-Redondo¹, Pilar Garavito¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Noonan (SN)(OMIM:163950) es un desorden autosómico dominante que afecta aproximadamente a 1/1000-1/2500 recién nacidos. SN se caracteriza clínicamente por presentar estatura baja, cardiopatía congénita y retraso en el desarrollo variable. Además, cuello ancho o alado, forma inusual del pecho, criptorquidia y facie característica. El objetivo de este trabajo es presentar dos casos con SN y genes asociados. **Materiales y Métodos:** Caso 1. Paciente masculino de 10 años con historia de déficit cognitivo moderado, hipertrofia septal leve con displasia de la válvula aórtica, nódulos de Lisch, hipoacusia izquierda y escoliosis. Al examen físico: talla baja, hipertelorismo ocular, ptosis palpebral izquierda, mal oclusión dental, hipertelorismo mamario, pectum excavatum leve y manchas café con leche generalizadas. Caso 2: Paciente femenina de 6 años con talla baja y cardiopatía congénita tipo CIA y estenosis moderada de válvula pulmonar. Al examen físico, braquicefalia, hipertelorismo ocular, orejas levemente rotadas, puente nasal deprimido, cuello corto, tórax ensanchado, hipertelorismo mamario y sindactilia entre 2º y 3er dedo de pies. Estudio molecular del gen PTPN11, resulta negativo para caso 1 y positivo para caso 2 con variante patogénica heterocigota PTPN11: c.181G>A en el exón 3(p.Asp61Asn). **Discusión y Conclusión:** SN presenta una heterogeneidad genética de loci, alélica y expresividad variable por lo cual es importante la realización de estudios moleculares que permitan identificar las mutaciones en los diversos genes de la vía Ras/MAPK: PTPN11-50%, SOS1-13%, RAF1-3-17% y KRAS<5% con el fin de brindar un adecuado asesoramiento genético.

Palabras clave: Síndrome de Noonan, Rasopatías, PTPN11, talla baja, cardiopatía congénita.

1. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Pilar Garavito, mpgaaravi@uninorte.edu.co

1. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Maria del Pilar Garavito, mpgaaravi@uninorte.edu.co

Osteogénesis imperfecta de inicio tardío: Presentación de Caso Clínico

Andrea Cortés¹, Andrés Escobar¹, Enio Hernández¹,
Brayan Bayona¹, Pilar Garavito¹, Carlos Silvera-Redondo¹

RESUMEN

Introducción: La osteogénesis imperfecta (OI)(OMIM 166200) es un grupo heterogéneo de desórdenes del tejido conectivo caracterizado por huesos frágiles y susceptibilidad a las fracturas. Descrita en 1788, la OI tiene una herencia autosómica dominante en la mayoría de los casos, pero también puede tener herencia autosómica recesiva. La mayoría de los casos de OI son causados por mutaciones en los genes *COL1A1*, locus 17q21.33, y *COL1A2*, locus 17q22.1, que codifican para la proteína colágeno tipo I. El objetivo de este trabajo es presentar un caso de OI de inicio tardío y su estudio molecular. **Materiales y métodos:** Paciente femenina de 30 años, padres en edad adecuada, dos hermanos sanos y con antecedente de fracturas patológicas que inician a los 21 años, a nivel de fémur, tibia y radio. Durante la niñez nunca presentó fracturas, a pesar de sufrir traumas. A los 23 años se realiza densitometría que reporta osteoporosis importante, cuello fémur izquierdo DMG 0.715, z-score=-2.3. Estudio molecular para el gen *COL1A1* reporta una variante patogénica heterocigota tipo missense c.751 G>T en el exón 11(p.Gly251Cys); esta mutación es la segunda vez que se reporta a nivel mundial. **Discusión y Conclusión:** OI ocupa un lugar importante entre las genopatías que afectan al sistema óseo. Por regla general se inicia en forma temprana incluso con sus primeros síntomas al nacer y/o en la niñez afectando huesos largos. El presente caso, se presenta como una OI de inicio tardío con una mutación puntual de baja frecuencia.

Palabras clave: Osteogenesis, fragilidad ósea, Colágeno, gen *COL1A1*.

Aspectos clínicos asociados con fisuras orofaciales en población colombiana

Julio Cesar Martinez¹, Ignacio Briceño¹, Mayra Sotelo¹,
Liliana Arias¹, Maria Camila Montes¹, Cristian Martinez¹,
Andrés Zarate¹, Airam Saavedra¹, Manuela Zamora¹,
Andrew Collins²

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del estudio fue presentar la epidemiología descriptiva de hendiduras orofaciales (HOF) de la fundación Operación Sonrisa, Y determinar la asociación de formas sindrómicas con condiciones de alto riesgo prenatal, parto prematuro, y comorbilidades, en un grupo de pacientes de Operación Sonrisa Colombia. **Diseño:** Se realizó un estudio transversal. Se determinaron las frecuencias de tipo de hendidura, anomalías congénitas asociadas, sindrómicas, formas no sindrómicas, múltiples, y la distribución de las HOF en función del sexo y del lado afectado. Los odds ratio se calcularon como medidas de asociación entre las formas de síndromes y condiciones de alto riesgo prenatal, parto prematuro y comorbilidades. **Participantes:** Un total de trescientos once pacientes tratados con los HOF en un período de 12 meses. Resultados: El tipo más frecuente de la HOF fue fisura labiopalatina (FLP). FLP fue más frecuente en los hombres, mientras que el paladar hendido (PH) se produjo con más frecuencia en las mujeres. Los casos más comunes se produjeron como formas no sindrómicas. El síndrome de Aarskog-Scott (AS) mostró la frecuencia más alta. Los trastornos hipertensivos en el embarazo, la displasia congénita de cadera, enfermedades del sistema nervioso central y la insuficiencia respiratoria mostraron significativas asociaciones estadísticas ($p < 0,05$) con formas sindrómicas. **Conclusión:** Estos datos proporcionan una referencia epidemiológica de los CFE en Colombia. Se encontraron asociaciones novedosas entre las formas de síndromes clínicos y variables.

Palabras clave: Hendiduras orofaciales, operación sonrisa, labio leporino, Aarskog Scott.

1. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Carlos Silvera-Redondo, csilvera@uninorte.edu.co

1. Univesidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.

2. Universidad de SouthHampton. Reino Unido.

Correspondencia: Ignacio Briceño, ignaciobb@unisabana.edu.co

Estudio de polimorfismos de la enzima CYP 2C19 asociados con el metabolismo del clopidogrel

Ignacio Briceño¹, Julio Cesar Martinez¹, Andrés Zarate¹, Paulina Galvez¹, Angélica Tellez¹, Julio Cesar García¹

RESUMEN

Este estudio busca Investigar las relaciones de causalidad entre clopidogrel como agente antiplaquetario utilizado concomitantemente con aspirina o como monoterapia en la prevención secundaria de complicaciones cardiovasculares. Se ha observado que entre 5 y 40% de los pacientes desarrollan resistencia identificado por alta reactividad de plaquetas persistente (1). El clopidogrel se metaboliza por el citocromo P450 hepático (enzima CYP 2C19). CYP 2C19 exhibe polimorfismos genéticos para detectar la presencia de los metabolizadores lentos, los metabolizadores intermedios y los metabolizadores rápidos. En los últimos años, la investigación se ha centrado en la enzima CYP2C19 codificada en el cromosoma 10. Sus polimorfismos pueden reducir la formación del metabolito activo de clopidogrel y reducir el efecto de las plaquetas. Los portadores del alelo * 2 tienen mayor riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y trombosis del stent en comparación con los no portadores (2). Las mutaciones defectuosas de la enzima y cambio de frecuencia entre los diferentes grupos étnicos; Sin embargo, los polimorfismos del gen CYP2C19 no se ha estudiado en la población colombiana. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia del polimorfismo CYP2C19 * 2 en una población tratada con clopidogrel en una clínica terciaria. El seguimiento de esta población, con el fin de asociar la presencia de factores genéticos con los resultados clínicos será una segunda fase de este estudio. Si se confirma una asociación significativa, esto contribuirá significativamente a fin de que los cardiólogos pueden determinar una estrategia terapéutica más adecuada para los pacientes. Por otra parte, sería posible incluir otros agentes antiplaquetarios cuya farmacocinética y farmacodinámica no se afecte por los polimorfismos genéticos en el Plan de Salud de Colombia. Objetivo general: Determinar la prevalencia del polimorfismo CYP2C19 * 2 en la población tratada con clopidogrel en una clínica terciaria. Características: 1. Evaluar el estado de genotipo y fenotipo del CYP2C19 en la población colombiana, con el fin de contribuir a la utilización de estrategias apropiadas de tratamiento farmacológico para esta población. 2. Determinar la frecuencia de los polimorfismos asociados a la variabilidad en respuesta a clopidogrel. 3. Identificar el fenotipo de los pacientes en función de los polimorfismos encontrados. 4. Determinar la población con alto riesgo de eventos trombóticos y muerte cardiovascular en función del genotipo / fenotipo. 5. Calcular la frecuencia de las variables demográficas y los factores no genéticos que han sido asociados con la variabilidad en la respuesta a clopidogrel en la población de estudio

Palabras clave: Polimorfismo genético, enzima CYP 2C19, enfermedades cardiovasculares, Clopidogrel, factores de riesgo.

1. Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Ignacio Briceño, ignaciobb@unisabana.edu.co

Disrupción por virus de zika en el Huila

Fidel Ferreira¹, Frank Barreiro Sánchez¹, Carlos Fonseca Becerra^{1,2}, Martha Perez¹, Diego Polania¹, Fernando Bolaños², Jaime Martin Jiménez², Luisa María Niño Daza¹, Catherin Salazar Silva¹, Ana Maria Fonseca Camargo³, Claudia Benitez Perez², Henry Ostos Alfonso¹

RESUMEN

El virus de ZIKA es un arbovirus en Colombia se reportaron casos compatibles con ZIKA desde los últimos meses del año 2015, en el presente año en la consulta de perinatología se observan casos de microcefalia en madres con antecedentes de ZIKA. El seguimiento se observa que el perímetro cefálico disminuida al avanzar la gestación, se incrementa las calcificaciones en cerebro, se observa adelgazamiento de corteza cerebral, no formación adecuada de circunvoluciones e hidrocefalia. El estudio histológico del cerebro en los 4 casos mostró atrofia cortical, en estudios histopatológicos múltiples calcificaciones cortico-subcorticales incremento de apoptosis, zonas de necrosis y ligero a moderado infiltrado inflamatorio linfo-plasmocitario perivascular tanto en la corteza como en las meninges. Los demás órganos con adecuado desarrollo para la edad gestacional, congestivos, sin hallazgos destacables. De éstos 4 casos, se remitió bloques de parafina de cerebro, placenta e hígado a la división de patología de enfermedades infecciosas (IDPB) del CDC de Atlanta, quienes realizaron estudio de inmunohistoquímica ZikV y RT-PCR (NS5) para virus Zika; siendo el RT-PCR positivo en el cerebro y placenta en todos los casos. El estudio de inmunohistoquímica moderado infiltrado de Linfocitos T (CD3 +) en la corteza y en las meninges e infiltrado inflamatorio linfocitario y plasmocitario (CD 79a +) perivascular en la corteza y meninges, compatibles con meningoencefalitis. Esta asociación entre virus de ZIKA y microcefalia debe continuar estudiándose y fortalecer programas de prevención puesto que este tipo de virus continuara en nuestro medio.

Palabras clave: Microcefalia, zika, ventriculomegalia, disrupciones del SNC.

1. Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.

2. Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia.

3. Universidad del Bosque. Bogotá, Colombia.

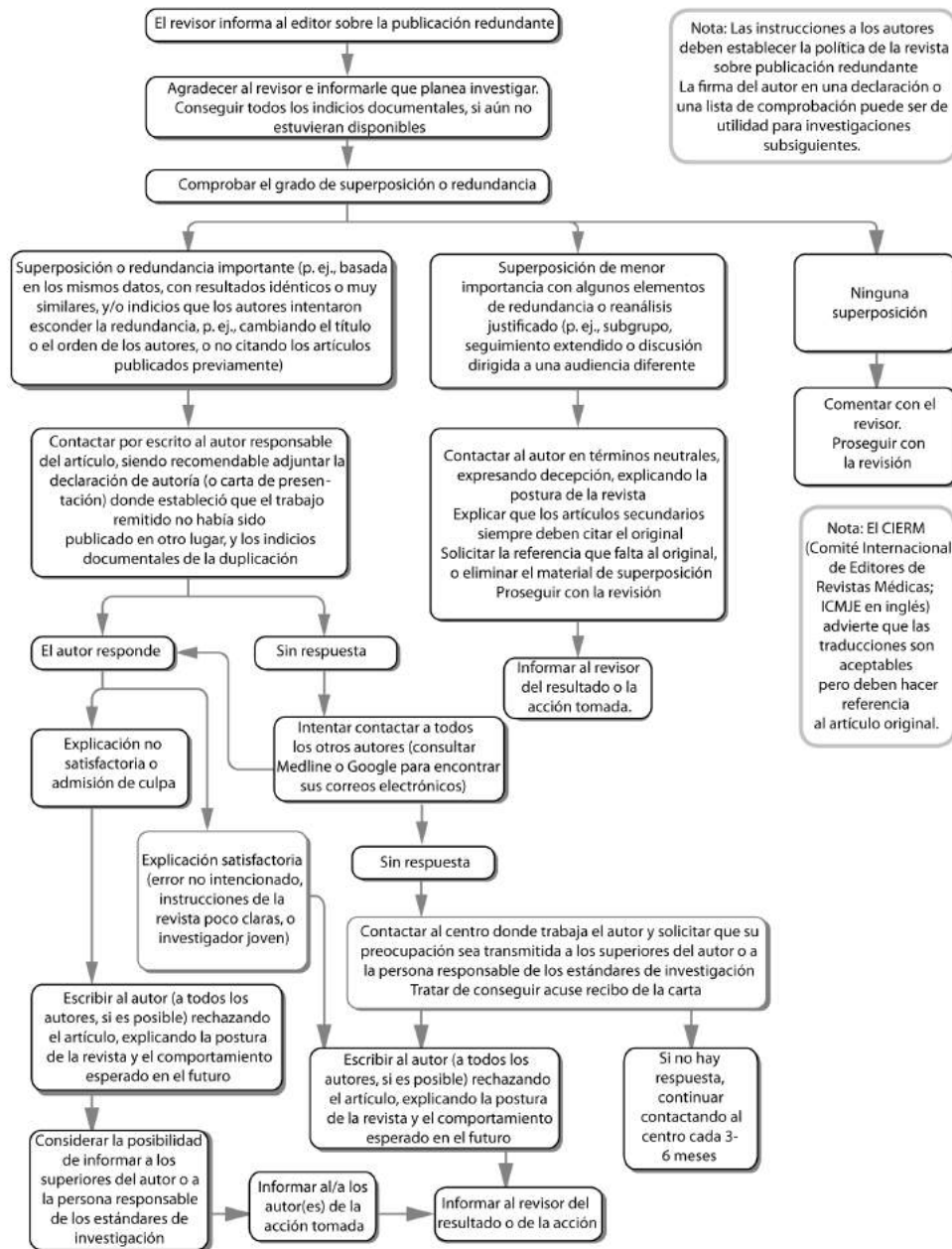
Correspondencia: Henry Ostos Alfonso, henryostos@yahoo.com

Agradecimientos

El Comité editorial de la Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud agradece al siguiente grupo de árbitros que evaluaron los trabajos presentados en el volumen 48.

Adalberto Campo Arias	Fernando Mejía	María Amparo Lozada de Díaz
Adolfo Hernández Garduño	Fernando Rodríguez Sanabria	María Beatriz Duarte
Agustín Vega	Flor María Cáceres	María Carolina Velázquez
Alba Lucía Ramírez	Francisco Caravaca Sánchez	María Del Pilar Díaz
Alexander Pinzón Amado	Francy Hollminn Salas Contreras	María Solange Patiño Segura
Aminta Stella Casas	Gloria Liliana Rodríguez	María Victoria Arteaga
Ana Beatriz Oliveira	Gloria Uicab Pool	Mario A. Rodríguez
Ana María Gutiérrez Strauss	Guillermina Albarracín Medina	Mario Delgado Noguera
Anderson Bermon	Gustavo Contreras	Martha Liliana Hernández Padilla
Andrés González	Gustavo Niño	Mauricio Orozco
Andrés Villaveces	Hugo Piedrahita	Mery Yolanda Fuentes
Ángel José Paternina	Ingris Pelaez	Michael Raghieb
Antonio Díaz	Ivan Darío Pinzón Ríos	Myriam Consuelo López
Arturo Juárez García	Javier García	Nancy Landínez Parra
Beatriz Villamizar Carvajal	Jhon Sprockel	Oscar Alexander Aguirre
Boris Vesga	Johan Andrés Martínez	Oscar Fernando Aviles
Carlos Becerra Tomaz	Jorge Alvarado	Oscar Leonel Rueda Ochoa
Carlos Castañeda	Jorge Correa	Pablo A. Martínez Silva
Carlos Prada	Jorge Martín Rodríguez Hernández	Patricia Reyes Harker
Christopher Rene Torres San Miguel	Jose Angelo Barela	Pilar Marquez Sanchez
Cidronio Albavera Hernández	Jose Moreno Montoya	Raquel Cespedes
Claudia Hormiga	Jova Ramirez Charry	Rogelio Scougall
Claudia Isabel Amaya	Juan Carlos Velásquez	Ruben Silvan
Claudia Ortiz	Juan Jose Diaztagle	Ruht Martinez
Claudia Patricia Vaca González	Juan Manuel Herrera	Sandra Patricia Díaz
Diana Camargo	Leonardo Briceño Ayala	Santiago Henao
Diana Jaimes	Ligia Ines Moncada	Sergio Conde Ocazonez
Diana Tiga	Luis Alberto López Romero	Sonia I. Cuervo Maldonado
Diego Rodríguez	Luis Camilo Blanco	Sonia Costanza Concha
Eduardo González	Luz Mery Cardenas	Sonia Morales
Eugenio Enríquez Argoti	Lyda Maritza Díaz	Vanessa Giraldo Gartner
Fabio Camargo	Mabel Castañeda	Zulma Cucunubá

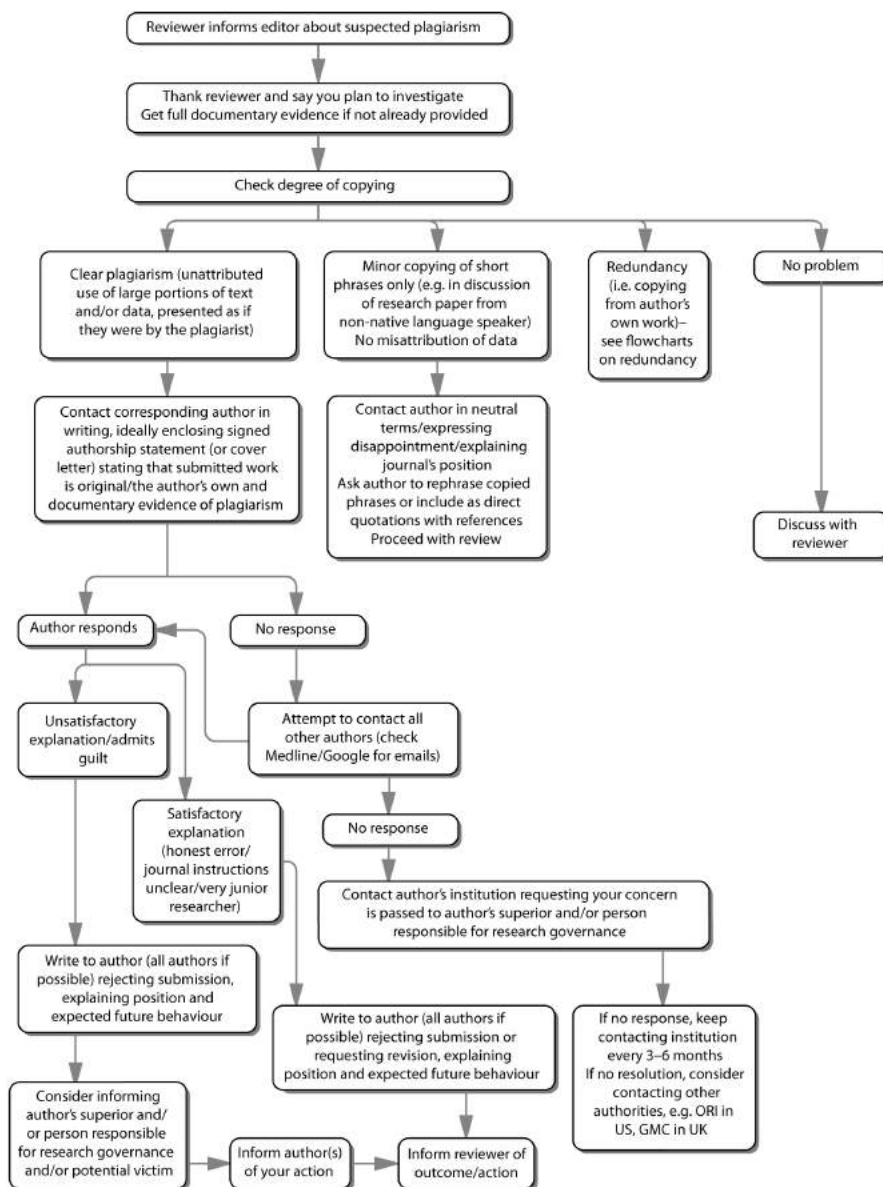
1. Qué hacer si sospecha que una publicación es redundante o duplicada





What to do if you suspect plagiarism

(a) Suspected plagiarism in a submitted manuscript



Note: The instructions to authors should include a definition of plagiarism and state the journal's policy on it

Developed for COPE by Liz Wager of Sideview (www.lizwager.com) © 2013 Committee on Publication Ethics First published 2006

A non-exclusive licence to reproduce these flowcharts may be applied for by writing to: cope_administrator@publicationethics.org

Indicaciones a los autores

1. ACERCA DE LA REVISTA

La Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud, conocida como Salud UIS, es una publicación científica del área de salud de la Universidad Industrial de Santander. Su misión es divulgar trimestralmente a escala local, nacional e internacional, la producción intelectual y literaria de los resultados investigativos del área de la salud y ciencias afines. La audiencia de esta Revista la conforman profesionales de la salud: fisioterapeutas, bacteriólogos, enfermeros, médicos, nutricionistas, odontólogos, veterinarios, administradores de salud, psicólogos, investigadores del área básica, clínica, salud pública, entre otros. Salud UIS dará prioridad a los artículos que aporten significativamente al conocimiento y que sean de interés a más de un grupo de profesionales de la salud. Uno de los objetivos de la revista es responder a la mayor brevedad a los autores con el fin de que sus trabajos sean conocidos oportunamente por la comunidad.

2. ACERCA DE LOS MANUSCRITOS

Los trabajos deberán ser inéditos y suministrados exclusivamente a Salud UIS, que reserva todos los derechos de edición, programación, impresión o reproducción (copyright) total o parcial del material. Si el autor desea publicar lo ya aparecido en la revista, requerirá autorización escrita del Editor. Las opiniones de los autores son de su exclusiva responsabilidad y no representan los criterios de la Revista de Salud UIS, ni de la Universidad Industrial de Santander. El manuscrito deberá acompañarse de una carta en la cual se otorga permiso para reproducir texto, figuras o cualquier otro material que tenga reserva de derechos, en texto físico e Internet. En los Casos Clínicos se solicitará el aval de la Unidad Académica o entidad donde fue realizado el trabajo, además del Consentimiento Informado.

2.1 Categorías de los Manuscritos

Los manuscritos podrán remitirse en español, inglés o portugués. Cuando éste sea en español o en portugués, deberá incluirse un resumen en inglés; si está en inglés, deberá incluir adicionalmente un resumen en español. Salud UIS considerará para publicación las siguientes categorías de manuscritos:

Artículo de Investigación e Innovación:

Documento que presenta la producción original e inédita, resultado de procesos de investigación, reflexión o revisión. En esta categoría están artículos de estudios en ciencias básicas, epidemiológicos, cualitativos y mixtos (cuantitativos y cualitativos), así como los desarrollos de innovación tecnológica. Su extensión debe ser entre 2000 y 3500 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract,

referencias, tablas y figuras. Puede tener máximo 5 tablas y/o figuras. Los estudios cualitativos o mixtos podrán tener una extensión hasta de 5000 palabras.

Artículo de revisión:

Documento fruto de una investigación donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no, sobre un campo de ciencia o tecnología, con el fin de dar cuenta de los avances y las tendencias de desarrollo. Se incluyen en esta categoría las revisiones sistemáticas, los metanálisis y metasíntesis, que siempre incluirán las secciones de introducción, metodología, resultados y discusión. Debe contener al menos 50 referencias bibliográficas. Su extensión debe ser entre 3000 y 4000 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, referencias, tablas y figuras. Puede tener máximo 5 tablas y/o figuras.

Artículo corto (comunicación breve):

Divulgación rápida de resultados originales preliminares o parciales de una investigación en temas de interés científico de interés de la comunidad, incluyendo los estudios de brote epidemiológico. Estos deberán acompañarse de un resumen no estructurado con máximo 150 palabras. Su extensión debe ser entre 1000 y 1500 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, referencias, tabla o figura. Puede tener máximo 2 tablas y/o figuras.

Reporte de casos clínicos o de importancia en salud pública:

Ejemplos de casos clínicos de enfermedades que destacan alguna particularidad o señalan un hallazgo especial de las mismas, con una revisión breve y pertinente de literatura. Se sugiere que los autores antes del envío revisen el cumplimiento total de las guías CARE (The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development, disponibles en <http://www.equator-network.org/>), por puesto que su incumplimiento será motivo inmediato de no aceptación. En esta categoría se incluyen reportes de hechos de importancia en salud pública. Su extensión debe ser entre 1000 y 1500 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, referencias, tabla o figura. Puede tener máximo 2 tablas y/o figuras.

Revisión de tema:

Resultado de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular, estos serán solicitados directamente por el Comité Editorial a autores de reconocido prestigio en el tema. Como norma general no se aceptarán revisiones de tema por iniciativa de los autores; sin embargo, se recibirán sugerencias de temas para lo cual los autores podrán enviar una comunicación indicando la importancia del tema para todos los profesionales de la salud en su conjunto, y no sólo

para una profesión o disciplina en específico. Deberá incluir resumen, introducción al tema y una subdivisión de los temas tratados. Se aconseja la inclusión de tablas y figuras. Su extensión debe ser entre 3000 y 4000 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, referencias, tabla o figura. Puede tener máximo 5 tablas y/o figuras.

Cartas al editor:

Posiciones críticas o analíticas sobre los documentos publicados en la Revista, que a juicio del Comité Editorial constituyen un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia. Su extensión máxima es de 500 palabras y no debe tener tablas y/o figuras.

Ensayo:

Manuscrito literario, filosófico o científico que presenta la opinión sustentada del autor sobre un tema específico de actualidad. Serán solicitados directamente por el Comité Editorial a autores de reconocido prestigio en el tema. Como norma general no se aceptarán ensayos por iniciativa de los autores; sin embargo, se recibirán sugerencias de temas para lo cual los autores podrán enviar una comunicación indicando la importancia del tema para todos los profesionales de la salud en su conjunto, y no sólo para una profesión o disciplina en específico. Su extensión debe ser entre 2000 y 3000 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, referencias, tabla o figura. Puede tener máximo 2 tablas y/o figuras.

Nota técnica:

Describe en detalle una técnica de laboratorio novedosa o modificaciones realizadas a una ya establecida, enfatizando las ventajas que tiene el procedimiento o la innovación desarrollados. Su extensión debe ser entre 1000 y 1500 palabras en el texto principal, excluyendo título, resumen, abstract, referencias, tabla o figura. Puede tener máximo 2 tablas y/o figuras.

2.2 Preparación de Manuscritos

General: en lo posible, los autores deben consultar una edición reciente de la revista para observar la forma y el estilo de la publicación. El trabajo (incluyendo las referencias, tablas, figuras, etc.) estará elaborado en papel tamaño carta, una sola cara, tinta negra, letra Times New Roman de 12 puntos, espacio interlineal 1,5 y márgenes de 3 cm, (información adicional para la preparación de manuscritos se encuentra en: el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) en <http://www.icmje.org/> y en el http://journal.paho.org/index.php?c_ID=112).

Organización del documento: página inicial, resumen y palabras clave en español, resumen y palabras clave en inglés, texto, agradecimientos, consideraciones éticas, conflicto de

intereses, referencias, tablas y leyendas, figuras y leyendas, ilustraciones, abreviaturas y unidades de medida.

2.2.1 Página Inicial

Incluye título del trabajo y nombre de los autores. El título estará escrito en español o portugués e inglés, describirá claramente el contenido del artículo, no utilizará abreviaturas. Máximo 15 palabras.

Los autores se listarán en el orden que figurará en la publicación. Deberá proporcionar: nombre completo, grado académico más alto, título profesional, filiación institucional, dirección, teléfono, fax y correo electrónico. Los datos del autor principal se antecederán de la palabra correspondencia y será el responsable de las correcciones, revisión de pruebas de imprenta, etc. Salud UIS se apega estrictamente a las normas de Vancouver sobre autoría; todos quienes sean señalados como autores deberán haber tenido contribución esencial en 1) la concepción y el diseño del estudio, o recogida de los datos, o el análisis y la interpretación de los mismos; 2) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte sustancial de su contenido intelectual; y 3) la aprobación final de la versión que será publicada. Los tres requisitos deberán ser cumplidos de manera conjunta. Actividades como apoyar la obtención de fondos o en la recogida de datos o la supervisión general del grupo de investigación no justifica la autoría.

Deberá incluir además la categoría a la que pertenece el manuscrito, el nombre de por lo menos tres posibles evaluadores (institución y su dirección electrónica), y una nota sobre los apoyos recibidos de personas o instituciones públicas o privadas para la realización del estudio. El listado de los posibles evaluadores no implica necesariamente que ellos sean quienes serán contactados para hacer la revisión del documento.

2.2.2 Resumen y palabras clave en inglés y español

El resumen será estructurado y tendrá una extensión máxima de 250 palabras (150 palabras para artículos de revisión y cortos). Incluirá introducción y objetivos del estudio, metodología, resultados y conclusiones. No llevará el uso de referencias o abreviaciones. Las palabras clave se escribirán al final de cada resumen. Se proporcionarán de 3 a 7 términos (consultar los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) en <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm> y para verificar las palabras clave en inglés consultar los Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>). El abstract debe ser fiel copia del resumen en español.

2.2.3 Texto

El texto de los artículos completos deberá ser subdividido en formato IMRYD: introducción, metodología resultados y discusión. Si se trata de la descripción de caso(s) clínico(s),

la secuencia será: introducción; informe del caso(s) clínico y discusión. Para las comunicaciones breves, se prescindirá de las divisiones del formato IMRYD, pero se mantendrá esa secuencia en el texto.

2.2.4 Agradecimientos

Breves y concisos, incluir sólo los estrictamente necesarios. Enviar permiso escrito de las personas que serán acreditadas por su nombre en esta sección. También se deberán dar créditos a las agencias financiadoras y a las instituciones participantes en los estudios.

2.2.5 Consideraciones éticas

Para estudios en humanos y en animales de experimentación los autores deben demostrar que el trabajo se realizó con el aval de los comités de ética de las respectivas instituciones.

2.2.6 Conflicto de interés

El conflicto de interés existe cuando el juicio del científico concerniente a su interés primario y la integridad de una investigación, podría estar influenciado por un interés secundario, ya sea por vinculaciones familiares o emocionales, afinidades políticas o nacionales, intereses económicos o cualquier otra conexión. Es importante que los autores den a conocer si existe o no conflicto de intereses en el trabajo realizado.

2.2.7 Referencias

Deben situarse de acuerdo con la secuencia de la aparición dentro del texto, numéricamente en superíndice utilizando números arábigos sin paréntesis. No se aceptan referencias de sitios Web, sólo se hará referencia a las citas que aparecen en el texto. No deben citarse los artículos no publicados a menos que hayan sido aceptados para publicación, empleando el vocablo "en prensa". Estas referencias deben seguir las normas Vancouver como se describen a continuación. Se invita a los autores a que revisen la pertinencia de incluir artículos publicados en revistas latinoamericanas incluidas Salud UIS. Al final de la referencia debe incluirse el DOI (Digital Object Identifier) de la publicación.

2.2.7.1 Artículos de revistas

Llevará el primer apellido e iniciales de los nombres de cada uno de los autores, título completo del artículo, título abreviado de la revista, año de publicación, volumen, primera y última página. Las abreviaturas de los nombres de las revistas deberán seguir las reglas del Index Medicus y/o del Biological Abstracts. Se incluirá sólo seis autores y si hay más de seis coloque después del sexto autor la abreviatura "et al." Ejemplo: López NA, Naranjo JA, Cruz JA. The presentation and use of height and weight. *N Engl J Med* 1996; 21: 235-46.

DOI: <http://dx.doi.org/xx.xxxx/xxxxxxx.vxxxnxx-xxxxxxx>.

2.2.7.2 Libros

Llevará el primer apellido e iniciales de los nombres de cada uno de los autores o editores, título del libro, número de edición, lugar, editorial, fecha, si es necesario, las páginas después de la abreviatura. Por ejemplo: Jiménez SA. Interpretación clínica del electrocardiograma. 3ra edición. Bucaramanga: Publicaciones UIS, 1995: p. 87

2.2.7.3 Capítulos de libros

Núñez CJ, Bernal LA. Nutritional assessment. In: Hendricks KM, Walker WA, eds. Manual of pediatric nutrition. 2nd edition. Santafé de Bogotá: Academic Press, 1993. p. 1-58 No se repetirán en el texto los datos que se encuentran en tablas o ilustraciones.

Finalmente, en la discusión se enfatizará en el significado de la nueva información y su relación con los conocimientos existentes y con las conclusiones y proyecciones en futuras investigaciones. Sólo deberán incluirse citas bibliográficas inevitables. Relacione las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando declaraciones y conclusiones no articuladas con los resultados.

2.2.8 Tablas y figuras

Las tablas se citarán en el texto con números arábigos y en orden de aparición. Se presentarán en hoja aparte al final del documento identificadas con el mismo número, no llevarán líneas verticales. Tendrán un título corto, deberán explicarse por sí solas y no duplicar el texto. Las abreviaturas que se utilicen en los encabezamientos irán explicadas en nota de pie de la tabla y se identificarán con letras minúsculas en superíndice (a, b, c). Si una tabla emplea más de una página, debe continuarse en páginas individuales separadas, conservando el mismo tamaño de las hojas. Deben adjuntarse por separado en archivo Excel o Word dependiendo de cómo fueron creadas.

Las figuras, fotos y dibujos, serán de alta resolución y se citarán en el texto en orden de aparición. Irán a blanco y negro, impresas en papel brillante. Se aceptarán archivos, JPG. La resolución mínima debe ser de 300dpi, con tamaño mínimo de 15 cm de ancho. Se organizarán por separado junto con sus respectivas leyendas. Para fotos a color el autor asumirá el costo adicional. Es importante colocar el grado de ampliación que tienen.

2.2.9 Abreviaturas y unidades de medida

Las abreviaturas irán precedidas de su forma expandida completa y se colocarán entre paréntesis la primera vez que se utilicen. Las medidas de peso, altura, longitud y volumen se presentarán en unidades métricas (metro, litro, etc.). Los autores utilizarán en todos los casos el Sistema Internacional de Unidades, cuyas abreviaturas de las unidades de medida

no tienen plural ni signos de puntuación. Los decimales se indicarán por medio de “,” (coma) y los porcentajes no dejarán espacio con respecto a los números.

2.3 Remisión de los Manuscritos

Los manuscritos serán enviados con una carta firmada por todos los autores participantes manifestando su aceptación con los contenidos, organización y presentación. Es necesario indicar que el manuscrito no ha sido publicado antes, no ha sido enviado ni se enviará para publicación a otra revista nacional o internacional, mientras se encuentre en revisión y se decida al respecto por el Comité Editorial de la Revista Salud UIS. En la carta deberán proporcionarse los datos completos del autor principal (dirección, teléfono, fax, e-mail, filiación).

Los manuscritos deben ser ingresados a la plataforma OJS a través de la url: <http://revistasaluduis.uis.edu.co>; para realizar el ingreso debe registrarse en la plataforma como lector y autor <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/user/register>. También podrán ser enviados vía e-mail saluduis1@uis.edu.co o rev.saluduis@gmail.com si la plataforma presenta algún inconveniente técnico.

Debe anexarse el acta de cesión de derechos diligenciada y firmada por todos los autores.

2.4 Selección de los Manuscritos

Los trabajos serán revisados por el Comité Editorial para verificar que su contenido es apropiado para la revista y se ajuste a las normas editoriales. En caso de que esto no ocurra, estos serán devueltos al autor(es) para correcciones si es del caso, antes de ser enviados a pares académicos. Entre el momento del envío a Salud UIS y la verificación del contenido, podrán transcurrir entre dos y tres semanas. Seguidamente serán revisados por el Comité Editorial para evaluar su calidad; para tal fin se usarán las guías para el buen reporte de estudios de investigación en salud del Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) disponibles en <http://www.equator-network.org/>. Se sugiere a los autores revisar la guía más apropiada al diseño del estudio para asegurar que tiene todos los elementos requeridos para tener un buen reporte.

Salud UIS acoge los lineamientos del Committee on Publication Ethics (COPE) para la detección y manejo del posible plagio para los artículos recibidos. Se da por entendido que los autores que envían su artículo a la revista, autorizan que se analice por programas especializados la repetición de textos provenientes de otras publicaciones. (Anexo 1)

Los trabajos serán enviados a al menos dos árbitros. La revisión de los manuscritos se realiza mediante un proceso de revisión por pares según el método “doble ciego”. Cada árbitro emitirá un concepto de acuerdo a los criterios de evaluación: pertinencia, actualidad y trascendencia supradisciplinar,

fortaleza académica y el nivel conceptual. Los resultados de las evaluaciones hechas por los árbitros servirán para que el Comité Editorial de su concepto, que puede ser: aceptado, requiere cambios menores, requiere cambios mayores o rechazado. Desde el momento de recepción del manuscrito y la emisión del concepto, podrá transcurrir un promedio de seis meses.

Se enviará el concepto a los autores, quienes deberán responder punto por punto e incorporarán las modificaciones correspondientes en el texto. Para esto contará con un tiempo de un mes. En caso de no recibir respuesta se retirará el manuscrito.

2.5 Publicación de los manuscritos

Los autores deberán enviar el manuscrito (con tablas y figuras), declaración firmada por todos los autores, con el título del trabajo afirmando que: los datos contenidos son exactos; todos los autores han aportado lo suficiente al trabajo y están preparados para asumir responsabilidad pública del mismo; este no debe haber sido publicado en su totalidad o por partes, y no está siendo enviado para ser publicado en ningún otro lugar.

Una vez recibido el concepto del evaluador se realizará el trabajo de edición y corrección de estilo, posteriormente se enviará a diagramación e imprenta. Una vez se tenga la primera versión diagramada, se enviará a los autores del artículo para revisión y corrección de errores de forma; cambios de fondo no serán aceptados. Los archivos con las respectivas correcciones deben ser remitidas a la revista un día después de ser recibidas.

3. SUSCRIPCIÓN

Librería UIS, Ciudad Universitaria, Bucaramanga. Suscripción al material digital- Registro gratuito en el link <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/user/register>

4. REPRODUCCIÓN E IMPRESOS

Se autoriza la reproducción parcial o total de la obra para fines educativos siempre y cuando se cite la fuente

CORRESPONDENCIA

Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Carrera 32 N° 29-31 Edificio Roberto Serpa Flórez. Oficina: 309 Tel: 6344000 Ext.: 3210 Bucaramanga. Colombia. <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis>
e-mail: saluduis1@uis.edu.co, rev.saluduis@gmail.com

Indications to the authors

1. ABOUT THE JOURNAL

La Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud, known as Salud UIS is a scientific journal of health science of the Universidad Industrial de Santander. Its mission is to divulgate quarterly, at local, national and international level, intellectual and literary production of research results related to health sciences. Readers of this journal include physical therapists, microbiologists, nurses, physicians, nutritionists, dentists, veterinarians, health managers, psychologists, researchers from the basic, clinical and public health area, among others. Salud UIS will give priority to those papers that contribute significantly to scientific knowledge and that are of interest for more than one group of health professionals. An aim of the journal is to respond quickly to the authors; hence, they can share their work to the scientific community effectively.

2. ABOUT THE MANUSCRIPTS

Papers must be unpublished and provided exclusively to Salud UIS, which reserves all rights to edit, program, and print or reproduce (copyright) all or part of the material. If an author wishes to publish information already belonging to the journal, it will be required written permission from the Editor. Opinions of authors are their own and do not represent the position of Salud UIS or Universidad Industrial de Santander. Manuscripts must be sent with a letter in which permission is granted to reproduce text, pictures or other material with physical or digital copyright. Clinical cases will require in addition, an informed consent of the entity where the work was done.

2.1 Categories of Manuscripts

Manuscripts may be submitted in English, Spanish or Portuguese. When a manuscript is written in Spanish or Portuguese, English summary should be included; when it is in English it must additionally include a summary in Spanish. Salud UIS consider as publication manuscripts the following categories:

Research and Innovation Articles:

Document that presents original and unpublished results of research processes and analysis. This category includes articles on basic research, epidemiology, qualitative and mixed (quantitative and qualitative), and the development of technological innovation. Its length should be between 2000 and 3500 words in the main text, excluding title, abstract, abstract, references, tables and figures. It can have a maximum of five tables and / or figures. Qualitative or mixed studies may have a length up to 5000 words.

Review Article:

Document that analyzes and integrates the results of published or unpublished research in a specific topic related to the progress and developmental trends in science. This category includes systematic reviews, meta-analysis and meta-synthesis, which are always structured with introduction, methodology, results and discussion. It must contain at least 50 references; its length should be between 3000 and 4000 words in the main text, excluding title, abstract, references, tables and figures. It can have a maximum of 5 tables or figures.

Short Article (Short Communication):

Brief divulgation of original investigation about scientific issues of interest to the community, including epidemiological studies and outbreak preliminary results. These must include a non-structured abstract of 150 words maximum. Its length should be between 1000 and 1500 words in the main text, excluding title, abstract, abstract, references, tables or figures. It can have up to 2 tables and / or figures.

Clinical or important in public health case report:

Clinical cases of diseases that highlight some particular point or a special finding of the same, with a brief review of relevant literature. It is suggested that authors check, before submitting their article, if the case fully accomplishes the requirements of the CARE guidelines (The CARE Guidelines: Consensus-based Guideline Development Clinical Case Reporting, available on <http://www.equator-network.org/>). Papers that obviate totally or partially that guideline would be automatically rejected. In this categorie are included report of fact of importance in public health. Its length should be between 1000 and 1500 words in the main text, excluding title, abstract, abstract, references, tables or figures. It can have up to 2 tables and / or figures.

Topic Review:

Critical review of the literature on a particular topic. This kind of paper will be requested directly by the Editorial Committee to renowned authors in the field. As a general rule, there will not be accepted any subject reviews sent autonomously by the authors; however, Editorial Board accepts suggestions for topics from the authors, who may send a letter indicating the importance of the issue for all health professionals as a whole, and not just for a specific profession or discipline. It should include abstract, introduction and subtitles related to the topic. Including tables and figures is encouraged. Its length should be between 3000 and 4000 words in the main text, excluding title, abstract, abstract, references, tables or figures. It can have a maximum of 5 tables and / or figures.

Letters to the Editor:

Critical or analytical positions about documents published in the Journal that according to the Editorial Board are important for the discussion of a topic by the scientific community of reference. Its maximum length is 500 words and should not have tables and / or figures.

Essays:

Literary, philosophical or scientific manuscript that supports the author's opinion on a specific topic of current interest. It will be requested directly by the Editorial Board to renowned authors in the field. As a general rule, there will not be accepted any subject reviews sent autonomously by the authors; however, Editorial Board accepts suggestions for topics from the authors, who may send a letter indicating the importance of the issue for all health professionals as a whole, and not just for a specific profession or discipline. Its length should be between 2000 and 3000 words in the main text, excluding title, abstract, abstract, references, tables or figures. It can have up to 2 tables and / or figures.

Technical Note:

Describe in detail a new laboratory technique or modifications to one previously established, emphasizing on the advantages of the developed procedure or innovation. Its length should be between 1000 and 1500 words in the main text, excluding title, abstract, abstract, references, tables or figures. It can have up to 2 tables and / or figures.

2.2 Preparation of Manuscripts

General: If possible, authors should consult a recent issue of the magazine to see the style of the publications in this journal. Each paper (including references, tables, figures, etc.) will be pages-listed and prepared in letter paper size, single-sided, black ink, Times New Roman 12-point, 1.5 interlining spacing and 3 cm in margins (additional information for the preparation of manuscripts are available in: the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) in <http://www.icmje.org/> and the http://journal.paho.org/index.php?C_ID=112).

Document Organization: Main page, abstract and key words in Spanish, abstract and English keywords, text, acknowledgments, ethical considerations, conflict of interest, references, tables and legends, figures and legends, illustrations, abbreviations and units of measurement.

2.2.1 Main Page

Includes title and authors' names. Title will be written in Spanish or Portuguese and English; it clearly describes the content of the article and must not use abbreviations with a maximum of 15 words.

Authors are listed in the order they appear in the publication.

Authors must provide full name, highest academic degree, professional title, institutional affiliation, address, telephone, fax and email. Information about each paper will be sent to the correspondence author who is responsible for corrections and reviewing changes. Salud UIS strictly follows Vancouver rules for authorship; so, all who are listed as authors must have had significant contribution in: 1) the conception and designing of the study or collection of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for a substantial part of its intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. All three requirements must be fulfilled together. Support activities such as fundraising or collecting data, or general supervision of the research group does not justify authorship.

It must also include the category to which the manuscript belongs, the name of at least three possible reviewers (institution and email address), and a note on the support received from individuals or public or private institutions for the study. The list of possible reviewers does not necessarily mean that they are going to be contacted to review the document.

2.2.2 Summary and Keywords in English and Spanish

Summary will be structured and will have a maximum of 250 words (150 words for reviews and short articles). It will include introduction and study objectives, methodology, results and conclusions. It will not use abbreviations or references. Keywords will be written at the end of each summary and will be 3-7 terms (see Health Sciences Descriptors [DeCS] in <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm> and Medical Subject Headings [MeSH] of Index Medicus at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>). English abstract should be a true copy of the one in Spanish.

2.2.3 Text

Text of full papers should be subdivided into IMR&D format: introduction, methodology, results and discussion. If this is the description of clinical events, the sequence will be introduction, case report (s) and clinical discussion. For short communications will be a diffuse IMR&D format, but their sequence is followed in the text.

2.2.4 Acknowledgements

Short and concise, including only those strictly and necessary. It is need to be send written permission of people who will be credited by name in this section. Authors must also give credit to the funding agencies and institutions involved in the studies.

2.2.5 Ethical Considerations

For studies in humans and experimental animals, authors must

demonstrate that the research was performed with the approval of the Ethics Committees of the respective institutions.

2.2.6 Conflict of Interest

A conflict of interest exists when the integrity of a research, can be influenced by a secondary interest, either by family or emotional ties, political or national affinity, economic interest or any other connection. It is important for authors to disclose whether it is or it is not a conflict of interest in their work.

2.2.7 References

References will be placed numerically in super index inside the text according to the sequence of appearance using Arabic numerals without parenthesis. Websites references are not accepted. There should be only citation when a quote appears in the text. Non-published articles must not be cited unless they have already been approved for publication using the expression “in press”. These references should follow the Vancouver citation style as described below. Authors are invited to review the appropriateness of referencing articles published in Latin American journals including Salud UIS. At the end of each reference the DOI (Digital Object Identifier) of the publication must be included.

2.2.7.1 Papers

It must include first surname and initials of both forename and middle name of each one of the authors, full title, abbreviated title of the journal, publication year, volume and first and last page. Abbreviation of the names of the magazines must follow rules laid by the Medicus Index and/or Biological Abstracts. It must only include the names of six authors, should there be more than 6 authors please use the abbreviation “et al” after the sixth name. i.e: López NA, Naranjo JA, Cruz JA. The presentation and use of height and weight. *N Engl J Med* 1996; 21: 235-46. DOI: <http://dx.doi.org/xx.xxxx/xxxxxxx.vxxxx-xxxxxxx>.

2.2.7.2 Books

It must include the first surname and initials of the names of each one of the authors or editors, title of the book, edition number, place, editorial company, date and pages when necessary. i.e: Jiménez SA. Interpretación clínica del electrocardiograma. 3ra edición. Bucaramanga: Publicaciones UIS, 1995: p. 87

2.2.7.3 Book chapters

Núñez CJ, Bernal LA. Nutritional assessment. In: Hendricks KM, Walker WA, eds. Manual of pediatric nutrition. 2nd edition. Santafé de Bogotá: Academic Press, 1993. p. 1-58. Data that is found in the tables or figures will not be repeated in the text.

Finally, the discussion will emphasize the significance of

the new information and its relation to existing knowledge and the conclusions and projections for future research. Only unavoidable citations should be included. Relate the conclusions with the goals of the study, avoiding statements and conclusions not articulated with the results.

2.2.8 Tables and figures

Tables will be cited in the text with Arabic numerals in order of appearance. They will be presented separately at the end of the document identified by the same number, with no vertical lines. They will have a short title and should explain themselves, not duplicate the text. Abbreviations used in the headings will be explained in the footnote of the table and will be identified with super index lowercase letters (a, b, c). If one table uses more than one page, it should be continued in separate individual pages, keeping the same size of the pages. Figures, photos and drawings, will be in high resolution and cited in the text in order of appearance. They will be print in black and white on glossy paper. JPG files will be accepted. Minimum resolution should be 300 dpi with a minimum size of 15 cm width. Figures must be organized separately with their respective legends. For colorful photographs, authors assume additional printing costs. It is important to place the maximum zoom possible.

2.2.9 Abbreviations and Units of Measure

Abbreviations must be preceded of their expanded form and must be quoted in parenthesis the first time they are used. Weight, height, length, and volume must be presented in metric unites (international system). Measurement units in the international system do not have plurals or punctuation. Decimals must be stated by a “,” (comma) and percentages must be places after the numbers without space.

2.3 Submission of Manuscripts

Manuscripts will be sent with a letter signed by all participating authors stating their acceptance to the content, organization and presentation. Authors must specify that the manuscript has not been published before, has not been sent and will not be sent for publication to other national or international journal, while it is under review and decision by Salud UIS’ Editorial Board. The letter should provide full details of the corresponding author (address, phone, fax, email, affiliation). Manuscripts must be submitted via OJS platform through the url: <http://revistasaluduis.uis.edu.co>, registration and login are required to submit an article at the platform, when do the register please tick the reader and author roll <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/user/register>. If the platform presents any technical issue, the document can be send trough the follow e-mail address: rev.saluduis@gmail.com saluduis1@uis.edu.co

The “Transfer of Copyright” agreement must be signed by all the authors and attached to the document.

2.4 Selection of Manuscripts

Papers will be reviewed by the Editorial Board in order to ensure that its content is appropriate for the journal and meets editorial standards, while respecting the right of confidentiality of authors, reviewers and editors. If this happens, they will be returned to author (s) for corrections, if it is the case, before sending it to academic peers. Between the submitting confirmation by Salud UIS and the verification of the contents, may elapse between two and three weeks. Each work will be reviewed by the Editorial Board to assess proper reporting of health research studies, Enhancing the Quality and Transparency Of health Research (EQUATOR) Guidelines (<http://www.equator-network.org/> available) will be implemented. Authors are encouraged to review the most appropriate study design guide to ensure they have all the elements required for a good report.

Salud UIS takes in the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) for the detection and management of suspected plagiarism in a submitted manuscript. It is understood that authors that send their article to the journal, authorize it to be analyzed by specialized software for potential unoriginal contents or text repetition from other publications. (Appendix 1)

Afterwards, papers will be sent to at least two referees. The review of manuscripts is done through a process of peer review by the method "double blind". Each referee will issue a concept based on the evaluation criteria: relevance, actuality, interdisciplinarity significance, academic strength and conceptual level. The results of referees' assessments will assist the Editorial Board for the final concept, which can be: accepted, requires minor changes, requires major changes or rejected. From the time of submitting confirmation and the issue of the concept, may last an average of six months.

The concept will be sent to the authors who will reply item by item and incorporate the respective modifications of the text. A period of four weeks will be allowed for this. If an answer is not received by the end of this period, the article will be automatically withdrawn.

2.5 Publication of manuscripts

Authors should submit the manuscript (with figures and tables) and a declaration signed by all the authors, with the title of the paper confirming that: the contained data is exact; all of the authors have contributed enough to the work and are prepared to assume the responsibilities implied by its publication; the text submitted has not been partially or fully published, and it is not currently being submitted for publication in any other place.

Once the concept of the evaluators is received, the form of the text will be reviewed and it will be sent to press. After the text has been edited and the text has been corrected, the first draft of the printable edition will be sent to the authors for errors corrections; substantive changes will not be accepted. Files with the respective corrections should be sent to the journal

the day after receipt. Once the journal has been published, the authors have the right to receive two copies including delivery costs.

3. SUBSCRIPTION

UIS Bookstore, Ciudad Universitaria, Bucaramanga. Subscribe for digitally editions through free registration at <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/user/register>

4. PRINTINGS AND REPRODUCTION

Partial or full reproduction of the papers is authorized for academic purposes if is provided the credit to the source.

CORRESPONDENCE

Universidad Industrial de Santander, Health Faculty, Carrera 32 No. 29-31. Roberto Serpa Flórez Building. Office: 104 Tel: 6344000 Ext: 3210 Bucaramanga. Colombia. <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis>
E-mail: saluduis1@uis.edu.co, rev.saluduis@gmail.com



Confía en 4-72,
el servicio de envíos
de Colombia

Línea de atención al cliente:
(57 - 1) 472 2000 en Bogotá
01 8000 111 210 a nivel Nacional

.....

www.4-72.com.co