

# La clínica de anticoagulación del Hospital Universitario San Vicente de Paúl: demografía, efectividad y complicaciones

CATALINA OCAMPO KOHN, OLGA HERNÁNDEZ ORTIZ, CARLOS JAIME VELÁSQUEZ FRANCO, IGNACIO TOBÓN ACOSTA, FERNANDO A. MEJÍA RESTREPO

## RESUMEN

**E**L USO DE LA TERAPIA CON ANTICOAGULANTES ORALES es cada vez más frecuente. Hay evidencia creciente de la mejoría de resultados cuando la anticoagulación es manejada por servicios o clínicas de anticoagulación. Este manejo sistemático se traduce en optimización del rango terapéutico y disminución de hemorragias, de trombosis y del uso de recursos médicos.

El Hospital San Vicente de Paúl (HUSVP) cuenta con una clínica de anticoagulación desde hace más o menos veinte años pero se desconoce su rendimiento.

Nuestro objetivo es describir las características demográficas, las indicaciones y el comportamiento de la terapia antitrombótica de los pacientes inscritos y activos en la clínica de anticoagulación del HUSVP hasta diciembre de 2002.

Se estudiaron 139 pacientes, 57,6% mujeres y 42,2% hombres; el promedio de edad fue de 64 años; el régimen de cobertura en salud fue: vinculado en el 55,4%,

.....  
CATALINA OCAMPO KOHN, OLGA HERNÁNDEZ ORTIZ, CARLOS JAIME VELÁSQUEZ FRANCO, residentes de tercer año de Medicina Interna.

LUIS IGNACIO TOBÓN ACOSTA, Jefe del Servicio de Vascular Periférico del HUSVP.

FERNANDO A. MEJÍA RESTREPO, Profesor asociado al Departamento de Medicina Interna.

Fecha de recepción: 20 de enero de 2004

Fecha de aceptación: 27 de febrero de 2004

subsidiado en el 26,6% y contributivo en el 18%. Las Indicaciones de anticoagulación más comunes fueron: fibrilación auricular (40%), enfermedad cerebro vascular (26%) y estados de hipercoagulabilidad (20%). Los pacientes inscritos en la clínica de anticoagulación tuvieron un tiempo en el rango terapéutico de 41% con un promedio de controles al año de 4,5 veces. Las complicaciones se presentaron en 16% de los pacientes.

Nuestro estudio caracterizó la clínica de anticoagulación del HUSVP en sus variables demográficas, indicaciones de pertenencia y enfermedades concomitantes asociadas y evaluó parámetros objetivos para compararla con otras clínicas en el mundo.

## **PALABRAS CLAVE**

ANTICOAGULACIÓN

CLÍNICA DE ANTICOAGULACIÓN

ESTUDIO POBLACIONAL

EFFECTIVIDAD

COMPLICACIONES

INR

## **INTRODUCCIÓN**

LA ANTICOAGULACIÓN es una medida cada vez más utilizada en la prevención y en el control de las enfermedades que suponen estados de hipercoagulabilidad que pueden producir trombosis y sus complicaciones.

La expansión de las indicaciones clínicas para el tratamiento con anticoagulantes orales (warfarina), ha provocado en el ambiente clínico una búsqueda minuciosa de métodos que permitan

obtener un adecuado control de la enfermedad del paciente y de los riesgos inherentes al uso de estos medicamentos (1).

Hace 54 años Asken y Cherry afirmaron que los componentes de una clínica de anticoagulación conforman una tríada esencial: "un médico vigilante, un paciente cooperador y un laboratorio confiable y rápidamente disponible" (2).

Rosendaal en 1996, concluyó que la anticoagulación debería ser monitorizada por clínicas de anticoagulación para minimizar los riesgos, especialmente el más importante que es el sangrado, y para optimizar los beneficios de esta terapia (3).

En 1989, Landefeld y Rosenblatt publicaron que casi dos millones de americanos eran tratados con warfarina eficazmente cada año por indicaciones terapéuticas variadas, entre otras, trombosis venosa profunda y mantenimiento de injertos vasculares; e indicaciones profilácticas como la prevención de enfermedad embólica o trombótica en pacientes con fibrilación auricular (FA), prótesis valvulares mecánicas, infarto agudo del miocardio (IAM), tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo o crónico y estados de hipercoagulabilidad (deficiencia de proteína C o S, antitrombina o factor V de Leyden) (4).

Múltiples estudios en la literatura mundial favorecen el funcionamiento de estas clínicas, no sólo por el mejor control logrado en el tiempo en el rango terapéutico de cada paciente, sino también por la disminución en las complicaciones de los medicamentos anticoagulantes (5). Según los datos publicados, los pacientes adscritos a las clínicas de anticoagulación están entre un 40 y 68% (6,7) del tiempo en el rango terapéutico y la reducción de las complicaciones es del 81% (8). En estas clínicas, los pacientes tienen menos hemorragia en comparación con los que no son controlados en ellas; menor número de hospitalizaciones por año y de consultas a los servicios de urgencias (9,10).

En Medellín funciona la Clínica de Anticoagulación (CA) del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) desde 1975. Hasta este momento, no se conocen las características demográficas de los pacientes inscritos en ésta, la distribución de las enfermedades por las cuales requieren anticoagulación, el control que han tenido de su terapia (tiempo en el rango terapéutico), ni las complicaciones que han presentado durante el tiempo que permanecieron adscritos a la clínica.

Por este motivo, diseñamos un estudio retrospectivo y descriptivo con el objetivo de establecer las características demográficas, las indicaciones y el comportamiento de la terapia antitrombótica de los pacientes inscritos y activos en la clínica de anticoagulación del HUSVP hasta diciembre de 2002.

## MATERIALES Y MÉTODOS

SE REALIZÓ UN ESTUDIO OBSERVACIONAL, descriptivo y retrospectivo de revisión de historias clínicas de los pacientes inscritos y activos en la CA del HUSVP desde 1975 hasta diciembre de 2002.

Se corroboró que los pacientes estuvieran activos en la clínica de anticoagulación a partir de la consignación en fichas individuales de sus registros de consulta disponibles en la CA.

Luego de la aprobación del protocolo por el Centro de Investigaciones Médicas (CIM) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y el Comité de Investigaciones del HUSVP, se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se aplicó un formulario.

En éste se consignaron:

Identificación: nombre, número de la historia clínica, fecha de nacimiento, sexo, procedencia urbana

o rural, teléfono, estado laboral, escolaridad y régimen de afiliación en salud.

Indicación de anticoagulación: enfermedad cerebrovascular, trombosis venosa profunda (TVP), cardiomiopatía dilatada con fracción de eyección menor del 20%, tromboembolismo pulmonar, fibrilación auricular, infarto agudo del miocardio, valvulopatía mitral o aórtica, válvula mecánica mitral o aórtica, síndromes de hipercoagulabilidad, eventos tromboticos arteriales, eventos embólicos no cerebrales, síndrome antifosfolípido y otras, para las cuales se dejó un espacio en el cual se detalló en forma expresa la indicación de la anticoagulación.

Se consideran síndromes de hipercoagulabilidad: el síndrome antifosfolípido, la deficiencia de antitrombina, el síndrome nefrótico y los eventos tromboticos venosos extensos (trombosis de las venas ilíacas, cava, porta y mesentérica); en este último caso se realizó el estudio diagnóstico para demostrar la trombofilia (anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, cuantificación de proteínas C y S, niveles de antitrombina, resistencia a la proteína C activada y mutaciones del gen de protrombina), sin obtener resultados positivos.

Factores asociados a TVP, en caso de ser ésta la causa de la anticoagulación: estados posquirúrgicos, neoplasias, embarazo, posparto, terapia de reemplazo hormonal, trauma y otros.

Enfermedades concomitantes como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad ácido péptica, hipertiroidismo, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica (IRC) y otras.

En cuanto al comportamiento de la terapia con la warfarina, se calculó la dosis semanal sumando la dosis de cada día; y el promedio del INR, sumando

los INR de cada consulta y dividiéndolo por el número de controles realizados en todo el tiempo inscrito. El tiempo en el rango terapéutico se calculó sumando los INR que estuvieron en el rango terapéutico para cada patología, dividido por el número total de controles. Se anotó el número de controles al año y la presencia o no de complicaciones, que se dividieron en retrombosis, sangrado menor (hematuria, equimosis, epistaxis y gingivorragia) y sangrado mayor (que requirió terapia médica y transfusión de dos o más unidades de glóbulos rojos empacados).

Los datos faltantes en las historias clínicas se completaron con llamadas telefónicas a cada paciente.

Los datos se introdujeron con las variables previamente establecidas en una base de datos de Epiinfo versión en inglés 6.04. Este mismo programa se utilizó para el análisis estadístico.

Análisis estadístico: Se describieron cada una de las variables a través de medidas de tendencia central (media), de dispersión y de distribuciones porcentuales.

## RESULTADOS

SE REVISARON **143** PACIENTES inscritos y activos en la CA hasta diciembre de 2002. No se incluyeron cuatro de ellos porque sus historias no aparecieron en el archivo del HUSVP.

Aspectos demográficos: de 139 pacientes, ochenta fueron mujeres (57.6%); el promedio de edad fue de 64 años, con un rango entre 4 y 90, 110 pacientes vivían en el área urbana (80%) y sólo 39 (28.1%) tenían un empleo fijo, 77 pacientes (55.4%) estaban vinculados al sistema de salud (Tabla N° 1).

Tabla N° 1  
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS  
PACIENTES INSCRITOS EN LA CLÍNICA  
DE ANTICOAGULACIÓN

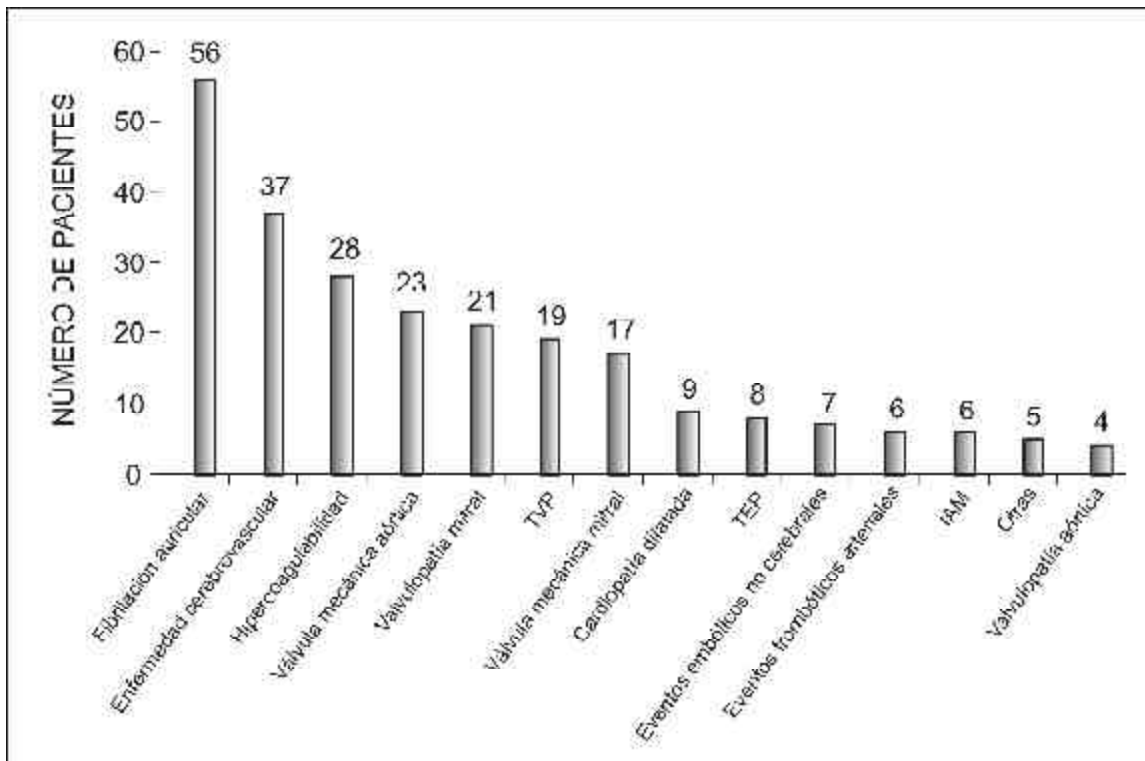
	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
<b>SEXO</b>		
Masculino	59	42.4
Femenino	80	57.6
<b>OCUPACIÓN</b>		
Desempleado	100	71.9%
Empleado	39	28.1%
<b>PROCEDENCIA</b>		
Urbana	110	80%
Rural	29	20%
<b>RÉGIMEN DE COBERTURA EN SALUD</b>		
Contributivo	25	18%
Subsidiado	37	26.6%
Vinculado	77	55.4%
<b>ESCOLARIDAD</b>		
Primaria completa o incompleta	53	38.1%
Secundaria completa o incompleta	37	26.6%
Universitaria completa o incompleta	4	2.9%
Sin información	45	32.4%
<b>TOTAL</b>	<b>139</b>	<b>100%</b>

Indicaciones de anticoagulación: la indicación más común de anticoagulación fue la fibrilación auricular (40%), seguida por la enfermedad cerebro vascular (26%) y luego los estados de hipercoagulabilidad. Estos últimos se dividieron así: síndrome antifosfolípido (20 pacientes), síndrome nefrótico (2 pacientes), deficiencia de antitrombina (1 paciente)

y trombosis venosas extensas con estudio de trombofilia negativo (5 pacientes). En el ítem "otras" indicaciones de anticoagulación, se encontraron: cardiopatía dilatada con fracción de eyección entre

21 y 35%, en quienes se decidió anticoagulación por criterio clínico (3 pacientes), aneurisma de septo interauricular (1 paciente) e hipertensión pulmonar primaria (1 paciente) (Figura N° 1).

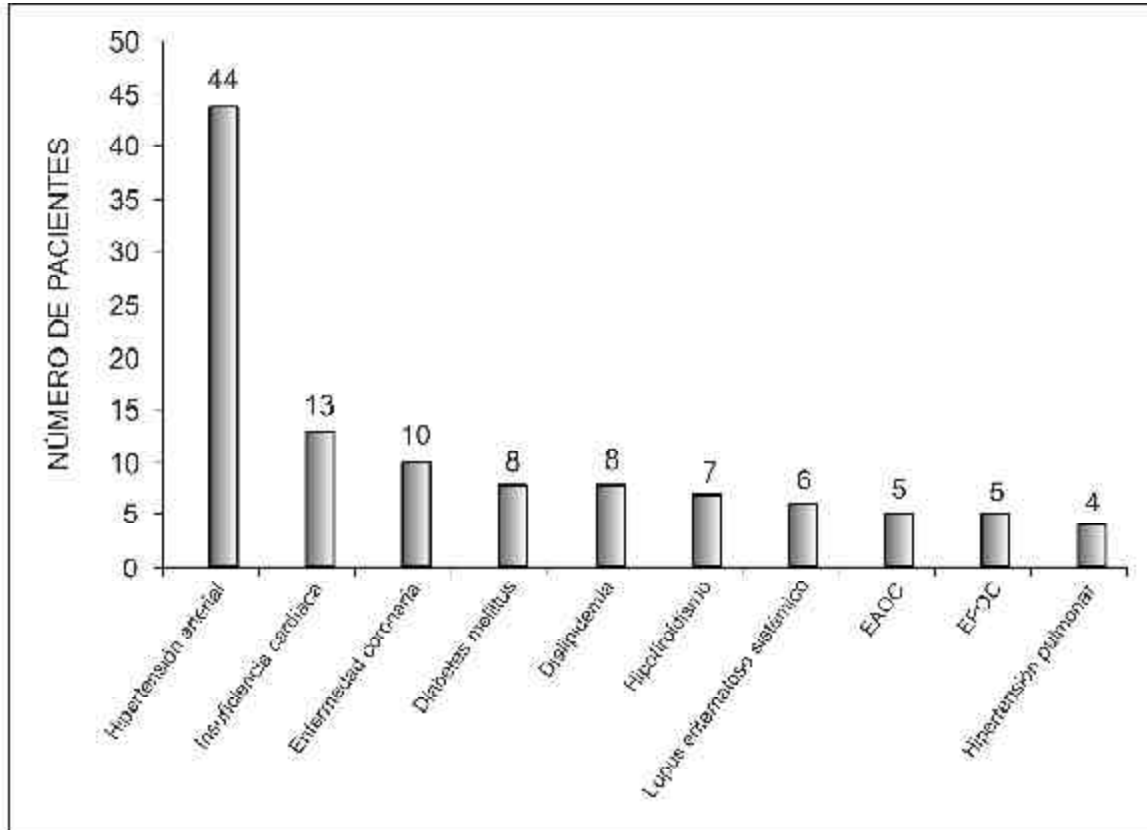
Figura N° 1  
INDICACIONES DE ANTICOAGULACIÓN



Enfermedades concomitantes: las más comunes fueron la hipertensión arterial (31%), la falla

cardíaca (9,3%) y la enfermedad coronaria (7.1%) (Figura N° 2).

Figura N° 2  
INDICACIONES DE ANTICOAGULACIÓN



La trombosis venosa profunda fue la causa de anticoagulación en 19 pacientes (13.6%). De éstos, no se encontró un factor predisponente en ocho pacientes. De los 11 pacientes restantes, los factores asociados a TVP se dividieron así: (cada factor asociado va seguido del número de pacientes en paréntesis): síndrome antifosfolípido (2), reposo prolongado (2), uso de anticonceptivos orales (1), postquirúrgico inmediato (1), lupus eritematoso sistémico (1), trauma (1), carcinoma de mama (1), embarazo (1), síndrome nefrótico (1).

El promedio de controles al año fue de 4.5 (rango: 1-8). La dosis de warfarina semanal tuvo un

promedio de 32.5 mg con un intervalo entre 10.5 y 70 mg.

Los pacientes inscritos en la CA tuvieron un tiempo en el rango terapéutico del 0.41 (41%). Según la patología, los pacientes con valvulopatía aórtica estuvieron más tiempo en el rango (56%), y los pacientes con infarto agudo del miocardio menos (35%). La mayoría de los pacientes tuvieron su INR dentro de lo establecido según lo propuesto para cada indicación de anticoagulación en las guías de la ACCP para terapia antitrombótica, recientemente publicadas (4) (Tabla N° 2)

Tabla N° 2  
TIEMPO EN EL RANGO TERAPÉUTICO Y PROMEDIO  
DE INR POR INDICACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN

INDICACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	TIEMPO EN EL RANGO TERAPÉUTICO	PROMEDIO DEL I N R
Fibrilación auricular	56	0.40	2.39
Enfermedad cerebro vascular	37	0.44	2.52
Síndromes de hipercoagulabilidad	28	0.42	2.92
Válvula mecánica aórtica	23	0.38	2.84
Valvulopatía mitral	21	0.42	2.35
Trombosis venosa profunda	19	0.47	3.03
Válvula mecánica mitral	17	0.45	2.99
Cardiopatía dilatada	9	0.48	2.40
Trombo embolismo pulmonar	8	0.47	3.44
Eventos embólicos no cerebrales	7	0.47	2.37
Eventos trombóticos arteriales	6	0.53	2.88
Infarto agudo de miocardio	6	0.35	2.37
Valvulopatía aórtica	4	0.56	2.57

Las complicaciones se presentaron en 22 pacientes (15.4%). De éstos, 13 presentaron sangrado menor y nueve tuvieron sangrado mayor. No se presentó ningún caso de retrombosis.

## DISCUSIÓN

LAS CLÍNICAS DE ANTICOAGULACIÓN surgieron como respuesta a la expansión acelerada de las enfermedades que requieren anticoagulación como terapia o profilaxis, para facilitar el cuidado y control de un número grande de individuos que pudiera estar desprovisto de atención adecuada en un sistema de salud público, y lograr así un control óptimo y una disminución en las complicaciones asociadas al sangrado (incapacidad física o neurológica, ausentismo laboral y muerte) (5,9,10).

Estas clínicas han evolucionado en los países desarrollados al punto que el control en el INR se

hace mediante cintillas y programas computarizados que modifican las dosis del cumarínico según los resultados obtenidos (11).

Sawicki en Alemania hizo un estudio de consignación aleatoria en el que asignó a un grupo de intervención el auto cuidado y control de su TP e INR y el ajuste de las dosis del cumarínico. Este trabajo concluyó que los programas educativos mejoraban la precisión de la anticoagulación y la percepción del paciente de su calidad de vida. Aún no se había demostrado si esta metodología lograba disminuir el riesgo de sangrado o tromboembolismo (12).

Se desconocían las características demográficas de los pacientes inscritos en la CA del HUSVP hasta diciembre de 2002, y lo que es más importante aún, si ésta resultaba eficiente o no, teniendo como referencia los múltiples beneficios encontrados en la literatura para este tipo de instituciones.

Este trabajo pudo definir la demografía de los pacientes, las indicaciones por las cuales estaban anticoagulados y además, encontrar que el tiempo en el rango terapéutico fue del 41% (con un rango entre 35 y 56%), según las indicaciones. Las complicaciones se presentaron en un 16%, con 9.1 % de sangrado menor, 6.3 % de sangrado mayor y ninguna retrombosis ni muerte como consecuencia del sangrado por sobre anticoagulación.

Chiquette (9) comparó los resultados obtenidos en los pacientes inscritos en las CA con los de aquellos manejados en la práctica médica particular y encontró que quienes eran tratados en las CA estaban durante mayor tiempo en el rango terapéutico: 40 vs. 37% en los que requerían un INR entre 2 y 3 (con una  $p < 0.001$ ) y 64 vs. 51% en los que necesitaban un INR entre 3 y 4. Además estableció que tenían una reducción del 35% en el riesgo para sangrado menor, con 18 (los inscritos en las CA) vs. 27.5% (los manejados particularmente) por paciente -año, sin significancia estadística; una disminución del 77% para sangrado mayor con 8.1 vs. 35.3% por paciente-año ( $p < 0.001$ ); y superior al 50% para el sangrado fatal con 1.6 vs. 3,9% por paciente -año ( $p < 0.05$ ).

En cuanto a los costos, el número de hospitalizaciones y de visitas a los servicios de urgencias se redujo en un 73% en el grupo inscrito a la CA, ahorrando 128000 U\$ por cien pacientes inscritos (9).

Las clínicas ambulatorias mejoran los resultados de la terapia de estos pacientes y la percepción de su calidad de vida y también disminuyen los costos que representan una carga muy elevada para un sistema de salud precario como el nuestro. Las CA disminuyen también las complicaciones asociadas al sangrado como la incapacidad física, el ausentismo laboral y la muerte.

Si bien por ser este estudio un trabajo retrospectivo y descriptivo, no puede hacerse una comparación

directa con lo encontrado en la literatura mundial, especialmente en cuanto a la disminución del riesgo de sangrado, los resultados son una base que permite aproximarse a los obtenidos en otros centros y hacer algunas hipótesis.

La mayoría de los pacientes viven en el área urbana del departamento de Antioquia (80%), lo cual pareciera permitirles un acceso más fácil al sistema de salud que a aquellos que viven en el área rural y en consecuencia un mejor manejo de la anticoagulación y control de las complicaciones; sin embargo, los datos obtenidos muestran que el tiempo en el rango terapéutico encontrado se ubicó en el límite inferior de aquellos reportados en la literatura. Esto podría tener varias explicaciones: el pertenecer como vinculado al sistema de salud (55.4%) supone un número limitado de consultas ambulatorias al año que pudieran ser insuficientes para un buen control; la compra del medicamento por el paciente supone un gasto adicional y, además, la mayoría de los pacientes sólo ha cursado estudios primarios (38.1%) y muchos no han tenido ningún estudio formal (32.4%). Lo anterior incide en un menor cuidado de su terapia y de las interacciones que ésta presenta con otros medicamentos en pacientes que, como ellos, son frecuentemente polimedicados y con insuficiente supervisión médica.

Hubo limitaciones inherentes a la naturaleza del estudio pues no pudo determinarse causalidad ni definir consecuencias o secuelas de las complicaciones de la anticoagulación. Existe la probabilidad de sesgo en el proceso de recolección de los datos y el análisis se hizo en un sólo centro de la ciudad, lo que impide extrapolar los resultados a la población general. Además no se pudo establecer una comparación entre pacientes inscritos en la clínica y aquellos que están anticoagulados y son manejados por médicos particulares. Infortunadamente no se determinó el tiempo de pertenencia a la CA y su posible relación con el tiempo en el rango terapéutico y su relación con las complicaciones. Nos encontramos frente a un problema de salud



pública. La población colombiana envejece cada vez más y sus enfermedades que suponen necesidad de anticoagulación son comparables con las de los países desarrollados. Un número elevado requiere anticoagulación que no puede dársele, por la falta de control y los riesgos que ésta supone.

En conclusión, este estudio se constituye en un punto de partida de significativa importancia toda vez que es la primera aproximación que se hace a una clínica de anticoagulación en el país, y por consiguiente, abre las posibilidades para futuras investigaciones a mayor escala que puedan aclarar las variables que deben atenderse y definir líneas de acción prioritarias en el manejo de estas clínicas y su relación con el paciente.

En este sentido, sería de gran valor poder evaluar la eficiencia que reportan las clínicas de anticoagulación para la población, comparándolas con el control médico particular, e inclusive, con la falta de anticoagulación. Así mismo podría establecerse si el número de controles y el medicamento suministrado (genérico), tiene alguna influencia en los resultados.

Es obvio que la educación de la población mejoraría su auto cuidado pues transformaría sus hábitos cotidianos (automedicación, interrupción de tratamientos, consultas tardías, entre otros), dándole a la prevención y la atención médica la relevancia que realmente tienen para controlar sus enfermedades y elevar su percepción de calidad de vida.

## SUMMARY

**THE ANTICOAGULATION CLINIC OF THE HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL: DEMOGRAPHY, EFFECTIVENESS AND COMPLICATIONS**

THE USE OF ORAL ANTICOAGULATION therapy is more common every day. There is increasing evidence of better outcome in patients when anticoagulation is handled by anticoagulation clinics or services. This systemic managing has proved in that therapeutical range results in clinical improvement and decrease of hemorrhage, thrombosis and the use of medical resources. Even more, there are less hospitalizations and visits to the Emergency Department.

The San Vicente of Paúl Hospital (HUSVP for it's initials in Spanish) has an anticoagulation clinic functioning for over twenty years, but until now, there has been no work concerning it's results and benefits.

Our task is to describe the demographic characteristics, indications and behavior of the antithrombotic therapy of those patients adscript and active in the clinic of the mentioned Hospital until December 2002.

139 patients were found, 57.6% were women and 42.2% men; the average age was 64 years; and the health system coverage was entail in 55.4% of the patients, subsided in 26.6% and contributive 18%. The most common anticoagulation indications were atrial fibrillation (40%), stroke (26%) y hypercoagulability states (20%). The registered patients had a therapeutical range time of 41% with an annual control average of 4.5 times. Complications were present in 16% of the patients. This study was able to characterize the HUSVP anticoagulation clinic in its demographic variables, relevancy indications and co-morbid associated diseases. As well, some standardized parameters were evaluated in order to be compared with other clinics in the world.

## KEY WORDS

ANTICOAGULATION CLINIC  
POBLACIONAL STUDY  
EFFECTIVENESS  
COMPLICATIONS  
DEMOGRAPHY

## REFERENCIAS

1. FITZMAURICE D, HOBBS R, MURRAY E, HOBLER R, ALLAN T, ROSE P. Oral Anticoagulation Management in Primary Care with the use of computerized decision support and near patient testing. A randomized, controlled trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2.343-2.348.
2. ASKEY JM, CHERRY CB. Thromboembolism associated with auricular fibrillation continuous anticoagulant therapy. *JAMA* 1950; 144: 97-100.
3. ROSENDAAL FR. The Scylla and Charybdis of oral anticoagulant treatment. *N Engl J Med* 1996; 335: 587-589.
4. HIRSH J, DALEN JE, GUYATT G. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis. *Chest* 2001, 119: 1S-344S.
5. HAMBY L, WEEKS WB, MALIKOUSKI C. Complications of warfarina therapy: Causes, costs, and the role of the anticoagulation clinic. *Effective Clinical Practice* 2000; 4: 179-184.
6. ROCA RA. Therapeutic quality control of follow-up of oral anticoagulation in primary care: 4 year experience. *Atención Primaria* 1995; 15: 555-560.
7. CROMHEECKE ME, LEVI M, COLLY LP, DE MOL BJM, PRINS MH, HUTTEN BA, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. *Lancet* 2000, 356: 97-102.
8. FOSS MT. Efficient operation of a high volume anticoagulation Clinic. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 443-449.
9. CHIQUETTE E, AMATO M, BUSSEY H. Comparison of an anticoagulation Clinic with Usual Medical Care. Anticoagulation control, patient outcomes and Health Care Costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1.641-1.647.
10. LANDEFELD CS, ROSENBLATT MW, GOLDMAN L. Bleeding in Outpatients Treated with warfarin: relation to the Prothrombin Time and Important Remediable Lesions. *Am J Med* 1989; 87: 153-159.
11. ANSELL JE. Empowering Patients to Monitor and Manage Oral Anticoagulation Therapy. *JAMA* 1999; 281: 182-183.
12. SAWICKI PT. A structured teaching and self-management Program for patients Receiving Oral Anticoagulation. A Randomized Trial. *JAMA* 1999; 281: 145-150.



# Mutaciones de los canales neuronales de sodio y cloro asociadas a epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus

DIANA CATALINA ALZATE MONSALVE,  
JAIME CARRIZOSA MOOG, GABRIEL BEDOYA BERRÍO

## RESUMEN

**L**A EPILEPSIA GENERALIZADA CON CONVULSIONES FEBRILES PLUS (EGCF+), es una entidad relativamente común. Se caracteriza por convulsiones de tipo generalizado con una gran variabilidad fenotípica; se presenta desde los 3 meses de edad y persiste más allá de los 6 años; las convulsiones pueden ser precipitadas por fiebre pero se presentan también sin ella. La enfermedad se ha asociado a herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, en la que intervienen mutaciones de los genes que codifican los canales iónicos de sodio dependientes del voltaje y de los canales iónicos de cloro en las neuronas del Sistema Nervioso Central (SNC). El amplio fenotipo de la EGCF+ se ha encontrado en asociación con otras entidades como la Epilepsia Mioclónica Severa del Lactante (EMSL) y la Epilepsia Generalizada Tónico-Clónica Intratable de la Infancia (EGTCII), las cuales han presentado mutaciones comunes con las de la EGCF+, según informes recientemente publicados. Esta revisión pretende recopilar información de la literatura publicada sobre la EGCF+, con el objeto de brindar al lector un mejor conocimiento de esta entidad y de su asociación con las mutaciones que participan en su patogenia.

.....  
DIANA CATALINA ALZATE MONSALVE, Laboratorio de Genética Molecular; JAIME CARRIZOSA MOOG, Profesor del Departamento de Pediatría y Puericultura Universidad de Antioquia; GABRIEL BEDOYA BERRÍO, Laboratorio de Genética Molecular.  
Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Medellín-Colombia.  
Fecha de recepción: 12 de febrero de 2004  
Fecha de aceptación: 16 de abril de 2004

## **PALABRAS CLAVE**

EPILEPSIA GENERALIZADA CON  
CONVULSIONES FEBRILES PLUS  
RECEPTORES CELULARES  
CANALOPATÍAS  
MUTACIÓN

## **INTRODUCCIÓN**

Las **FUNCIONES CORPORALES** que se realizan en todo momento están estrictamente reguladas por una comunicación continua y coordinada entre los grupos celulares de los diferentes tejidos, lo que corresponde a una compleja red de intercambio efectuado mediante señales que utilizan como mediadores los neurotransmisores y las hormonas, entre otros, con la presencia necesaria de receptores en las células que efectúen los órdenes correspondientes. Las alteraciones de esta comunicación pueden tener diversas manifestaciones clínicas; entre las que afectan al funcionamiento de los receptores celulares se encuentra el grupo de las epilepsias. A continuación se hará una descripción de los receptores celulares importantes en la patogenia de las epilepsias y se detallarán las mutaciones publicadas de los receptores neuronales asociadas a la Epilepsia Generalizada con Convulsiones Febriles Plus (EGCF+).

## **TIPOS DE RECEPTORES CELULARES IMPORTANTES EN LA PATOGENIA DE LAS EPILEPSIAS**

Los **CANALES IÓNICOS** juegan un papel importante en la etiología de los síndromes epilépticos, pues

participan en la generación y mediación de señales celulares en las membranas excitables respondiendo a los cambios del potencial de membrana, a los ligandos extracelulares o a segundos mensajeros. Se han identificado los siguientes:

### **1. Canales dependientes del voltaje como los de $Ca^{++}$ , $Na^{+}$ , $K^{+}$ .**

El canal de  $Ca^{++}$  dependiente del voltaje participa en la liberación de neurotransmisores a partir de las neuronas, lo cual se lleva a cabo a través de la despolarización celular en la que aumenta el contenido de  $Ca^{++}$  en el interior de la célula con disminución de este electrólito en el espacio extracelular.

El canal de  $Na^{+}$  está conformado por una subunidad  $\alpha$  y dos subunidades  $\beta$ . La subunidad  $\alpha$  puede funcionar por sí sola en la despolarización celular, pero se necesitan las subunidades  $\beta$  para regular el momento de cierre del canal. Se han implicado mutaciones en ambos tipos de subunidades en la patogenia de la EGCF+.

El canal iónico de  $K^{+}$  participa en la repolarización e hiperpolarización de las membranas celulares; se encuentra conformado por 4 subunidades; la mutación de una ellas puede interferir en el control que este canal hace en la excitación celular (1).

### **2. Canales iónicos relacionados con ligandos extracelulares: colinérgico nicotínico, gabaérgico y glutaminérgico.**

El canal **COLINÉRGICO NICOTÍNICO** tiene la capacidad de generar un potencial de membrana que cuando es lo suficientemente alto produce apertura de los canales de sodio dependientes del voltaje. Estos

canales nicotínicos poseen una parte extracelular que reconoce su ligando, una parte transmembrana y un componente intracelular que se une a segundos mensajeros. El canal está conformado por 5 subunidades que pueden ser **a**, **β**, **γ**, **δ**, y **ε**, con múltiples variables para las subunidades **a** y **β**, las que combinadas de diferentes maneras confieren variabilidad a la configuración del canal.

Los canales gabaérgicos pueden ser de dos tipos; el A, llamado receptor de cloro, está conformado por 5 subunidades, 2 **a**, 2 **β** y 1 **γ**; este tipo es dependiente del voltaje y su mutación también ha sido implicada en el síndrome de EGCF+. El tipo B se ha denominado receptor de potasio, está conformado por dos subunidades acopladas a las proteínas G intracelulares, las cuales participan como segundos mensajeros.

Los canales glutaminérgicos son de dos tipos: los metabotrópicos, que son activados por segundos mensajeros, y los ionotrópicos que son dependientes del voltaje. Entre estos últimos están los receptores activados por N-metil-D-aspartato y por glutamato (NMDA), y los receptores no NMDA; éstos incluyen los receptores AMPA (activados por amino-hidroxi-5metil-isoxazol-propionil y por glutamato) y los receptores KA (activados por kainato, domoato y glutamato) (1).

Se describirán a continuación los canales asociados a la patogenia de la EGCF+; como ya se mencionó, ellos son los canales de sodio dependientes del voltaje y los canales gabaérgicos tipo A (canal de cloro).

#### a. Canal de sodio dependiente del voltaje

Está conformado por tres subunidades: **γ**, **β1**, **β2**.

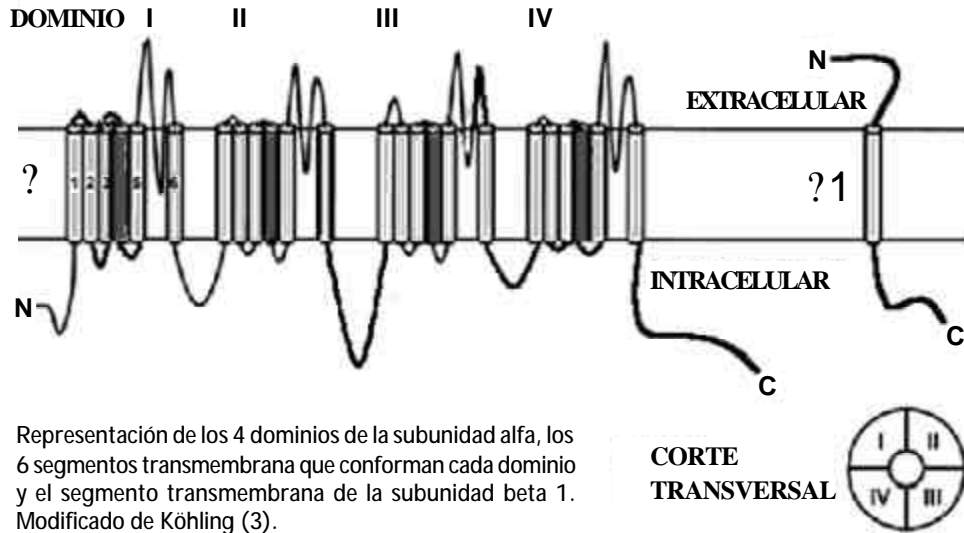
La subunidad **γ** tiene 4 dominios que conforman el poro de Na+. Cada dominio está formado por 6 segmentos transmembrana, el cuarto de los cuales actúa como sensor de voltaje y los segmentos quinto y sexto de los cuatro dominios forman el poro del canal. La subunidad **β1** de los canales de sodio dependientes del voltaje es una proteína integral de membrana que tiene una región simple transmembrana y un dominio amino-terminal extracelular prominente (2) (Figura N° 1).

Los diferentes tipos de canales pueden distinguirse con respecto a sus subunidades **a**, varias de las cuales han sido clonadas. En el hombre, las subunidades **a** son codificadas por un mínimo de cinco genes diferentes; entre estos se encuentran SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN5A, SCN6A y SCN8A (3).

Las subunidades **a1** se encuentran codificadas en el gen SCN1A y las **a2** en el gen SCN2A, ambas del locus 2q24 (1). Las subunidades **β1** se encuentran codificadas en el gen SCN1B del locus 19q13.1 (1). Estas subunidades **β** no son esenciales para la función del canal pero pueden acelerar su activación e inactivación (3).

Las mutaciones de los locus de las subunidades **a1**, **a2** y **β1** se han asociado a EGCF+.

Figura N° 1  
CANAL DE SODIO DEPENDIENTE DEL VOLTAJE

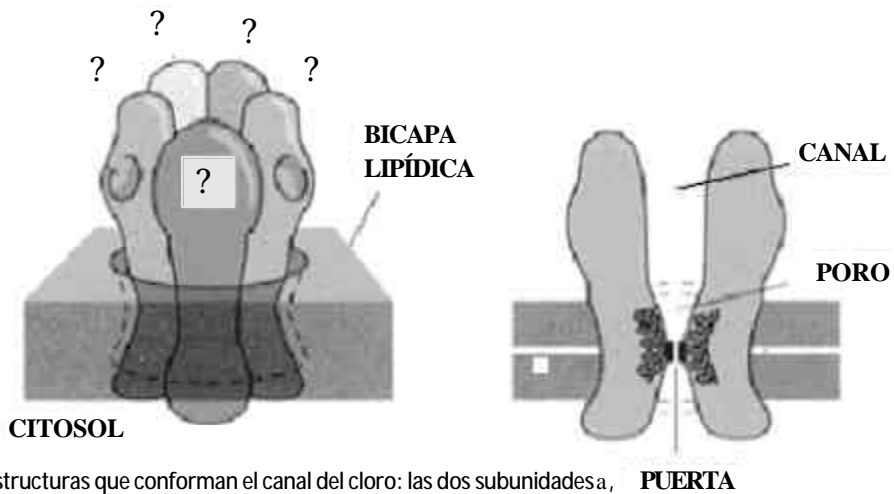


**b. Canal iónico de GABA tipo A (canal de cloro)**

Está formado por 5 subunidades: dos alfa, dos beta y una gamma, cada una con 4 dominios transmembrana (M1, M2, M3 y M4); la unión de los dominios M2 de las 5 subunidades forma

el poro del canal de Cl<sup>-</sup> (1). Las subunidades de este canal, al igual que las del canal de sodio, se numeran de acuerdo con el gen que las codifica; un ejemplo de esto es la mutación de la subunidad ?2 localizada en el gen GABRG2 del locus 5q que se ha asociado a la EGCF+ (Figura N° 2).

Figura N° 2  
CANAL DE CLORO (GABA TIPO A)



En la tabla N° 1 pueden observarse las mutaciones de los canales de sodio y cloro,

asociadas a la EGCF+, que han sido descritas hasta el momento.

Tabla N° 1  
MUTACIONES DESCRITAS EN LA LITERATURA ASOCIADAS  
A EGCF+ PARA LOS CANALES DE SODIO Y CLORO

CANAL IÓNICO	GEN	CROMOSOMA	MUTACIÓN	REFERENCIA
Na+	SCN1A	2q	Thr875Met	(7)
Na+	SCN1A	2q	Arg1648His	(7)
Na+	SCN1A	2q24	W1204R	(8)
Na+	SCN1A	2q	Tyr779Cys	(11,12)
Na+	SCN1A	2q	Ile1944Thr	(11,12)
Na+	SCN1A	2q	Met1841Thr	(11,12)
Na+	SCN1B	19q13.1	Cys12Trp	(2)
Na+	SCN2A	2q24	Arg187Trp	(6)
Cl-	GABRG2	5q	K289M	(14)
Cl-	GABRG2	5q	R43Q	(15)
Cl-	GABRG2	5q	Q351	(16)

## CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA EGCF +

La EGCF+ fue descrita por primera vez en 1997 por Scheffer y Berkovic (4) quienes la identificaron mediante el estudio de una familia con 25 personas afectadas en 4 generaciones. El fenotipo de la entidad se caracteriza por el inicio precoz (a partir de los 3 meses de edad) de convulsiones precipitadas por la fiebre, las cuales persisten más allá de los 6 años (convulsiones febriles plus CF+) pero que pueden presentarse también como crisis convulsivas afebriles.

Las CF+ se diferencian de las convulsiones febriles simples (CFS) porque en las primeras los ataques con la fiebre continúan después de los 6 años o se asocian a convulsiones tónico-clónicas afebriles, con fenotipos menos comunes que incluyen

ausencias, convulsiones mioclónicas o atónicas (4); en contraste, las CFS nunca se presentan después de los 5 años de edad y tienen una prevalencia mayor en la población infantil (3-5%).

La severidad de las convulsiones en el síndrome EGCF+ es muy variable, lo cual no está relacionado con factores adquiridos, como trauma o infección cerebral. Esta variabilidad puede explicarse porque la expresión fenotípica depende del sitio del canal donde ocurre la mutación. La expresión de esta, en puntos que son claves en la estructura y funcionamiento del canal del Na como los receptores o los poros, produce convulsiones más severas que si se localizan en sitios menos relevantes para el funcionamiento del canal.

El síndrome EGCF+ se expresa en los individuos de una manera autosómica dominante con un 60% de penetrancia; el diagnóstico se establece cuando se encuentran los siguientes elementos clínicos:

- Ausencia de factores adquiridos que predispongan a epilepsia.
- Historia familiar de fenotipos similares.
- Convulsiones precipitadas por la fiebre y/o convulsiones afebriles.
- Fenotipo característico de convulsiones desde los 3 meses de vida hasta más allá de los 6 años de edad, como única manifestación clínica (5).

El pronóstico del síndrome EGCF+ es más reservado que el de las CFS.

## MUTACIONES ASOCIADAS A LA EGCF+

El fenotipo de las CF+ se ha encontrado asociado a la mutación de los genes que codifican los canales de sodio dependientes del voltaje, los cuales están formados, como ya se dijo, por una subunidad  $\alpha$  y dos subunidades  $\beta$  ( $\beta_1$  y  $\beta_2$ ), al igual que con la mutación de la subunidad  $\beta_2$  del canal del cloro de GABA.

### Mutaciones del canal de sodio dependiente del voltaje

Las subunidades  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  presentan diferentes distribuciones en las neuronas y también en varias regiones del cerebro: la primera está localizada en el cuerpo y la segunda en los axones de las neuronas, lo que puede conducir a diferencias en el fenotipo de las convulsiones (6).

En las publicaciones hechas por los grupos de Escayg y Wallace (7-10) la mutación de SCN1B en 19q13.1 se relaciona con la EGCF+ tipo 1 y las mutaciones de SCN1A y SCN2A en 2q24 condicionan la de tipo 2. Los estudios de ligamiento in-

dican que la prevalencia de EGCF+ tipo 2 es mayor que la del tipo 1 (9). Aunque se ha clasificado la EGCF+ dependiendo de que la mutación afecte las subunidades  $\beta$  o  $\alpha$ , no se presentan fenotipos clínicamente diferentes.

La mutación Cis12Trp de la subunidad  $\beta_1$  (subunidad que se expresa en el cerebro, el esqueleto, el músculo y el corazón) interfiere con la capacidad de dicha subunidad para modular la cinética del canal de sodio; por ello decrece la tasa de inactivación de la subunidad alfa lo que causa incremento en el flujo de sodio; de esto resultan un mayor potencial de membrana e hiperexcitación (10); esta mutación cambia un residuo conservado de cisteína, dañando una unión disulfuro que normalmente mantiene un punto de unión extracelular a una inmunoglobulina (2,9). Al parecer la temperatura afecta la conductancia de los canales neuronales, que puede incrementarse en presencia de la mutación de la subunidad  $\beta_1$  (2).

Las mutaciones Thr875Met y Arg1648His de la subunidad  $\alpha_1$  (subunidad que se expresa en las neuronas de los sistemas nerviosos central y periférico) del canal de sodio, se localizan en los segmentos 4 transmembrana de dicho canal (7,10), mientras que la mutación W1204R de la misma subunidad se encuentra en la segunda vuelta citoplasmática del segmento transmembrana 1 del dominio 3 (8). Estas mutaciones causan disminución en la tasa de inactivación del canal con incremento del flujo de  $\text{Na}^+$ , produciendo aumento en la excitabilidad neuronal y en la susceptibilidad a las convulsiones (7). Estos cambios se dan en lugares del gen muy conservados en los vertebrados, o sea, poco susceptibles a mutaciones (8).

Se han descrito tres nuevas mutaciones para la subunidad  $\alpha_1$ : la mutación Tyr779Cys en el segmento 1 del dominio 2; las mutaciones Ile1944Thr y Met1841Thr localizadas en la región



intracelular carboxilo terminal del canal de sodio; esta última se ha asociado con la Epilepsia Mioclónica Severa del Lactante (EMSL), de lo que podría inferirse que esta entidad hace parte de una presentación muy severa del espectro de la EGCF+, y no es una entidad distinta como se consideraba previamente (11,12).

Recientemente se han asociado dos nuevas mutaciones del SCN1A a la EGCF+ y a la Epilepsia Generalizada Tónico-Clónica Intratable de la Infancia (EGTCII) (Tabla N° 2). Este último síndrome epiléptico se caracteriza por crisis convulsivas recurrentes que se acomodan al fenotipo de la EGCF+ sin mioclonias o ausencias. Las crisis persisten con poca respuesta al tratamiento farmacológico, a diferencia de la EGCF+ en la que sí hay una respuesta adecuada; por este hecho la EGTCII constituye uno de los fenotipos más severos de la EGCF+ junto con la EMSL. Las dos mutaciones, T1709I ubicada entre los segmentos 5 y 6 del dominio 4, y V1611F en el segmento 3 del dominio 4 del canal de SCN1A, se han encontrado en dos individuos con EGTCII cuyas madres poseen un fenotipo clínico de EGCF+ y presentan la misma mutación en SCN1A. Otras mutaciones asociadas a la EGCF+ en SCN1A pueden verse en la tabla 2 (13).

En la subunidad de SCN2A en 2q24 también se han encontrado mutaciones asociadas a la EGCF+ (Tabla N° 1).

La mutación Arg187Trp de la subunidad  $\alpha 2$  del canal de sodio dependiente del voltaje, se localiza

en la vuelta citoplasmática entre los segmentos 2 y 3 del dominio 1; causa una inactivación más lenta que en el fenotipo nativo durante los potenciales de acción debido a una menor sensibilidad al voltaje, presumiblemente porque ha sido perturbado el acoplamiento entre el sensor de inactivación y el potencial transmembrana. Lo anterior produce efectos similares a los de las mutaciones para  $\beta 1$   $\alpha 1$  (6).

### **Mutaciones del canal de cloro unido a GABA**

LA SUBUNIDAD  $\gamma 2$  se encuentra codificada en el gen GABRG2 del locus 5q y tres de sus mutaciones se han asociado a EGCF+: el cambio K289M entre el segundo y el tercer dominios transmembrana, relacionado con disminución en la amplitud de las corrientes del canal de cloro inducidas por GABA (14); la mutación R43Q que sustituye un residuo aminoácido altamente conservado en el primero de dos dominios de unión a benzodiazepinas (15); por último, el cambio en Q351 entre el tercero y cuarto dominios transmembrana, que induce un codón de parada en la proteína madura, con pérdida de la respuesta al GABA y, por lo tanto, incremento de la excitabilidad neuronal y las convulsiones (compatibles con la típica EGCF+); la consecuencia funcional de esta última mutación también se vio relacionada con la presencia de los tipos nativos de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , es decir, esta subunidad  $\gamma 2$  mutada, interfiere con el complejo funcional del canal de cloro (16).

Tabla N° 2  
MUTACIONES DEL SCN1A ASOCIADAS A EGCF+ Y EGTCII

CANAL IÓNICO	GEN	CROMOSOMA	MUTACIÓN	REFERENCIA
Na+	SCN1A	2q	T1709I	
Na+	SCN1A	2q	V1611F	
Na+	SCN1A	2q	T808S	(13)
Na+	SCN1A	2q	G979R	
Na+	SCN1A	2q	V983A	
Na+	SCN1A	2q	N101I	
Na+	SCN1A	2q	P1632S	
Na+	SCN1A	2q	F1808L	

En conclusión, la EGCF+ es un síndrome cuya etiología se ha asociado a mutaciones de los canales de sodio dependientes del voltaje y de los canales neuronales de cloro; el cuadro clínico se presenta desde los 3 meses de edad y persiste más allá de los 6 años. Por su gran variabilidad fenotípica, otras epilepsias clasificadas de manera independiente pueden ser incluidas dentro de este síndrome, siempre y cuando su tiempo de aparición corresponda al de la EGCF+; el descubrimiento de mutaciones comunes para la EGCF+, la EMSL y la EGTCII hace pensar que el espectro de la primera es más amplio de lo que se ha pensado hasta la fecha, razón por la cual sería de gran utilidad el estudio de la EGCF+ en relación a otros síndromes epilépticos con fenotipos similares. Nuevos estudios podrían llevar a una reclasificación de esta entidad, además de entender su magnitud, su etiología y su fisiopatología, así como a obtener terapias farmacológicas más efectivas para el manejo de las crisis epilépticas.

## SUMMARY

MUTATION OF NEURONAL CHANNELS OF SODIUM AND CHLORIDE ASSOCIATED WITH GENERALIZED EPILEPSY WITH FEBRILE SEIZURES PLUS (GEFS+)

Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+) is a frequent entity characterized by generalized seizures with a wide phenotypic variety; the age of onset is 3 months and it persists beyond 6 years. Seizures may or may not be induced by fever. The disease has shown an autosomic dominant trait, incomplete penetrance and association with mutations on the genes that encode voltage-dependent sodium channels and the chloride neuronal channels on the central nervous system. The wide spectrum GEFS+ phenotype has been related with others entities such as Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy (SMEI) and Intractable Childhood Epilepsy with Frequent Generalized Tonic-Clonic Seizures (ICEGTC); they have mutations in common with GEFS+ according to several recently published articles. This review compiles up to date information about EGCF+ with the aim of giving the reader a knowledge of this entity and of its association with mutations that participate in its pathogenesis.

## KEY WORDS

GENERALIZED EPILEPSY WITH FEBRILE SEIZURES PLUS (GEFS+)  
CELL RECEPTORS  
CANALS MUTATIONS  
CANALS PATHOLOGY

## BIBLIOGRAFÍA

1. CAMPOS J, CANELÓN M, GARCÍA M. Aspectos clínicos de las canalopatías epilépticas. *Rev Neurol* 2000; 30 (Supl 1): S 42-S46.
2. WALLACE RH, WANG DW, SINGH R, SCHEFFER IE, GEORGE JR AL, PHILLIPS HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta 1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998; 19: 366-370.
3. KÖHLING R. Invited review: Voltage-gated sodium channels in epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 1.278-1.295.
4. SCHEFFER IE, BERKOVIC SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-490.
5. BAULAC S, GOURFINKEL I, PICARD F, ROSENBERG M, PRUD'HOMME JF, BAULAC M, et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1.078-1.085.
6. SUGAWARA T, TSURUBUCHI Y, LAL AGARWALA K, ITO M, FUKUMA G, MAZAKI E, et al. A missense mutation of the Na<sup>+</sup> channel alpha II subunit gene Nav 1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *PNAS* 2001; 98: 6.384-6.389.
7. ESCAYG A, MACDONALD BT, MEISLER MH. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000; 24: 343-345.
8. ESCAYG A, HEILS A, MACDONALDS BT, HAUG K, SANDER T, MEISLER MH. A novel SCN1A mutation associated with Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus – and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 866-873.
9. WALLACE RH, SCHEFFER IE, PARASIVAM G, BARNETT S, WALLACE GB, SUTHERLAND GR, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: Mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology* 2002; 58: 1.426-1.429.
10. WALLACE RH, SCHEFFER IE, RICHARDS M, DIBBENS L, DESAI RR, LERMAN T, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 859-865.
11. ANNESI G, GAMBARDELLA A, CARRIDEO S, INCORPORA G, LABATE A, PASQUA AA, et al. Two novel SCN1A missense mutations in Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus. *Epilepsia* 2003; 44: 1.257-1.258.
12. GAMBARDELLA A, CARRIDEO S, INCORPORA G, LABATE A, CIVITELLI D, POLIZZI A, et al. Three novel SCN1A missense mutations in Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl) 8: 50.
13. FUJIWARA T, SUGAWARA T, MAZAKI E, TAKAHASHI Y, FUKUSHIMA K, WATANABE M, et al. Mutation of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003; 126: 531-546.
14. BAULAC S, HUBERFELD G, GOURFINKEL I, MITROPOULOU G, BERANGER A, PRUD'HOMME JF, et al. First genetic evidence of GABAA receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma 2- subunit gene. *Nat Genet* 2001; 28: 46-48.
15. WALLACE RH, MARINI C, PETROU S, HARBIN L, BOWSER DN, PANCHAL RG, et al. Mutant GABAA receptor gamma 2- subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001; 28: 49-52.
16. HARKIN LA, BOWSER DN, DIBBENS LM, SINGH R, PHILLIPS F, WALLACE RH, et al. Truncation of the GABAA-receptor gamma 2 subunit in a family with Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 530-536.



# CASO CLÍNICO:

## Hombre de 75 años con edemas y sangrado digestivo inferior

ALBERTO REINO BUELVAS, ANDRÉS GARCÍA MONTOYA,  
GABRIEL JAIME VARELA AGUIRRE

### RESUMEN

**S**E PRESENTA EL CASO DE UN HOMBRE DE 75 AÑOS, quien consultó por edemas generalizados originados en un síndrome nefrótico, secundario a una glomerulopatía clasificada como de cambios mínimos. Se le iniciaron esteroides con mejoría de su proteinuria, pero al disminuir las dosis de éstos, recayó, por lo que requirió nueva hospitalización en la que se le documentaron trombosis venosa profunda y sangrado por tracto gastrointestinal inferior. Se le implantó un filtro de vena cava inferior y se le practicó una colonoscopia, en la que se encontró poliposis coli. Al estudio histológico se reportó un linfoma no Hodgkin compatible con un linfoma del manto (poliposis linfomatoide) versus linfoma marginal tipo MALT de bajo grado.

### PALABRAS CLAVE

SANGRADO TRACTO INTESTINAL INFERIOR

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

LINFOMA NO HODGKIN

.....  
ALBERTO REINO BUELVAS, MD Residente de Medicina Interna; ANDRÉS GARCÍA MONTOYA, MD Internista, Profesor ad honorem; GABRIEL JAIME VARELA AGUIRRE, MD Residente de Patología. Todos de la Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.  
Fecha de recepción: 20 de abril de 2004  
Fecha de aceptación: 22 de mayo de 2004

## LINFOMA MALT

### SÍNDROME NEFRÓTICO

#### PRESENTACIÓN DE CASO

Hombre de 75 años que consultó al Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, debido a edema progresivo hasta la anasarca, asociado a astenia, adinamia e hiporexia, de 1 mes de evolución. Como antecedentes tenía un índice de tabaquismo de 100 paquetes/año hasta hace 12 años y además, hace 15 años, fractura en pierna izquierda que requirió osteosíntesis, de la que quedó fistula crónica que drenaba material seroso. A la revisión por sistemas inicial, solo refería expectoración mucosa ocasional. Al examen físico llamaban la atención un soplo mitral grado II/VI y los edemas generalizados.

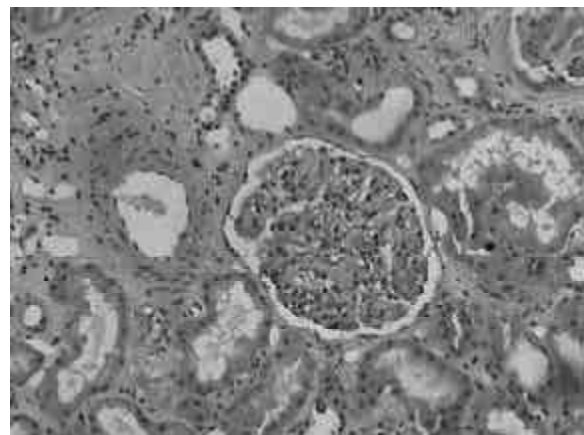
Los datos de laboratorio (Tabla N° 1) al ingreso mostraron: hemoglobina 11.9 mg%, volumen corpuscular medio (VCM) 89.6 fL, recuento de blancos y su diferencial normales, ionograma normal, calcio corregido 9.96 mg%, hipoalbuminemia significativa (1.3g/dL), colesterol total 287mg%, c-LDL 219 mg%, c-HDL 39 mg%, triglicéridos 147 mg%, creatinina y BUN normales (1.3mg% y 22mg%); citoquímico de orina: proteinuria (200mg%), hipostenuria (< 1005), hematuria (35–40 eritrocitos xC) y cilindros granulosos (0-2 xC); en el estudio renal completo se documentó una proteinuria de 24 horas de 4182.9 mg y una depuración de creatinina de 62.7 mg/min; la electroforesis de proteínas plasmáticas evidenció valores bajos para todos los componentes. Otros paraclínicos: HIV, AcsHC, AgSHB, VDRL y ANAS fueron negativos, y los complementos C3 y C4 tuvieron valores normales. Rayos X de tórax: derrame pleural derecho importante, cardiomegalia y osteopenia. Ecocardiografía: cardiopatía dilatada de origen isquémico con fracción de eyección del 35%, disfunción sistodiastólica e insuficiencia mitral trivial.

Tabla N° 1  
EXÁMENES DE LABORATORIO

	14-01-03	28-03-03	25-04-03
Hemoglobina	11.9 mg%	8.5 mg%	6.2 mg%
VCM	89.6 fL		98.1 fL
Leucocitos	9400 /cc	10300 /cc	11300 /cc
Plaquetas		212000 /cc	142000 /cc
VSG			6 cc/h
PCR	2.85		
Calcio	9.96 mg%		12.6 mg%
Albúmina	1.3 g%		1.3 g%
Colesterol			
Total	287 mg%		
LDL	219 mg%		
HDL	39 mg%		
Triglicéridos	147 mg%		
Creatinina	1.3 mg%	1.3 mg%	1.6 mg%
BUN	22 mg%	15 mg%	57 mg%
Proteinuria/ 24 horas	4182.9 mg	1600 mg	5134 mg
Depuración de creatinina	62.7 ml/min	47.8 ml/min	71.5 ml/min

La biopsia renal fue revisada en la consulta externa dos semanas después; reportó enfermedad de cambios mínimos con pequeñas áreas de esclerosis, por lo que se decidió iniciar prednisona a 1 mg/kgm por 6 semanas.

Figura N° 1  
BIOPSIA RENAL



Arteriola edematizada y hialinizada. Cambios glomerulares mínimos (20X).

Luego de 6 semanas el paciente fue revisado con nuevo estudio renal completo, el cual mostró: depuración de creatinina 47.86 ml/min y proteinuria 1600mg en 24 horas. Se decidió entonces ante la buena respuesta a los esteroides, proceder al desmonte gradual de estos. Llamó la atención que el hemograma del paciente mostraba anemia significativa (8.5 mg%).

Cuatro semanas después el paciente presentó deterioro en su clase funcional, con disnea de pequeños esfuerzos, ortopnea, disnea paroxística nocturna y anasarca. Se documentó nuevamente proteinuria en rango nefrótico (5134mg%), sin deterioro en la depuración de creatinina. Además, la anemia se hizo más marcada (6.2mg%), sin alteración en las otras líneas hematológicas. En el estudio de su anemia se encontró la ferritina elevada (3337.6 ng%), baja respuesta medular (reticulocitos 1.5%), deshidrogena láctica y ácido úrico elevados (838 IU/L y 9.6 mg%), y prueba directa de Coombs positiva (+ +), sin elevación de las bilirrubinas. Continuó la disminución de la hemoglobina hasta llegar a 5.5 mg%, por lo cual se decidió transfundir glóbulos rojos empacados (las pruebas cruzadas fueron muy positivas, lo cual retrasó la transfusión sanguínea).

Entretanto se documentó una trombosis venosa profunda femoropoplíteica izquierda. Se encontraron anticuerpos anticardiolipinas elevados (IgM: 48.7 MPL, IgG: 21.1 GPL) y anticoagulante lúpico negativo. Por este hallazgo se anticoaguló al paciente con heparinas de bajo peso molecular.

Debido al hallazgo de sangre oculta en materia fecal y un episodio posterior de melenas, el paciente fue sometido a endoscopia y colonoscopia. En esta última se encontró poliposis coli. El estudio histológico demostró un linfoma no Hodgkin, compatible con un linfoma del manto (poliposis linfomatoide) vs linfoma marginal tipo MALT de bajo grado. Se sugirieron marcadores de inmunohistoquímica tales como BCL2, CD3, CD5, CD20,

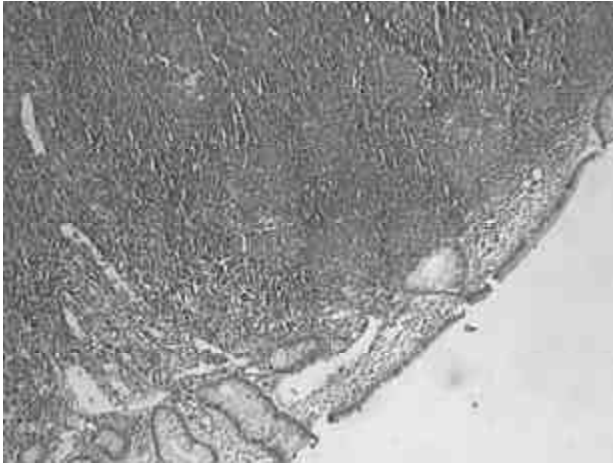
CD23 Y CD43 para la correcta clasificación del linfoma. El paciente fue tratado con esteroides orales y con un filtro de vena cava inferior como profilaxis para tromboembolismo pulmonar, mientras se controlaban las contraindicaciones para anticoagulación (sangrado intestinal y anemia severa). Se hizo seguimiento por consulta externa.

## DISCUSIÓN

UNA VARIEDAD DE CONDICIONES PATOLÓGICAS del glomérulo se desarrollan en pacientes con enfermedades malignas. Debido a que el riñón recibe el 20% del gasto cardíaco, el glomérulo está constantemente expuesto a agentes nocivos tales como complejos inmunes, drogas y factores humorales, a pesar de lo cual, el desarrollo de glomerulopatía en asociación con malignidades es raro.

La asociación entre malignidad y enfermedad glomerular ha sido descrita en las últimas tres décadas. La relación entre glomerulonefritis membranosa, la enfermedad de cambios mínimos y el carcinoma o linfomas son ampliamente conocidos (1). Las lesiones renales en las malignidades linfoides son raras, pero dentro de estas, la mayoría están asociadas con el linfoma de tipo Hodgkin. En dos grandes series de más de 1700 pacientes con linfoma de tipo Hodgkin, solo el 0.41% tuvieron lesiones de cambios mínimos, mientras que el 0.1% tuvo amiloidosis (2,3,4). La mayoría de las lesiones renales asociadas con este linfoma son de cambios mínimos y aquellas con cambios más avanzados se encuentran en pacientes con linfoma no Hodgkin, casos en los cuales hay una mayor incidencia de falla renal (5). La glomerulonefritis membranosa es la más comúnmente asociada a tumores sólidos, y la enfermedad de cambios mínimos a las malignidades hematológicas, en particular, como ya se dijo, con el linfoma de tipo Hodgkin y menos con otros linfomas o leucemias (4,6,7,8).

Figura N° 2  
BIOPSIA COLÓNICA



Nótese el intenso infiltrado linfoide que destruye las criptas, la muscular de la mucosa y la submucosa. Panorámica a 4x.

Dabas et al, en una revisión de las lesiones glomerulares en linfomas y leucemias, encontró enfermedad de cambios mínimos en 41 de 63 (65%) pacientes con linfoma de tipo Hodgkin complicados con síndrome nefrótico (3).

La presentación más común del compromiso glomerular por cáncer es como síndrome nefrótico. Ocurre antes de la aparición del cáncer en aproximadamente un 40% de los casos, al momento del diagnóstico en un 40% y después del mismo en un 20% (4,7,9). En vista de que en numerosos casos la neoplasia es diagnosticada o está presente clínicamente en el momento de la aparición del síndrome nefrótico, una evaluación completa para buscar neoplasia oculta de base no está indicada en la enfermedad de cambios mínimos, a menos que se encuentren síntomas o signos sugestivos de esta, tales como pérdida de peso inexplicable, fiebre, linfadenopatía, anemia o sangre oculta en materia fecal. La verdadera incidencia de la glomerulopatía asociada a cáncer es desconocida, pero es de anotar que muchos pacientes con enfermedades malignas tienen pequeñas anomalías urinarias (9). Estudios clínicos han revelado hematuria o pro-

teinuria en un número significativo de pacientes con tumores y un estudio de autopsias reveló depósitos inmunes glomerulares entre el 17 y el 30% de los pacientes con malignidad, aunque los cambios histológicos fueron menores (9).

Muchas veces es difícil establecer un vínculo causal entre la enfermedad maligna y la enfermedad glomerular. Esta relación, sin embargo, puede ser sugerida si una proteinuria en rango nefrótico se desarrolla seis meses antes o después del diagnóstico de malignidad (9).

Hay un fuerte paralelismo entre la proteinuria y la actividad de los linfomas. El tratamiento curativo del linfoma de tipo Hodgkin con quimioterapia, radioterapia o ambos, es seguido por remisión del síndrome nefrótico (4,5,8,9). La proteinuria tiende a reaparecer con las recaídas, lo cual sugiere una íntima relación entre el crecimiento del tumor y la enfermedad glomerular. La mayoría de los casos se caracteriza por ser dependiente de esteroides o resistente a los mismos (10). El manejo de la nefropatía asociada a malignidad se centra en cuatro puntos:

- Manejo sintomático del síndrome nefrótico con apropiada terapia diurética y dieta.
- Detallada investigación de cualquier anomalía secundaria a una adecuada terapia (hipocalcemia o hiponatremia).
- Evaluación de la extensión de la enfermedad maligna para determinar si la remoción del tumor puede ser llevada a cabo.
- Revisión regular de todos los medicamentos para evitar posible nefrotoxicidad.

El pronóstico del síndrome nefrótico asociado a malignidad es determinado más por la malignidad que por la glomerulopatía de base (9).

Un amplio conocimiento respecto a la patogénesis de la enfermedad renal en estos síndromes es difícil,

debido en parte a su escasez y a lo esporádico del reporte de estos casos. La patogénesis del síndrome paraneoplásico ha sido atribuida a la producción de antígenos relacionados con el cáncer, con el subsecuente daño de la membrana basal glomerular por el depósito de complejos inmunes (11). Otra hipótesis es que autoanticuerpos producidos en respuesta al cáncer, pueden tener una reacción cruzada y dañar la membrana basal glomerular. También se presume que el tumor secreta citoquinas que son tóxicas para las células epiteliales glomerulares (2,3,8,11). En algunos casos la patogénesis del síndrome paraneoplásico es por coagulación intravascular o por amiloidosis (9).

El linfoma de células B de bajo grado asociado al tejido linfoide de la mucosa o linfoma extranodal tipo MALT, constituye el 5% de todos los linfomas no Hodgkin y el 50% de todos los linfomas gástricos (12,13,14). El tracto gastrointestinal es el sitio predominante de los linfomas no Hodgkin extranodales. El estómago es el sitio más frecuentemente comprometido (12). Se puede presentar a cualquier edad y solo hay un ligero aumento de la incidencia en mujeres. Los pacientes se pueden presentar con síntomas de enfermedad ulcerosa péptica, dolor abdominal, síndrome sicca, o con una masa en el sitio comprometido (12). En la sangre periférica usualmente no se encuentran alteraciones; sin embargo, en una serie de 158 pacientes, se reportó compromiso de los ganglios linfáticos o de la médula ósea hasta en el 25% de los casos (15). Los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) son poco comunes. Este linfoma tiene una alta tasa de remisión y una alta sobrevida de hasta el 80% o más, a los 10 años (5,12).

El linfoma de células del manto es una neoplasia de linfocitos B, monomorfos, de tamaño pequeño a mediano, con núcleo irregular. Típicamente las células tumorales son CD5+ y CD23- y la gran mayoría expresan ciclina D1 (16). Este linfoma se

puede manifestar de una forma insidiosa o como un linfoma primario gastrointestinal agresivo (17). Una serie reportó que el linfoma del manto es responsable del 9% de los linfomas primarios gastrointestinales (18). Es más común en hombres, de edad media entre los 55 y los 64 años (17). El 70% de los pacientes al momento del diagnóstico son clasificados en estadio IV. En un tercio de los pacientes presentan síntomas B (17). Los sitios más frecuentemente comprometidos incluyen ganglios linfáticos, bazo (45-60%), anillo de Waldeyer, médula ósea (>60%), sangre (25-50%) y tracto gastrointestinal (17). En este último puede comprometer estómago (57%), duodeno (52%), yeyuno/ileo (87%) o colon (90%) (17,18). Se encontraron pólipos en el 90% (18). El compromiso del sistema nervioso central es raro (<5%) y es asociado con fase leucémica (19). El curso es moderadamente agresivo, con un tiempo de sobrevida de tres a cuatro años (17).

## SUMMARY

### A 75 YEARS OLD MAN WITH EDEMA AND INFERIOR GASTROINTESTINAL BLEEDING

THE CASE OF A 75 year old man is presented. He consulted because of generalized edema and the diagnosis of nephrotic syndrome was done. Histologic study of a renal biopsy reported a glomerulopathy of minimal changes. Treatment with steroids improved of proteinuria, but on reducing the doses, proteinuria returned. In a second hospitalization deep venous thrombosis and gastrointestinal bleeding were diagnosed. A cava vein filter was implanted, colonoscopy was performed and Polyposis Coli was found. A non Hodgkin lymphoma compatible with MANTLE CELL lymphoma (lymphomatous polyposis) vs MALT lymphoma was reported in the colonic biopsy.



## KEY WORDS

LOWER INTESTINAL TRACT BLEEDING

DEEP VENOUS THROMBOSIS

MALT LYMPHOMA

NEPHROTIC SYNDROME

Agradecimientos al Doctor Rodrigo Castaño, Cirujano gastroenterólogo, profesor de la sección de gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. A la Doctora Pilar Pérez, Patóloga, profesora del departamento de patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.

## REFERENCIAS

1. AHMED M, SOLANGI K, ABBI R, ADLER S. Nephrotic syndrome, renal failure, and renal malignancy: an unusual tumor-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 848-852.
2. BURTON DR. Renal disease associated with malignancy. In: UpToDate Ross BD (editor-in-chief). Wellesey MA, 2002.
3. DABBS DJ, STRIKER LM, MIGNON F, STRIKER G. Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 1986; 80: 63-70.
4. MAESAKA JK, MITTAL SK, FISHBANE S. Paraneoplastic Syndrome of the Kidney. *Semin Oncol* 1997; 24: 373-381.
5. RAULT R, HOLLEY JL, BANNER BF, EL-SHAHAWY M. Glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma: a report of two cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 84-89.
6. LEE JC, YAMAUCHI H, HOPPER J. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 64: 41-51.
7. BURSTEIN DM, KORBET SM, SCHWARTZ MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 5-10.
8. BURTON DR. Diagnosis and causes of minimal change disease. In: UpToDate Ross BD (editor-in-chief). Wellesey, MA, 2002.
9. DAVISON AM: Renal diseases associated with malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 16: 13-14 (suppl 6).
10. BARON F, HERMANNE JP, FASSOTTE MF, BEGUIN Y, FILLET G. Clinical case of the month. The association of Hodgkin's disease and nephrotic syndrome. *Rev Med Liege* 1998; 53: 651-653.
11. COSTANZA ME, PINN V, SCHWARTZ RS, NATHANSON L. Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1973; 289: 520-522.
12. HARRIS NL. Clinical and pathologic features of marginal zone lymphomas. In: UpToDate Ross BD (editor-in-chief). Wellesey MA, 2002.
13. RADASZKIEWICZ T, DRAGOSICS B, BAUER P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissues: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology*. 1992; 102: 1.628-1.638.
14. ARMITAGE JO, WEISENBURGER DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2.780-2.795.
15. THIEBLEMONT C, BERGER F, DUMONTET C, MOULLET I, BOUAFIA F, FELMAN P, SALLES G, COIFFIER B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000; 95: 802-806.



# Tendencias mundiales en educación médica

JAVIER ANTONIO GUTIÉRREZ RODAS, RICARDO POSADA SALDARRIAGA

## RESUMEN

**E**STE ARTÍCULO PRESENTA DE MANERA GENERAL ALGUNAS REFLEXIONES hechas por educadores médicos en el mundo, con el objetivo de dejar al lector elementos para la reflexión y para la proposición de nuevas estrategias educativas en su quehacer docente. Se presentan las que a nuestro juicio pueden ser consideradas tendencias para la educación de los médicos, tanto en nuestro país como en otras regiones del mundo. Las tendencias propuestas son: globalización, interdisciplinariedad, fortalecimiento de algunas áreas dentro del currículo de medicina, tales como: Ciencias Básicas, Investigación, Salud Pública y la formación Socio Humanística. Adicionalmente se presentan algunas metodologías de enseñanza que han demostrado complementar de manera pertinente la tradicional clase magistral, el laboratorio y la rotación clínica. Entre estas metodologías se mencionan: la simulación, el uso de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC), la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) y el Aprendizaje Basado en la Solución de Problemas. Para poder afrontar los nuevos retos planteados en la educación médica en el mundo y mantener altos estándares de calidad, es importante que las facultades de medicina acepten los cambios acelerados que se están dando en la actualidad. Es necesario innovar en metodologías de enseñanza que fomenten el autoaprendizaje y la participación activa del estudiante en el proceso de aprendizaje, implementar las nuevas tecnologías de la información, fortalecer la interrelación entre las ciencias básicas y las clínicas, fomentar la formación socio-humanística y en salud pública, crear líneas de investigación en las que los estudiantes participen activamente y promover una flexibilidad curricular bien entendida que permita a nuestros estudiantes profundizar en áreas del conocimiento de su interés.

.....  
DOCTOR JAVIER ANTONIO GUTIÉRREZ RODAS, Jefe de la División de Educación Médica. Facultad de Medicina. CES. Especialista en Educación Médica; DOCTOR RICARDO POSADA SALDARRIAGA Jefe de la División de Postgrados Clínicos. Facultad de Medicina. CES. Neumólogo Pediatra.

## PALABRAS CLAVE

EDUCACIÓN MÉDICA

TENDENCIAS

## INTRODUCCIÓN

COMO RESPUESTA a las cambiantes condiciones sociales, económicas, políticas, culturales y tecnológicas del mundo moderno, la educación médica ha tenido que adaptarse rápidamente para satisfacer las necesidades de la sociedad. Es así como la enseñanza magistral clásica del aula de clase y el abordaje directo del paciente en la práctica clínica, se ven hoy complementados con nuevas formas de enseñanza, como las herramientas basadas en el uso de la informática, la utilización de simuladores para la adquisición de habilidades prácticas y la implementación de metodologías centradas en el estudiante que propicien su capacidad de autoformación.

En el presente documento se analizan los diversos factores relacionados con los cambios más importantes dados en la educación médica durante los últimos años en el mundo.

La información presentada se obtuvo de organismos que rigen los destinos de la educación médica a nivel mundial. Se consultaron principalmente las siguientes fuentes:

- Federación Mundial de Educación Médica (WFME) - <http://www.sund.ku.dk/wfme/>
- Asociación Médica Mundial (AMM) - <http://www.wma.net/e/>
- Organización Mundial de la Salud (OMS) - <http://www.who.int/en/>
- Conferencia Mundial de Educación Médica - <http://www.wfme.org/>

## TENDENCIAS MUNDIALES EN EDUCACIÓN MÉDICA

### Globalización

EN LA ACTUALIDAD se busca que los programas de medicina en el mundo, implementen un contenido curricular básico común, que garantice la formación de un médico de calidad cuyo conocimiento trascienda las fronteras. La Federación Mundial de Educación Médica propone el cumplimiento de estándares mínimos de calidad con los cuales podría certificarse, en un futuro próximo, la calidad y pertinencia de los programas que demuestren su cumplimiento. En lo referente a la formación médica, valdría la pena realizar esfuerzos en pro de que nuestros estudiantes pudiesen acceder a intercambios o pasantías en otros países, logrando no solo reconocimiento para nuestros estudiantes y egresados en importantes Universidades y Hospitales del mundo, sino brindándoles además la oportunidad de conocer otras formas de atención médica presentes en otras regiones o países. De todo lo anterior, se desprende la importancia que para la formación del médico, tiene el dominio de una segunda lengua. Por ejemplo: el primer requisito solicitado a un estudiante para el acceso a un programa de intercambio en Norteamérica e incluso en algunos países europeos, es la certificación del dominio del inglés.

### Interdisciplinariedad:

EL LOGRO DE LOS OBJETIVOS de cualquier profesional en el mundo depende en gran parte de su capacidad para interactuar con otros profesionales que desde diversos puntos de vista aporten soluciones a un mismo problema. El trabajo en equipo realizado por el médico para lograr mejorar las condiciones de salud de su paciente o de una comunidad, se fortalece desde la enseñanza de pregrado a través de la realización de actividades académicas

donde participan estudiantes y docentes de diferentes disciplinas.

Desde etapas tempranas de la formación médica, deben incluirse en el currículo estrategias metodológicas que propicien el trabajo colaborativo de los estudiantes, no solo entre ellos mismos sino con estudiantes y profesores de otras áreas e, incluso, con personas pertenecientes a comunidades donde deba realizarse alguna acción en salud. Este tipo de trabajo permite no solo mejorar el aprendizaje de aspectos científicos relacionados con la disciplina médica, sino que motiva comportamientos y conductas necesarias en el futuro ejercicio profesional, tales como el liderazgo, la capacidad de comunicación efectiva y el razonamiento crítico y analítico.

### **Fortalecimiento de la investigación:**

EN TODO EL MUNDO la promoción de la investigación en los programas de medicina se ha logrado por medio del desarrollo y consolidación de líneas de investigación, en las que participan tanto estudiantes como docentes; estas líneas están construidas alrededor de temáticas relacionadas directamente con las asignaturas definidas en el plan de estudios. Su implementación ha permitido que los profesionales médicos obtengan la habilidad para la producción de nuevo conocimiento, la capacidad de realizar procesos cognitivos superiores como el análisis, la síntesis y la formulación de cuestionamientos e hipótesis (pensamiento crítico).

En este sentido, adquieren importancia algunos aspectos que se consideran vitales dentro de la formación del médico: el manejo de la información, la medicina basada en la evidencia, la epidemiología y las bases metodológicas para la realización de proyectos de investigación. Todos estos aspectos conforman un hilo conductor que permite articular el conocimiento adquirido secuencialmente con lo aprendido en la práctica clínica, dejando expedita al estudiante la oportunidad para la realización de

un proyecto de investigación que demuestre las habilidades adquiridas hacia el final de su carrera.

### **Fortalecimiento de las Ciencias Básicas Biomédicas:**

LOS AVANCES EN BIOLOGÍA MOLECULAR, genética y fisiopatología, constituyen desde hace algunos años el eje de la enseñanza de las ciencias básicas en medicina. Áreas cuyo desarrollo y avance en el mundo comienzan a romper paradigmas acerca del origen de la enfermedad, los factores que influyen en su aparición, las herramientas diagnósticas y las medidas terapéuticas.

El fortalecimiento de estas áreas en los programas de medicina ha logrado que desaparezcan las barreras que tradicionalmente han segmentado el conocimiento médico, logrando uno de los objetivos más anhelados por educadores médicos en el mundo: la integración de las ciencias básicas con las clínicas.

Esta integración se está logrando cada vez con mayor fuerza, debido a que el clínico (docente) ha hecho más conciente la necesidad de partir de las bases biológicas y fisiológicas de la enfermedad para explicar al estudiante con claridad el origen y comportamiento de los diferentes síndromes clínicos. De igual forma han comprendido los docentes de ciencias básicas, que el aprendizaje en los estudiantes es más significativo en la medida que se demuestre la utilidad clínica de los conceptos presentados por cada área específica.

### **Fortalecimiento de la Salud Pública:**

ADEMÁS DE LA FORMACIÓN en las ciencias básicas y clínicas y de una adecuada formación en investigación, los programas de pregrado en el mundo deben incorporar en el currículo los conceptos de salud pública, que garanticen el desenvolvimiento adecuado del egresado en el plano social, político

y económico y que le permitan desarrollar su liderazgo en la sociedad.

La promoción de la salud y la prevención de la enfermedad deben constituir el hilo conductor de la formación del médico en el área de la salud pública. Los programas de medicina deben hacer conciente esta realidad y estructurar el área de la salud pública de manera transversal; se brindaría así al estudiante la oportunidad de adquirir el conocimiento conveniente, desde una visión general del hombre como ser social hasta aspectos puntuales de los sistemas de salud en el mundo, pasando por áreas tan importantes como la salud ambiental, ocupacional, familiar y la administración de servicios de salud.

De igual forma como hablamos de integración básico - clínica, debiésemos hablar de integración bio - psico - social. Las áreas que conformar el eje de la salud pública en un programa de medicina no deben ir desarticuladas de la práctica clínica. El estudiante debe recibir un mensaje claro en el que la discusión acerca de la prevención, la promoción, la educación y la vigilancia epidemiológica, entre otras funciones de la salud pública, sean actividades a realizar en su diaria labor con los pacientes y no actividades de personal sanitario dedicado a labores administrativas. En este sentido son importantes los esfuerzos realizados por las facultades de medicina en nuestra región, ya que se está buscando un mayor impacto del profesional médico en espacios comunitarios mediante un fortalecimiento de la enseñanza de la salud pública en los diferentes currículos.

### **Formación Socio Humanística:**

EL MÉDICO IDÓNEO para la sociedad en que vivimos, debe alcanzar durante el período de formación, una conciencia clara de la influencia que sobre el saber y la práctica médica, y sobre los propios conceptos de medicina, salud y enfermedad ejercen

diversas variables de índole histórico, cultural y social.

Lo anterior es evidenciado en forma magistral por el Profesor Vicente Pedraza Muriel, de la facultad de medicina de la Universidad de Granada (España):

“Es indispensable que los estudiantes aprendan los principios, los valores, la filosofía que impregnan el modo particular del ejercicio de su profesión en una sociedad y época histórica determinadas. Este tipo de formación, no simplemente científica, técnica o clínica sino de base cultural, genuinamente universitaria, debe ser a nuestro juicio preservada a toda costa, no solo porque vincula a los médicos a las corrientes del pensamiento dominantes en su tiempo sino porque confiere a su formación un fondo de idealismo que, bien comprendido, puede llevar a los estudiantes y futuros médicos a combatir las plagas del mercantilismo, el relativismo ético y la decadencia moral que afectan a nuestra sociedad”.

Esta visión de la formación humanística, plantea la necesidad de abrir y propiciar espacios dentro del currículo que fortalezcan en el estudiante de medicina el trato respetuoso a sus pacientes, la responsabilidad frente al trabajo y el liderazgo que debe ejercer en la sociedad. El profesional médico debe continuar siendo un modelo de vida para la sociedad, que jalone y propicie conductas responsables, bondadosas y justas.

### **Flexibilidad Curricular:**

LA EXPLOSIÓN DEL CONOCIMIENTO y la información en medicina, hacen que los períodos de educación formal como el pregrado, sean insuficientes para abarcar en su totalidad todos los factores relacionados con los procesos de salud y enfermedad.

Este hecho ha obligado a educadores médicos en el mundo a replantear estrategias curriculares que

garanticen la obtención en sus estudiantes de habilidades de autoformación que les permitan en su ejercicio profesional, hacer uso óptimo de la información disponible y acceder a ella de manera oportuna.

Para lograr lo anterior, es importante generar dentro del currículo los espacios para que el estudiante profundice aquellas áreas de su interés, a través de rotaciones clínicas electivas, asignaturas opcionales, realización de intercambios y participación en proyectos de investigación dentro de líneas conformadas por docentes y estudiantes. Es pues un factor decisivo en la calidad de un egresado médico que este haya tenido la posibilidad de acceder a un programa flexible.

La flexibilidad de los currículos de medicina, tan mencionada en los últimos años por los educadores médicos, debe ser el resultado de una preparación tanto de estudiantes como de profesores, en donde pedagógicamente ambos asumen la práctica del autoaprendizaje con responsabilidad y pertinencia. Lo anterior no quiere decir que es el estudiante quien libremente decide que elegir para su formación; la flexibilidad curricular bien entendida, debe ser parte del currículo, debe poseer objetivos claros y espacios bien definidos, pues de lo contrario no se estaría logrando el objetivo que como educadores tenemos de guiar y orientar el aprendizaje.

### **Metodologías de la enseñanza:**

**LAS TENDENCIAS MUNDIALES** en educación médica mencionadas anteriormente, exigen a las facultades de medicina, cambiar las formas de enseñanza que tradicionalmente se habían empleado. De esta forma las facultades deben garantizar los recursos educativos suficientes para el desarrollo eficaz del currículo y para el bienestar del docente y el estudiante. La disponibilidad de recursos metodológicos modernos debe convertirse en prioridad, para faci-

litar el aprendizaje con la aplicación de las nuevas tecnologías de la información y la comunicación.

Entre los recursos metodológicos que han incurrido en la enseñanza de la medicina, cabe mencionar los siguientes, por su actualidad e impacto en los procesos de enseñanza-aprendizaje:

- Recursos bibliográficos (Bases electrónicas de datos): el avanzado desarrollo de la informática ha puesto a disposición de la educación nuevos recursos para la presentación de la información. La importancia de adecuados recursos bibliográficos en las facultades de medicina se hace evidente con la acertada expresión del Dr. Hernán Vélez Atehortúa<sup>1</sup>: "La Universidad es una biblioteca con dependencias", pues la información es la base del conocimiento.

Se está dando una transformación en la forma como accedemos y tomamos la información que ha llevado a realizar modificaciones sustanciales en los currículos de medicina, ofreciendo la posibilidad de acceder a información a través de las bases electrónicas de datos. Permitir este acceso a docentes y estudiantes, es responsabilidad de las facultades de medicina y debe complementarse con la enseñanza del manejo de dicha información tanto desde el punto de vista técnico como científico.

- Simulación: debemos enfatizar desde un principio que el uso de simuladores en la educación médica, no pretende reemplazar el contacto del estudiante con el paciente sino prepararlo adecuadamente para el encuentro con la realidad, dándole mayor seguridad y habilidad en la realización de procedimientos clínicos en sus pacientes.

Un simulador no es otra cosa que un medio para recrear y reproducir un fenómeno que se pre-

<sup>1</sup> Ex Rector del CES y de La Salle.

tende explicar al estudiante. De esta manera tiene la oportunidad de interactuar creativamente con un modelo simulado, exponerse a una situación clínica real y construir desde esta interactividad el conocimiento y el desarrollo de unas adecuadas habilidades y destrezas. Los modelos de simulación presuponen el concepto del aprendizaje por descubrimiento (teoría constructivista del aprendizaje), y no por instrucción programada, creando la oportunidad de «solucionar problemas» en un ambiente de motivación e interés por parte del estudiante.

Recientemente un informe elaborado por el Instituto de Medicina de EEUU decía que «La Sanidad tiene una década o más de retraso en la atención a la seguridad básica, sobre otras industrias de alto riesgo.», y proponía el uso de simuladores de pacientes como herramienta para la formación médica.

Entre los beneficios de la Simulación Médica se encuentran:

- Entrenamiento en situaciones difíciles y/o infrecuentes.
- Trabajar en un entorno en que los errores están permitidos y se puede aprender de ellos.
- Situaciones idénticas pueden repetirse cuantas veces sea necesario y con bajo costo.
- Se puede fomentar el trabajo en equipo y el desarrollo del liderazgo.
- No se presentan daños en el paciente ni complicaciones derivadas de la inexperiencia.

Consecuentes con el desarrollo de estas tecnologías y su aplicación en el mundo dentro de la formación médica, el CES ha liderado en el país la utilización e implementación de los simuladores en la educación médica a través de la creación y consolidación del CEMPAS (Centro de entrenamiento médico y paramédico asistido con simu-

ladores), el cual ha alcanzado un alto reconocimiento a nivel regional y nacional, no solo por su aporte en la formación de pregrado y postgrado, sino por los programas dirigidos al personal de la salud, que han demostrado alto impacto en la atención de los pacientes. Otras facultades del país se encuentran realizando proyectos para la implementación de esta metodología de enseñanza.

- Informática y Multimedia: de igual manera como la información se presenta en formatos diferentes a los tradicionales (el libro y la revista), los métodos de enseñanza se basan en la actualidad, en gran parte, en plataformas de base tecnológica como la Internet, las herramientas de comunicación como el correo electrónico, los foros y el chat (salas virtuales de discusión) y la utilización de la página Web como canal de comunicación entre docentes y estudiantes.

La implementación de estas herramientas metodológicas ha sido difundida mundialmente lo que ha permitido estrechar las brechas en el avance científico entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo.

El avance notable que se ha dado en este sentido en las facultades de medicina en el mundo, ha obedecido a los grandes beneficios que este tipo de metodología brinda al estudiante para obtener un aprendizaje más significativo. Su aula de clase puede virtualmente ser llevada a su casa, con la asesoría de docentes sin limitación en horarios o espacios físicos. La información detallada de sus actividades académicas (horario, listados de clase, cuadros de turnos y rotación, avisos importantes, calificaciones, etc.) puede ser consultada desde cualquier lugar con solo consultar su página Web.

La utilización de libros electrónicos (Multimedia), desarrollados por los docentes, permiten al estudiante interactuar con el conocimiento

construyendo sus propios esquemas y recorriendo la información con libertad, sin la necesidad de seguir la linealidad de un texto impreso. Esta herramienta metodológica, permite ilustrar al estudiante el mismo concepto con recursos variados que potencian su capacidad de aprendizaje. Es así como la explicación en texto de un concepto determinado puede ser visualizada en una imagen o en un video mientras se utilizan ayudas auditivas o animaciones interactivas que fortalecen los procesos cognitivos de aprendizaje.

El desarrollo de estas metodologías y el éxito que se ha obtenido con su implementación en otras latitudes, ha motivado su aplicación en la educación en algunas facultades de medicina del país. Se ha ido construyendo una cultura en el estudiante y en el docente que facilita la utilización de la Internet como medio de comunicación, cada estudiante tiene acceso a su página Web, donde encuentra todo lo relacionado con su semestre, las clases de sus docentes y los documentos recomendados por ellos.

- Aprendizaje basado en la solución de problemas: otro reto que se presenta es el de cambiar el método fundamental de la educación, con el cual hemos enseñado tradicionalmente a nuestros estudiantes. La enseñanza pasiva por medio de clases magistrales tradicionales, ya no es una manera muy efectiva para aprender, dada la gran cantidad de información que surge día a día. Los estudiantes aprenden mejor en grupos pequeños, donde se les estimula a ser participantes activos en ejercicios para resolver problemas. De hecho, muchas de las escuelas de medicina en el mundo enseñan ciencias básicas en grupos pequeños, casi exclusivamente usando el método de resolución de problemas, empezando con un caso clínico y después preguntando a los estudiantes para tratar de entender y resolver el problema en todos sus aspectos.

El principio más importante es que los estudiantes puedan aprender ciencias básicas en el contexto de un problema clínico, a través de la interacción de grupos pequeños con profesores de diferentes áreas y con otros estudiantes.

Aunque la implementación de este tipo de metodología centrada en el estudiante es una tarea difícil debido al número de estudiantes que ingresan a nuestras facultades y a los esquemas rígidos de algunos docentes, las facultades de medicina deben promover la utilización de estrategias metodológicas que permitan desde el abordaje de un problema y con la participación activa del estudiante, lograr el aprendizaje deseado. Es así como en nuestro medio, se observan ya experiencias exitosas de docentes que han incluido en sus cátedras la realización de talleres, discusión de casos y semilleros de investigación que propician esta necesaria forma de concebir el proceso educativo.

- Medicina Basada en la Evidencia (MBE): una de las más importantes recomendaciones hechas por la Federación Mundial de Educación Médica (WFME), en el documento de Copenhague (octubre de 1999) es: "Enseñar los principios de la medicina científica y la medicina basada en la evidencia, así como el pensamiento analítico y crítico durante todo el currículo de medicina".
- La medicina basada en la evidencia (MBE) es la manera de abordar los problemas clínicos utilizando para su solución los resultados originados en la investigación científica. En la práctica, es utilizar de una manera juiciosa la mejor evidencia científica disponible para el manejo de los pacientes.

La necesidad de utilizar la mejor evidencia como soporte para las decisiones clínicas, está dada por el avance acelerado del conocimiento médico. Lo que hace un mes era válido para el tratamiento de una enfermedad determinada,



hoy puede estar completamente revaluado. El médico por lo tanto, debe ser capaz de interpretar correctamente la información, determinar si un ensayo clínico tiene sesgos o si una revisión sistemática es buena o mala.

La práctica de la MBE obliga entonces al estudiante o al profesional médico a tener un dominio sobre las tecnologías de la información, y a conocer las formas para el análisis de la información médica disponible en estos medios. La habilidad de evaluar críticamente la literatura, tiene su asidero en el método epidemiológico empleado en la práctica clínica, de allí la importancia para la formación de un médico en esta área del conocimiento. Debemos enseñar un método de aprendizaje que le permita al estudiante abordarlo en forma individual. "Enseñar a aprender".

La MBE constituye la piedra angular para la formación investigativa y para el logro de una actitud crítica del estudiante frente a los problemas de salud y la obtención de habilidades que le permitan hacer un uso adecuado de la información médica. Sin embargo, no deben escatimarse esfuerzos en la formación de los docentes en esta área, pues se ha observado con preocupación como éstos se han quedado atrás con respecto a los estudiantes, en aquellas facultades donde se ha abordado con fuerza esta área dentro del currículo.

## CONCLUSIÓN

Nuestra invitación para los educadores médicos es a considerar con objetividad como estas tendencias presentes en la educación médica mundial, pueden en el corto plazo, llevarnos a tener programas de medicina más acordes con la situación que vive el mundo.

Los egresados de nuestros programas de medicina deben tener la capacidad de desempeñarse tanto en lo local, como en lo regional e internacional, haciendo uso de nuevas herramientas tecnológicas que han modificado la forma como adquirimos, procesamos y generamos el conocimiento.

## SUMMARY

THIS ARTICLE presents a general view of some considerations made by medical educators in the world, with the objective to leave to the reader elements for the reflection and the possibility of propose new educative strategies. It has the purpose of sugesting new Educative strategies for medical education in our country as in other regions of the world. The propose tendencies are: Globalization multidisciplinary activities and fortification of some areas within the curriculum of medicina, such as: Basic sciences, Investigation, Public Health and the Humanistic formation. Additionally, some methodologies of education have appeared that have demonstrated to be complement of traditional classroom activities, laboratory and clinical rotations. Some of these methodologies are mentioned: simulation, use of technologies of information and communication (TIC), Evidence Based Medicine (EBM) and Based Problem Learning.

To confront the new challenges raised worldwide in the medical education and to maintain high quality standards, it is necessary that faculties of medicine understand the accelerated changes that are presently occurring. It is necessary to innovate in educational methodologies that foment the self-learning and active participation in learning process, implement the new information technologies, fortify the interrelation between basic and clinics sciences, thus fomenting partner-humanistic formation and public health aspects, creating research lines in which the students may participate

actively to promote a flexible curriculum which allows our students to strengthen knowledge areas of their interest.

## KEY WORDS

MEDICAL EDUCATION

TENDENCIES

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Federation of Medical Education. Evidence Based Medicine in the medical curriculum a guideline. Denmark, 2003. [Último acceso abril de 2004]. Disponible en: [http://www.sund.ku.dk/wfme/Activities/EBM%20pre-%20and%20postgraduate%208.%20udg\\_171203.pdf](http://www.sund.ku.dk/wfme/Activities/EBM%20pre-%20and%20postgraduate%208.%20udg_171203.pdf)

2. WARD J, GORDON J, FIELD M, LEHMANN H. Communication and information technology in medical education. *Lancet*. 2001; 357: 792-796.
3. World Federation of Medical Education. Basic Medical Education. WFME Global Standards for Quality Improvement. Denmark, 2003. [Último acceso abril de 2004] Disponible en: <http://www.sund.ku.dk/wfme/Activities/Translations%20of%20Standard%20Documents/WFME%20Standard.pdf>
4. BYRNE N, ROZENTAL M. Tendencias actuales de la educación médica y propuesta de orientación para la educación médica en América latina. *Educación Médica y Salud*. 1994; 28 (1).
5. SCHWARZ M, WOJTCZAK A. Global minimum essential requirements: a road towards competence-oriented medical education. Institute for International Medical Education. [Último acceso abril de 2004]. Disponible en: <http://www.iime.org/documents/sv.htm>



# Manuel Uribe Ángel médico visionario

“Hay en él algo de Hugo, bastante de Franklin,  
mucho de San Vicente de Paúl” Luis Eduardo Villegas

TIBERIO ÁLVAREZ ECHEVERRI M.D

---

## INTRODUCCIÓN

**N**ACIÓ EN ENVIGADO el 4 de septiembre de 1822. Cuando joven fue ayudante de Nicolás de Villa Tirado “perito en el arte de curar” pero sin estudios académicos. En 1836 estudió la carrera literaria en el Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, donde cursó con provecho latinidad y lo que por aquellos tiempos se apellidaba filosofía. En 1844 recibió el título de doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Central de la República. En los años 1846 y 1847, estuvo en Ecuador y recibió de la Universidad Ecuatoriana de Quito, el honorífico título de Doctor en Medicina y Cirugía. Entre 1849 y 1853 estuvo en Estados Unidos y sobre todo en París, donde se especializa. A esta ciudad regresará en varias ocasiones. Años más tarde estaría en Méjico y las Antillas. Estando en New York, en 1875, según recuerda el historiador Roberto Luis Jaramillo fue tildado de “Sabio Uribe Ángel”; según dice en una de sus cartas, una noche en que la colonia española celebraba una fiesta literaria en conmemoración de la muerte de Cervantes, leyó un discurso y este fue tan bien recibido que le mereció precisamente el sobrenombre de Sabio.

Cuando regresa en 1853, se establece en Medellín e inicia uno de los periplos más importantes que personaje alguno haya realizado en Antioquia. Según recuerdan sus biógrafos y se deduce de sus escritos, Uribe Ángel fue médico y cirujano, botánico, orador, presentador de libros, escritor de relatos de viajes, investigaciones médicas, cuadros de costumbres, cuentos, novelas, cartas, biografías, historias,

---

DOCTOR TIBERIO ÁLVAREZ ECHEVERRI, Anestesiólogo y Tanatólogo, Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

reflexiones filosóficas y relaciones geográficas; crítico de arte, fundador de museos y academias, asesor de gobernantes, profesor, empresario, periodista y político. Siempre se preocupó por enseñar y mostrar el camino a seguir. Fue asesor en la fundación de la Universidad de Antioquia y de su Escuela de Medicina y uno de sus primeros profesores. También participó en la dirección del Hospital San Juan de Dios y más tarde, en la fundación de la Academia de Medicina de Medellín, de la Academia Antioqueña de Historia, del Museo de Zea, del Manicomio de Bermejil y uno de los principales animadores de la construcción del Ferrocarril de Antioquia.

## EL ESCRITOR

COMO RECUERDAN Dora Helena Tamayo y Hernán Botero, “nos encontramos con un médico que escribe, y de los que más bien lo han hecho... a poco que se avance en el estudio de su vida, de su obra, nos encontramos con el historiador, con el etnógrafo, con el geógrafo, con el botánico, con el biógrafo, con el narrador y con el crítico literario”. Escribió ensayos sobre la Etnología Antioqueña, Álvaro de Oyón y Francisco Pizarro; escribió además la novela Pedro Serrano, pero sobre todo, son importantes sus obras: La Medicina en Antioquia, trabajo dedicado por el autor a la Sociedad de Medicina y Ciencias Naturales de Bogotá en febrero de 1881 y Geografía General y Compendio Histórico del Estado de Antioquia en Colombia, publicado en la imprenta de Víctor Goupy y Jourdan, en 1885. Otros escritos suyos, según el doctor Francisco A. Uribe, son: Fiebre de cáncer y sus variedades, Auxilios que deben darse a los ahogados, Historia y propagación de la lepra, Contagio de la lepra, Diagnóstico diferencial entre el Mal de San Antón y la Lepra Griega, Etiología de la lepra griega, Patogenia de la Elefantiasis, Curación de la mordedura de serpientes, La medicina en la zona tórrida y Acción erosiva de las aguas; estudios

biográficos y necrológicos de varios médicos y por último Recuerdo de un viaje de Medellín a Bogotá, donde escribió que “un viaje no es otra cosa que un catecismo, un libro de escuela, una obra académica en forma de preguntas y respuestas”.

Sus relatos literarios se relacionan con la desmitificación histórica como “El teniente Romero, Me la conoció el Nariño, Un gorro de dormir a cambio de un obispado, Un episodio colombiano, Bolívar poeta, otros textos de su propia invención, como: Los dos hermanos, Don Juan del Campo, Hospitalidad antioqueña, Come-candela, La llorona; también, la aproximación a personajes históricos con aspectos costumbristas, como El gallo. Estos escritos hacen parte de la compilación que hicieron Dora Helena Tamayo y Hernán Botero, publicada por la Editorial de la Universidad de Antioquia (mayo 2000). Estos relatos “se refieren básicamente a los ideales del hombre antioqueño de la segunda mitad del siglo XIX: el valor del trabajo, el sentido de la colonización, la paz social, la riqueza, la religión y aún imágenes de ensoñación utópica, como elementos esenciales de la cultura...la trascendencia de los temas, el tratamiento feliz a que los somete, junto con su asombrosa competencia descriptiva –sin hablar del estilo–, garantizan al lector una satisfacción estética de orden muy elevado”.

La Mayoría de sus artículos médicos los publicó en Anales de la Academia de Medicina de Medellín fundada en 1887 aún activa. Allí describe enfermedades, operaciones, críticas, terapias y lecciones, entre ellas las referidas al tratamiento de la morfinomanía en un médico de apellido Restrepo que después murió en París y otra lección todavía vigente para los médicos que luchan por salvar la vida de los neonatos en peligro, donde muestra sus dotes de científico pero también de escritor con rasgos líricos, sobre la manera de reanimar a un recién nacido. Dice que en un día de 1881, después de practicar inútilmente varias insu-

flaciones de aire por medio de una sonda, colocó al niño en un baño de agua tibia donde continuó las maniobras de respiración artificial según los preceptos básicos, con la ayuda de un colega "Así comprimíamos alternativamente los arcos costales, el esternón, el epigastrio y continuábamos con las insuflaciones de aire, unas veces por medio de la sonda y otras por la aplicación de nuestra boca a la boca del niño, siendo de notarse que el empuje que dábamos a nuestro aliento, nos devolvía el aire, cuando comprimíamos el pecho..."

## EL PROFESOR

EN EL MES DE JULIO DE 1871 el doctor Pedro Justo Berrío, Presidente del Estado Soberano de Antioquia, autorizado por la ley 198 del 14 de octubre, expedida por la legislatura del mismo año, dictó el decreto del 14 de diciembre por el cual se establece la Universidad de Antioquia en el edificio que servía de Colegio del Estado, con sus Escuelas de Literatura y Filosofía, Ingeniería, Ciencias Naturales, Medicina y Jurisprudencia. En la Escuela de Medicina, los cursos se iniciaron en 1872 con 17 estudiantes repartidos en las cátedras de anatomía, física, fisiología y patología. Los primeros profesores fueron los doctores Paulino Flórez Arteaga de química orgánica; Pedro Herrán de química mineral; Andrés Posada Arango de botánica; Julián Escobar Fernández de anatomía descriptiva e histología; Fabricio Uribe de patología interna; Aureliano Posada de fisiología y patología general; Julio Restrepo Arango de farmacia; Manuel Uribe Ángel de anatomía topográfica, clínica terapéutica y materia médica y Justiniano Montoya Ochoa y José Ignacio Quevedo Amaya de otras materias.

Además de jurado calificador y profesor, Uribe Ángel siempre dio el tono para que los estudios y las hechuras de la medicina antioqueña siguieran adelante no obstante las vicisitudes.

## EL MÉDICO DE LAS FOTOGRAFÍAS

EN 1875, con motivo de la celebración del segundo centenario de la ciudad de Medellín, Alejandro Barrientos, Presidente del Concejo, invitó a las agremiaciones que habían tomado parte, a entregar sus respectivas banderas e insignias para que fuesen conservadas hasta la época del centenario venidero, junto con la descripción de la fiesta, los retratos de los principales funcionarios y algunos objetos simbólicos de entonces. Entre los organizadores principales figuró el doctor Manuel Uribe Ángel, el representante médico por excelencia, cuya fotografía fue guardada con las de otros hombres influyentes, con fotos del Medellín de la época. El fotógrafo oficial, según el sello distintivo, fue Pastor Restrepo. La fotografía muestra de frente a Uribe Ángel, con la mirada dirigida a la derecha, con el cabello y la barba blancos, saco cruzado de grandes solapas, camisa blanca de cuello duro y corbata negra de rayas blancas. Al pie de la foto figura la firma del maestro (fotografiado de la carátula).

Quizá el registro fotográfico más completo del maestro lo logró Melitón Rodríguez. El más famoso es aquel donde aparece sentado, recostado tenuemente sobre una mesa redonda donde hay un libro abierto. En sus manos tiene los anteojos. Este retrato de Manuel Uribe Ángel de 1897, "es una presencia palpable: la designación de un nudo: aquél de la estirpe de un pueblo todavía enraizado" (Alberto Aguirre). Otra foto, tomada posiblemente el mismo día que la anterior lo muestra de frente, con la misma chaqueta, en el mismo sillón, la barba blanca, con bastón y con cachucha parecida a la de los ferroviarios franceses.

Uno de sus contemporáneos, Luis Eduardo Villegas, describe "fotográficamente" al Maestro: "Estatura regular; tez blanca arrebolada por la sangre bajo el imperio de la más ligera excitación espiritual;

cabellos rubios en la primera parte de la vida y completamente canos a los sesenta años; rostro de forma caucásica; frente amplia y ligeramente corba en el extremo superior; ojos garzos, desteñidos, que penetraban los objetos, anunciando al investigador por naturaleza y por hábito; nariz afilada; boca mediana y de labios delgados; barba algo saliente y de contorno suave; pecho angosto; remos cortos; manos y pies pequeños; poquísima grasa y músculos no abultados, pero si muy potentes; he aquí a brochazos, lo físico del doctor Manuel Uribe Ángel. Cuando le conocimos, en 1877, le dañaba algo cierta giba, poco desenvuelta, pero suficiente para atenuar un tanto la muy estética impresión del conjunto...". En relación con su forma de escribir recuerda Villegas, que "Dejaba empezado un cuento, para escribir un capítulo de geografía. Cortaba el capítulo de geografía para darse a una disquisición histórica. Truncaba la disquisición histórica, para extender una receta. Extendía la receta, y tornaba a escribir el cuento".

Sin duda que tenía buena presencia el Maestro. Según González Ochoa, "En Colombia no hay mujeres ni hombres; son muñecos babosos. ¿Dónde hay gente buena moza como el doctor Manuel Uribe Ángel, don Cástor Ochoa, Tomás Quevedo? La tal democracia acabó con el suramericano, pues hizo mezclar al acaso las múltiples razas (Revista Antioquia, diciembre, 1936). Y agregaba que además tenía ancha presencia propia del hombre a quien la verdad viene a él: "Al que tiene le será dado". Por eso dicen que hay "hombres ayudados". Algo de ancha presencia tuvieron aquí en Medellín, el doctor Uribe Ángel, los padres Quirós y Muñoz, jesuitas" (Revista de Antioquia, noviembre, 1939).

---

## LA RECETA PARA COLOMBIA

EN 1881, Alberto Urdaneta, editor del Periódico Ilustrado de Bogotá le pidió a Uribe Ángel un comentario al libro que pensaba editar. La respuesta

del 16 de febrero, acompañada de un grabado de su figura fue la siguiente:

"Mi querido Alberto:

Para adorno del bello libro que con genio de eminente artista está usted formando, tiene necesidad de que: los poetas le den brillantes versos: Ya los tiene; los pensadores lindos discursos: Ahí están; los filósofos máximas profundas: También las tiene. Un médico podrá apenas darle consejos de salud. Yo intento dárselos, no para la suya, a Dios gracias, me parece lujosa y opulenta, sino para Colombia atacada de grandes enfermedades y amenazada por otras peores.

Recibe: Caridad ampliamente practicada para evitar el consumismo que la invade, tolerancia para conseguir la paz, benevolencia para arreglar sus pasiones delirantes, unción contra la anarquía (remedio del Libertador), instrucción para procurarse hombres, educación para formar pueblo, trabajo para enriquecerse y ... libertad racional para ser inmensamente grande.

Si no se aplican estos medicamentos, puede usted desde ahora vestir luto para asistir a sus funerales. Su cordial amigo per vitam aeternam.

M. Uribe Ángel

Bogotá 16 de febrero de 1881.

---

## LAS TEORÍAS DE PASTEUR EN ANTIOQUIA

COMO SE DIJO, URIBE ÁNGEL fue uno de los fundadores de la Academia de Medicina de Medellín, en 1887, y su primer presidente. Se debatían y aceptaban entonces en el mundo científico, las teorías de Pasteur. Muchos médicos recién graduados de la Universidad de Antioquia y académicos, estudiaron en París: algunos de ellos estuvieron

cerca del sabio o de sus asistentes: entre ellos el doctor Juan Bautista Montoya y Flórez quien estudió con Roux y Nicole. De esta manera fueron conocidos y discutidos los temas de la generación espontánea, la antisepsia, el carbón o ántrax y la profilaxis de la rabia. Sin embargo, los cambios no fueron automáticos. Fue necesario discutir, criticar, comparar experiencias, intercambiar correspondencia y demostrar las bondades de las nuevas teorías. Así, poco a poco se pasó de los aires mefíticos y la podredumbre de los hospitales a los microbios como causantes de las enfermedades. En la sesión de la Academia de Medicina de Medellín, del 2 de abril de 1888, se discutieron aspectos de la asepsia en las operaciones. Uribe Ángel, Presidente de la Academia, habló de la incertidumbre que ofrecían aún las teorías microbicas especialmente en lo relativo al origen de los pequeños organismos que miramos como causa exclusiva de no pocos estados patológicos, sobre las posibilidades de su existencia en germen o estado latente en el organismo, en el cual se guardan para desarrollarse en ocasión propicia como un traumatismo. Citó entre los operadores del pasado, al Señor Doctor José Upegui quien se servía casi siempre de una barbera para cortar; al Doctor Jervis, al Doctor Fausto Santamaría, notable por su atrevimiento, por la lentitud con que ejecutaba cada paso de la operación y por la especialísima circunstancia de preferir, para andar más lentamente, un bisturí algo tomado de orín (óxido). De estos cirujanos dijo que obtenían los mismos resultados que los jóvenes de hoy con su "spray" y sus vendajes a la Lister. Concluyó diciendo que él mismo y el Doctor Ignacio Quevedo, habilísimo operador, y el Doctor Rodríguez, obtuvieron repetidas veces resultados admirables sin más antiséptico que el agua fría y limpia, y esto en operaciones de suma gravedad, como desarticulaciones del hombre o la rodilla. En resumen, dijo que "en la ciudad y en las condiciones del momento no había motivos para retroceder en una operación grave por falta de antisépticos...". Agregó el Doctor Uribe Ángel "sobre la necesidad de una reforma a los estudios médicos

adaptable a nuestra zona, nuestro clima y nuestra raza. Que la discusión sobre los antisépticos era prueba de que la medicina y la cirugía, sin dejar de ser unas en esencia en los diferentes países, admitían diferencias de detalle que era preciso estudiar...".

---

## LOS HOMENAJES AL HIPÓCRATES CRISTIANO

OCHO AÑOS ANTES DE SU MUERTE, ocurrida el 16 de junio de 1904, la ciudadanía de Medellín le ofreció un homenaje. Los periódicos de la ciudad publicaron parte de sus escritos. Se realizaron desfiles, conciertos, poemas, coplas y la entrega de una medalla de oro, con adornos simbólicos en la cual estaba inscrito lo siguiente: "La Sociedad Medellinense al eximio ciudadano doctor Manuel Uribe Ángel, septiembre 4 de 1896". En el periódico El Espectador se publicó la siguiente tarjeta de Jesús Escobar C.

Es gloria de las letras colombianas,  
Cultivador insigne de la ciencia:  
Descúbrete, lector, ante sus canas,  
Y su nombre preclaro reverencia;  
Ni la ambición, ni la codicia humanas  
Enturbien el cristal de su conciencia;  
Solo cifra este médico su anhelo  
En hacer bien y prodigar consuelo.

---

## EL PREPARADOR DE CONGRESISTAS EN EUROPA

SEGÚN EL HISTORIADOR Jorge Humberto Márquez Valderrama, el doctor Manuel Uribe Ángel fue el encargado de preparar al médico Ignacio Gutiérrez Ponce, representante del Gobierno Colombiano en

el Congreso Internacional de Médicos y Cirujanos de Copenhague en agosto de 1884, cuando se propuso presentar el mayor número posible de datos sobre la medicina, la práctica médica y su enseñanza en Colombia y el tipo de patologías para acreditar el diploma colombiano en Medicina, ante las facultades europeas; "Fue Uribe Ángel quien preparó al representante colombiano para que estuviera en capacidad de aspirar a tomar parte en las discusiones y deliberaciones del congreso... ambos pertenecen a la doctrina aerista y neohipocrática de los aires, las influencias y los miasmas..."

## COLOFÓN

**URIBE ÁNGEL**, es el ángel de la medicina antioqueña. Ejerció la profesión, luchó para que se dieran los estudios médicos, propuso programas académicos, investigó las enfermedades, dio aliento para no desfallecer, escribió sobre las hechuras médicas, fue profesor y fundador de la Academia de Medicina de Medellín y transfirió a esta ínsula montañera los avances científicos de París, la meca médica de entonces. Fue defensor como el que más, de las actuaciones éticas de los médicos y de todo lo que tuviera que ver con Antioquia. Por el deseo de que las cosas marcharan mejor escribió en 1881, "Mal pudiera yo afirmar que nuestra situación a este respecto sea satisfactoria. Carecemos de un anfiteatro anatómico; no tenemos

pabellón quirúrgico; las vivisecciones nos son desconocidas; los laboratorios vienen con la paz y se van con la guerra; hay ausencia completa de bibliotecas; los museos no existen; las colecciones de historia natural tampoco; las juntas académicas no se han formado aún: la escuela está por reunirse; la universidad embrionaria y el profesorado sin vigor ... en una palabra, acción individual, entusiasmo aislado, interés sin conexiones prácticas, sin estímulo, sacrificios sin adecuada recompensa; pero deseos eminentemente puros por el progreso de nuestras facultades, es todo de que podemos disponer y todo lo que revela una promesa".

## BIBLIOGRAFÍA

1. ÁLVAREZ ECHEVERRI, T. Historia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (no publicada)
2. NARANJO VILLEGAS A. Anotaciones para una historia de la medicina. Medellín, edición especial, 1992.
3. JARAMILLO RL. Edición crítica al libro Geografía General del Estado de Antioquia en Colombia, de Manuel Uribe Ángel. Medellín, Ediciones Autores Antioqueños, volumen 11, 1985.
4. LOZANO PILAR. Manuel Uribe Ángel, el médico y geógrafo que amó a su país. Bogotá, Conciencias, 1998.
5. TAMAYO O, DORA H, BOTERO RH. Compiladores. Manuel Uribe Ángel Narrador. Medellín, Editorial Universidad de Antioquia. Señas de Identidad. 2000. 412p.





# Publicaciones de los docentes e investigadores de la Facultad de Medicina Universidad de Antioquia

OFELIA VILLEGAS MUÑOZ\*

## LIBROS 2003

### Anestesiología para Médicos Generales

Editores: Elkin F. Cardona, Medardo Pacheco,  
Olga Lucía Giraldo.  
Editorial Universidad de Antioquia,  
Serie Yuluca/Medicina, 2003  
Páginas: 332; rústica. ISBN: 958-655-737-5



Este libro expone aspectos como el manejo de la vía aérea y del dolor, el uso de fármacos hipnóticos y sedantes, la reanimación, los aspectos jurídicos y la atención del paciente con dolor crónico, entre otros, temas especialmente importantes en servicios de urgencias o en lugares donde no se cuenta con un

anestesiólogo. Incluye algoritmos y diagramas que facilitan su comprensión y agilizan la consulta de los diferentes temas por parte de médicos generales, estudiantes de medicina, internos y otros profesionales del área de la salud, quienes contarán con una guía de consulta rápida que les facilite la toma de decisiones.

#### Capítulos y secciones principales:

Implicaciones legales de la práctica de la anestesiología. Monitorización. Oxigenoterapia. Manejo de la vía aérea. Líquidos endovenosos. Trasfusiones sanguíneas. Anestésicos locales. Anestesia dissociativa. Manejo del dolor agudo. Sedación, hipnosis y ansiolisis. Reacciones anafilácticas. Fármacos inotrópicos y vasoactivos. Enfoque inicial del paciente traumatizado. Manejo del paciente traumatizado. Reanimación básica del adulto. Reanimación avanzada del adulto. Terapia eléctrica en paro cardíaco. Tratamiento del dolor en el paciente con cáncer. El cuidado paliativo en casa al paciente terminal.

\* OFELIA VILLEGAS MUÑOZ, Directora Biblioteca Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

.....

## Ortopedia y Traumatología

Editores: Jaime Acosta Montoya, Juan José Uribe Velásquez, Carlos Alberto Jaramillo Vélez  
Editorial Universidad de Antioquia,  
Serie Yuluca/Medicina, 2003  
Páginas: 604; rústica. ISBN 958-655-625-5



Ortopedia y traumatología explica la etiología y fisiopatología de las deformidades y enfermedades y el impacto del trauma en el aparato musculo-esquelético; muestra las diferencias de la enfermedad, el trauma y el tratamiento del paciente adulto y el niño; describe el concepto de discapacidad y algunos aspectos laborales aplicables al

trabajador. El libro se apoya en una bibliografía amplia completamente actualizada y en la experiencia en el tema de cada uno de los autores; el plan terapéutico propuesto tiene en cuenta los recursos tecnológicos y los programas obligatorios de salud propios de países como Colombia. El texto va dirigido a los médicos en proceso de formación tanto en pregrado como en posgrado. Sirve como libro de consulta a los médicos y otras especialidades afines para orientar el tratamiento de las afecciones del aparato locomotor.

### Capítulos y secciones principales:

Primera parte: generalidades. Segunda parte: traumatología. Tercera parte: ortopedia infantil y trauma en niños. Cuarta parte: temas de ortopedia general.

.....

.....

## Anuario de Enfermedades Infecciosas

Nº1, 2003  
Directora / Editora: Ana Eugenia Arango Restrepo  
17 x 24 cms. 90 páginas  
ISBN 958-655-449-X

Publicaciones del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Tiene por objetivo la integración y difusión de información relacionada con el campo de las enfermedades infecciosas que afectan al ser humano. Presenta resúmenes en las cuatro lenguas modernas de América: Español, Portugués, Inglés y Francés.



En tres secciones denominadas, revisiones completas, Revisiones cortas y Aspectos sociales y humanísticos, presenta informes, de mayor a menor extensión, sobre investigación y estudio de las enfermedades infecciosas.

.....

## LIBROS 2004

### Trauma

Editores: Carlos Hernando Morales Uribe,  
Luis Fernando Isaza Jiménez  
Editorial Universidad de Antioquia,  
Serie Yuluca/Medicina, 2004  
Páginas: 890; rústica. ISBN ISBN: 958-655-752-9



Los autores aspiran a que este texto sea una buena fuente de consulta de quienes atenderán diariamente a los pacientes traumatizados y que sea de ayuda para al médico de urgencias, los residentes de cirugía y los cirujanos de trauma, de tal modo que el tratamiento de estos pacientes sea altamente calificado. Por ello se han es-

merado en incluir no solo apartados sobre índices de gravedad, balística, evaluación inicial y reanimación, ayudas diagnósticas, trauma pediátrico, cuidado crítico y rehabilitación de los pacientes traumatizados sino también en que los temas sean tratados con rigor y profundidad.

#### Capítulos y secciones principales:

Generalidades. Evaluación inicial y reanimación. Ayudas diagnósticas. Evaluación secundaria y lesiones de órganos específicos. Trauma pediátrico. Cuidado crítico. Rehabilitación de los pacientes traumatizados.

### Temas sobre Alimentación del Niño

Editores: Abel Serrano, María Elsy Sepúlveda  
Editorial Universidad de Antioquia,  
Serie Yuluca/Nutrición y Dietética, 3ª. Edición, 2004  
Páginas:288, rústica. ISBN ISBN: 958-655-680-8

En esta tercera edición, reconocidos nutricionistas, dietistas y pediatras abordan la alimentación del infante y el adolescente teniendo en cuenta tanto los cambios fisiológicos del sistema digestivo del menor, como el afecto, el placer, los cambios psicológicos, la cultura y, desde luego, la salud.



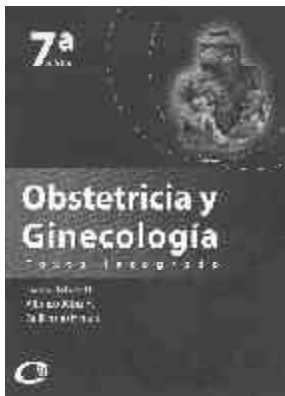
#### Capítulos y secciones principales:

Fisiología básica de la regulación de la ingestión de alimentos. Fundamentos de la alimentación del lactante. Requerimientos nutricionales del lactante. Propiedades nutricionales e inmunes de la leche materna. Evaluación del estado de nutrición del recién nacido. Leches modificadas industrialmente y sus usos en la alimentación infantil. Suplementos alimenticios industrializados. Alimentación del prematuro. Alimentación complementaria del lactante. Nutrición y alimentación saludables en el preescolar y el escolar. Nutrición de los adolescentes. Puericultura de la alimentación del lactante. Alimentación del niño para una salud duradera. Inapetencia en el niño. Atención nutricional en la desnutrición primaria. Alimentación en niños que padecen enfermedad diarreica. Nutrición en la enfermedad renal. Trastornos de la conducta alimentaria en las adolescentes. Nutrición en la fibrosis quística. Nutrición en la infección por el VIH y el sida. Nutrición parenteral. Alimentación en el síndrome del intestino corto.

.....

## Obstetricia y Ginecología

Editores: Jaime Borrero U.,  
Alfonso Jubiz H., Guillermo Henao.  
Editado por la Corporación de Investigaciones  
Biológicas, CIB. 7ª. edición, 2004  
Páginas:660, rústica. ISBN: 958-3358-33-9;



Obra de orientación básica, dirigida al médico general, los estudiantes de medicina y las enfermeras, quienes en su tarea diaria deben enfrentarse con dudas y problemas sobre el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades de la mujer, durante todas sus etapas vitales, desde la adolescencia hasta la tercera edad.

La edición presenta un contenido organizado en una nueva estructura que se divide en cinco partes claves, con el propósito de brindar una mejor y mayor comprensión del tema. En cada una de ellas, es posible encontrar conocimiento de punta, investigado por especialistas en su rama, quienes de manera didáctica, presentan las últimas tendencias y conceptos de esta rama de la medicina.

### Capítulos y secciones principales:

Bases. Medicina materno fetal. Ginecología. Endocrinología reproductiva y temas afines. Oncología.

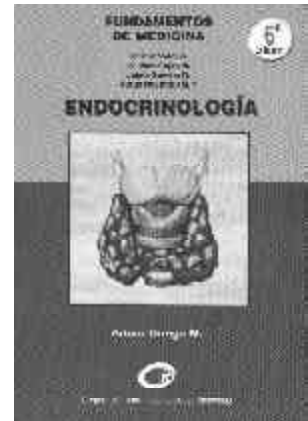
.....

.....

## Endocrinología

Editor: Arturo Orrego M.  
Editado por la Corporación de Investigaciones  
Biológicas, CIB. 6ª. edición, 2004  
Páginas:460, rústica. ISBN: 958-9400-75-2

Este texto hace parte de la colección Fundamentos de Medicina. La edición ha estado a cargo del Doctor Arturo Orrego M., quien tuvo el acierto de obtener la colaboración de destacados especialistas en los diferentes aspectos de la endocrinología, con lo cual se garantiza la adecuada actualización de cada uno de los capítulos. La magnífica aceptación que las ediciones anteriores han tenido en Colombia y en 17 países de América Latina constituyen un invaluable aval de la calidad y utilidad del texto.



### Capítulos y secciones principales:

Eje hipotálamo-hipófisis neurohipófisis. Glándula pineal. Tiroides. Manifestaciones clínicas de los trastornos del metabolismo del calcio y el fósforo. Adrenales. Testículos. Ovarios, Glándula mamaria y la menopausia. Diferenciación sexual y alteraciones del desarrollo sexual. Diabetes mellitus. Síndrome hipoglucémico. Hiperandrogenismo. Crecimiento y sus trastornos. Cánceres hormono-dependientes. Tumores neuroendocrinos gastroentero-pancreáticos. Neoplasias endocrinas múltiples. Dislipidemias, Obesidad. Síndromes poliglandulares autoinmunes. Medicina nuclear.

.....

---

## Curso de Actualización en Medicina Interna

Editor: Luis Ignacio Tobón Acosta.  
Editado por la Facultad de Medicina de la  
Universidad de Antioquia, 2004  
Páginas: 414. Rústica

Es una compilación de las memorias correspondientes a las conferencias dictadas a lo largo del X congreso de Actualización en Medicina Interna, llevado a cabo en Marzo de 2004, por profesores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.



Contiene los siguientes capítulos: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, Fiebre, Meningitis bacteriana en adultos, Principios de antibioticoterapia para el médico general, Manejo ambulatorio de la cefalea crónica, Renoprotección, La terapia de reemplazo hormonal: ¿es necesario atizar la controversia?, Controversia en terapia de reemplazo hormonal, Síncope: enfoque diagnóstico, Tratamiento de la fibrilación auricular, Aproximación diagnóstica y terapéutica en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Angina inestable e infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST, Falla cardíaca: guías de manejo, Revascularización miocárdica en falla cardíaca, Descompensación aguda de la falla cardíaca, Obesidad y síndrome metabólico, Pruebas diagnósticas en enfermedades de la glándula tiroides, Insulinoterapia en la Diabetes tipo 2, La diabetes mellitus tipo 2 como enfermedad vascular, Interpretación de las pruebas hepáticas, Hígado graso-esteatohepatitis no alcohólica (NASH), Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Diarrea crónica en el adulto, Dislipidemia y enfermedad coronaria, Diabetes mellitus y dislipidemia, tratamiento de las dislipidemias en ancianos, Tratamiento de las trombosis en el siglo XXI, Cuando remitir un paciente para trasplante de órgano, Enfoque del paciente con anemia hemolítica, Enfoque del paciente anémico, Anemias frecuentes en la práctica diaria, Artritis séptica aguda, Osteoartritis: objetivo específico de la década de las enfermedades del hueso y la articulación (2000-2010), Artritis reumatoide temprana: el nuevo paradigma, Hipertensión arterial secundaria, Microalbuminuria: es un mensaje del riñón con relación al sistema vascular sistémico, Hipertensión arterial y enfermedades comórbidas, Dengue, Paciente con infección por HIV: diagnóstico y pronóstico, Recomendaciones para el manejo ambulatorio de pacientes con asma y por último EPOC: pautas para el tratamiento.

---

.....

## Inmunología -Una Ciencia Activa-

Tomo I

María Teresa Rugeles López,  
Pablo Javier Patiño, Editores  
Primera edición 2004  
20 x 27 cm. 366 páginas Rústica  
ISBN 958-33-6031-7 \$40.000  
Editorial Marín Vieco Ltda.



Hasta hoy, la ciencia clásica ha sido capaz de describir con fineza creciente, los órganos, las células, las hormonas, los ligandos, los receptores, las cascadas de señalización, la expresión génica, en fin, hasta lo llamado molecular; pero todo esto no será más que el principio de la nueva

etapa marcada por la posgenómica, de la cual la proteómica no será sino el principio. Pero se requiere, con urgencia, un nuevo enfoque para entretelar estas descripciones parciales, en un panorama integrado que permita ver las interacciones y no solamente las parcelaciones del sistema inmune, que más que sistema es subsistema de una sistema fisiológico donde tienen que caber todas las interacciones complejas que responden por el ser vivo.

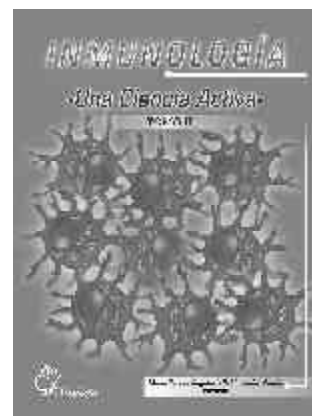
.....

.....

## Inmunología -Una Ciencia Activa-

Tomo II

Después del período de latencia clínica llega un momento en que la respuesta inmune pierde el control total de la replicación viral y se desarrolla el SIDA, que es la fase final de la infección por el VIH-1, la cual se caracteriza por un estado de inmunosupresión profundo.



Cuando el número de LT CD4+ alcanza niveles menores de 200 células/ml, los títulos del virus aumentan rápidamente y comienzan a ocurrir las infecciones oportunistas, apoyando el hecho de que la disminución de los LT CD4+ es la principal causa de la inmunodeficiencia en esta enfermedad. Una vez se desarrolla el SIDA, los pacientes rara vez sobreviven por más de dos años sin tratamiento antirretroviral.

El desarrollo de la inmunodeficiencia está determinado por varios factores. Un primer factor es el nivel de replicación viral, ya que pacientes con niveles plasmáticos virales más altos, progresan más rápidamente a SIDA. El segundo está asociado con la disminución en la producción del LT por el timo y el aumento en la destrucción de estas células en la periferia. Hay daño en la arquitectura del tejido linfóide, con involución folicular, hipervascularidad y fibrosis. Un último factor es la pérdida de las FDC, que tiene como consecuencia la incapacidad para mantener la respuesta de células de memoria y para desarrollar una respuesta inmune contra nuestros antígenos.

.....

## ARTÍCULOS PUBLICADOS EN REVISTAS NACIONALES E INTERNACIONALES

Balcazar N; Sánchez GI; Garcia-Vallejo F (Grupo de Inmunovirología). Sequence and phylogenetic analysis of human T cell lymphotropic virus type 1 from Tumaco, Colombia. *Mem Ins Oswaldo Cruz*. 2003;98:641-8.

Bernal Parra Carlos; Alcázar López Gloria; Giraldo Barrera Víctor H.; Lopera Marín John E.; Botero López Jorge. Application of the world health organization guidelines for the treatment of severely undernourished children. *Investigación y educación en enfermería*. 2004, vol. 22 No. 1 13-23.

Blair S; Montoya L; Maestre A; Carmona J; Lopes D; Do-Rosario V. (Grupo Malaria, Laboratorio de Hemoparasitos) *Plasmodium falciparum*: diversity studies of isolates from two Colombian regions with different endemicity. *Exp Parasitol*. 2003;104:14-9.

Botero JH; Castaño A; Montoya MN; Ocampo NE; Hurtado MI; Lopera MM. (Laboratorio de Parasitología, Corporación de Patologías Tropicales). A preliminary study of the prevalence of intestinal parasites in immunocompromised patients with and without gastrointestinal manifestations. *Rev Inst Med Trop Sao-Paulo*. 2003;45:197-200.

Escobar M-L; Carmona-Fonseca J. Onicomycosis por hongos ambientales no dermatofíticos. *Rev Iberoam Micol*. 2003;20: 6-10.

Franco AF; Cabrera D; Carrizosa J; Cornejo W (Servicio de Neurología Infantil, Hospital

Universitario San Vicente de Paúl). Características clínicas de la neuritis óptica en niños. *Rev Neurol*. 2003;36:208-11.

Gil D; García LF; Rojas M (Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética). Modulation of macrophage apoptosis by antimycobacterial therapy: physiological role of apoptosis in the control of *Mycobacterium tuberculosis*. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003;190:111-9.

Pineda DA; Lopera F; Palacio JD; Ramírez D; Henao GC. Prevalence estimations of attention-deficit/hyperactivity disorder: differential diagnoses and comorbidities in a Colombian sample. *Int J Neurosci*. 2003;113:49-71.

McEwen JG. Comparison of the sequences of the internal transcribed spacer regions and *pbgp43* genes of *Paracoccidioides brasiliensis* from patients and armadillos (*Dasypus novemcinctus*) *J Clin Microbiol* 2003;41:5735-7.

Morales Uribe CH. Apendicetomía abierta o laparoscopia? *Rev Colombiana Med Inter..* 2004;19:17-22.

Patiño PJ; Abreu-Velez AM; Montoya F. The tryptic cleavage product of the mature form of the bovine desmoglein 1 ectodomain is one of the antigen moieties immunoprecipitated by all sera from symptomatic patients affected by a new variant of endemic pemphigus. *Eur J Dermatol*. 2003;13:359-66.

Pérez Giraldo J. Efecto de la actividad física controlada sobre la composición corporal de mujeres sedentarias posmenopáusicas. *Rev Panamer Salud Pública*. 2003;14:229-34.

Plaza DM; Fernández D; Builes M; Villegas A; García LF (Grupo de Inmunología Celular e Inmuno-

genética). Cytokine gene polymorphisms in heart transplantation: association of low IL-10 production genotype with Quilty effect. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:851-6.

Saldarriaga MM; Otero R; Núñez V; Toro MF; Díaz A; Gutiérrez JM (Programa de Ofidismo/ Escorpionismo). Ontogenetic variability of *Bothrops atrox* and *Bothrops asper* snake venoms from Colombia. *Toxicon*. 2003;42:405-11.

Saldarriaga OA; Velásquez JI; Ossa JE; Rugeles MT (Grupo de Inmunovirología-Biogenesis,) Standardization of bovine macrophage monolayers and isolation and culture of trypanosomes. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98:269-71.

Sanclemente G (Sección de Dermatología, Grupo Infección y Cáncer). Lo que los clínicos deben saber acerca de las vacunas contra el virus del papiloma humano. *Gac Med Mex*. 2003;139: 173-83.





# Presentación

## Resúmenes del IV simposio de la CCBB

**E**s muy grato para la Corporación Académica Ciencias Básicas Biomédicas (CCBB) ofrecerles en esta edición de la Revista IATREIA, los avances de los trabajos de investigación de los estudiantes del programa de Maestría, los cuales también serán presentados en forma oral en el IV Simposio, organizado por nuestra Corporación para los días 17, 18 y 19 de junio del presente año en el Paraninfo de la Universidad de Antioquia. Este evento, que es uno de nuestros compromisos con la Universidad y con la sociedad, representa una oportunidad para nuestros estudiantes y los grupos de investigación en los que ellos están inscritos, de dar a conocer sus logros científicos ante la comunidad académica nacional e internacional.

La administración de la CCBB considera oportuno recordar que las Corporaciones Académicas constituyen entidades universitarias, creadas para liderar programas y proyectos que contribuyen por su significación y magnitud al avance de la investigación, la ciencia, el arte y la tecnología en el país. Poseen un carácter interdisciplinario, lo que puede rebasar los límites de una unidad académica, pues convocan el personal docente e investigativo de varias facultades, escuelas, institutos o entidades externas nacionales o internacionales. Además, son lideradas por grupos consolidados de investigadores o consultores reconocidos en el ámbito académico nacional.

La CCBB ha contado durante sus ocho años de funcionamiento con el apoyo de diferentes unidades académicas, de las cuales están presentes en la actualidad: la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, la Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico, la Escuela de Nutrición y Dietética, la Facultad de Ciencias Agrarias y la Facultad de Medicina, nuestro principal soporte en los campos administrativo, académico e investigativo. Es esta una oportunidad para agradecer el apoyo incondicional de todas y cada una de ellas, ya que gracias a su participación hemos logrado mantener este proyecto.

Ricardo Cardona Villa, M.D., M.Sc.  
Director  
Corporación Ciencias Básicas Biomédicas

## Resúmenes

- 157** Paula Montoya, Silvia Blair, Jaime Carmona, Amanda Maestre  
CARACTERIZACIÓN DE POLIMORFISMOS EN EL GEN PFMDR1 EN AISLADOS CLÍNICOS DE P. FALCIPARUM EN COLOMBIA.
- .....
- 158** Paula Pino, Mitchel Volcy Andrés Franco, Carlos Uribe, Angela Guzmán, Blanca Restrepo, Jaime Robledo  
TUBERCULOSIS MENÍNGEA: DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE ANTÍGENOS ESPECÍFICOS DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO
- .....
- 159** Sandoval Rosahyra, Pablo Patiño, Montoya Carlos, Olivares Margarita, Salgado Heli, Franco José  
FRAGILIDAD ÓSEA EN EL SÍNDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINEMIA E (SHIE)
- .....
- 159** Silvia Cárdenas, Rafael Otero, Juan Quintana, Abel Díaz, Elvira Navío, Fabiola Toro, Jorge Paniagua, Walter García, Judith Estévez, Rita Mancilla, Alejandro Alagón  
CORRELACIÓN CLÍNICA Y TOXINOLÓGICA EN PACIENTES CON ENVENENAMIENTO ESCORPIÓNICO EN COLOMBIA
- .....
- 161** Soraya Zorro, Liliana Arango, Oscar Uribe, Luis Ramírez, Luis García, Gloria Vásquez  
EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS HLA-DR, COESTIMULADORAS Y TLR9 EN CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS CIRCULANTES DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)
- .....
- 162** Valentina Guzmán, Jaime Carmona, Fanny Cuesta  
RESPUESTA TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON MALARIA POR PLASMODIUM FALCIPARUM A LOS ANTIMALÁRICOS Y FENOTIPO Y GENOTIPO DEL CITOCROMO P450
- .....
- 163** Cardona Walter, Munuce María, Cadavid Ángela  
EVALUACIÓN DE LA REACCIÓN ACROSOMAL EN ESPERMATOZOIDES HUMANOS INDUCIDA POR OLIGOSACÁRIDOS
- .....
- 165** Gonzalez L., Gómez J., Vega O., Herrera S., Bedoya G., Ramirez J., Carmona J., Maestre A.  
CARACTERÍSTICAS DEL GEN DUFFY Y SU RELACIÓN CON INFECCIÓN MALÁRICA EN DIFERENTES COMUNIDADES ÉTNICAS DEL CHOCÓ
- .....
- 166** Lina Cadavid, Ángela Cadavid  
INDUCCIÓN DE LA ENZIMA TRIPTÓFANO 2,3 DIOXIGENASA POR GLUCOCORTICOIDES Y SU PAPEL EN LA TOLERANCIA MATERNA AL FETO
- .....
- 167** Luz Elena Botero, Sonia Agudelo  
EVALUACIÓN DE CISTICERCO DE TAENIA CRASSICEPS COMO ANTÍGENO SUSTITUTO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA NEUROCISTICERCOSIS

- 168** Mary Luz López, César Segura, Silvia Blair  
ESTUDIO DEL EFECTO DE LOS ESTEROLES AISLADOS DE LA PLANTA SOLANUM NUDUM EN LA MEMBRANA DEL GLÓBULO ROJO HUMANO
- 
- 169** Ramírez Nicolás, Ruiz Jhon, Zapata Maria, Betancur Maria, López Carlos  
EVALUACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE FENTION EN LECHE Y ACTIVIDAD DE COLINESTERASAS ERITROCÍTICAS EN BOVINOS EN LACTANCIA
- 
- 170** Alvaro Rúa-Giraldo, Victoria Sepúlveda, Angela Restrepo, Juan McEwen  
DISRUPCION DEL GEN QUE CODIFICA PARA LA GLICOPROTEINA DE 43KDA EN EL HONGO PATÓGENO PARACOCCIDIOIDES BRASILIENSIS
- 
- 171** Andrés Zuluaga, Beatriz Salazar, Carlos Rodriguez, María Agudelo, Omar Vesga  
AUSENCIA DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DE 7 PRODUCTOS GENÉRICOS DE LINCOMICINA COMPARADOS CON EL COMPUESTO ORIGINAL.
- 
- 172** Beatriz E. Parra S., Gladis E. Morales M., Luis C. Burgos H., Carlos A. Bernal P., Claudia M. Velásquez R.  
HIERRO LIBRE, TRANSFERRINA Y FERRITINA SÉRICAS DE NIÑOS CON DESNUTRICIÓN GRAVE EN TERAPIA DE RECUPERACIÓN NUTRICIONAL. TURBO-ANTIOQUIA 2004.
- 
- 173** Beatriz Salazar, Andrés Zuluaga, Carlos Rodriguez, María Agudelo, Omar Vesga  
DETERMINACIÓN DE LA PROFUNDIDAD Y DURACIÓN DE LA NEUTROPENIA INDUCIDA POR CICLOFOSFAMIDA EN RATONES HEMBRAS MPF DE LA CEPA UDEA:ICR(CD-1)
- 
- 173** Javier Tabares, Andrés Montoya, Zulma Ruiz, Mario Cerón, Lucy Arboleda, Martha Olivera  
CARACTERIZACIÓN SEMINAL EN SABALETA BRYCON HENNI: EVALUACIÓN DE FACTORES INHIBIDORES Y ACTIVADORES DE LA MOTILIDAD ESPERMÁTICA
- 
- 174** Carlos Trujillo, John Arboleda  
DIDELPHIS MARSUPIALIS COMO UN RESERVORIO POTENCIAL U HOSPEDERO AMPLIFICADOR DEL VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULAR, SEROTIPO NEW JERSEY EN ANTIOQUIA
- 
- 175** Claudia M. Alvarez F, Juan C. Arango, Gonzalo Correa, Juan C. Restrepo, Maria C. Navas.  
DETECCIÓN DE LA PROTEÍNA CORE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y NIVEL DE EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA p 53 EN CASOS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR
- 
- 176** Henry Cardona, Walter Cardona, Serguei Castañeda, Joaquín Gómez, Jorge Gómez, Leonor Álvarez, José Torres, Luis Tobón, Gabriel Bedoya, Ángela Cadavid.  
TROMBOFILIAS EN PACIENTES CON PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE (PGR)
- 
- 177** José Flórez  
MODELO DE DATOS PARA UN SISTEMA DE INFORMACIÓN DE URGENCIAS
- 
- 178** Juan Bedoya, Luz Velásquez, Iván Vélez  
BÚSQUEDA DE PROTEÍNAS ANTIGÉNICAS EN ESTADIOS DE DESARROLLO DE FASCIOLA HEPATIACA, CON USO POTENCIAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA FASCIOLOSIS BOVINA.

- 179 **Juan Carlos Méndez, Isaac Melguizo, Edwin García, Juan McEwen, Dagnovar Aristizábal**  
EFECTO DEL POLIMORFISMO DEL RECEPTOR  $\beta$ 2 ADRENÉRGICO SOBRE LA RESPUESTA ANTIHIPERTENSIVA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ESENCIAL.
- 180 **Juan Ríos, Cristina García, Sergio Parra, Fanny Cuesta**  
EVALUACIÓN DEL EFECTO DE TRES POLIMORFISMOS EN EL GEN DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA-2 EN EL TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO
- 181 **Mario Zapata, Andrea Trujillo, Olga Agudelo, Martha Quiñones, Jake Tu, Shirley Luckhart, Margarita Correa**  
PCR-RFLP DE SECUENCIAS ITS COMO MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN DE ESPECIES DE Anopheles DEL SUBGÉNERO NYSSORHYNCHUS

# Caracterización de polimorfismos en el gen *pfmdr1* en aislados clínicos de *P. falciparum* en Colombia

Paula Montoya<sup>1</sup>, Silvia Blair<sup>2</sup>, Jaime Carmona<sup>3</sup>, Amanda Maestre<sup>3</sup>  
Grupo Malaria, Universidad de Antioquia.

## INTRODUCCIÓN

La malaria es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Dos de los principales obstáculos en el control y tratamiento, son el alto nivel de falla terapéutica y la rápida diseminación de parásitos resistentes a antimaláricos (1). La resistencia en *P. falciparum* ha sido definida como un fenómeno multigénico. El gen *Pfmdr1* codifica una P-glicoproteína transmembranal (Pgh1) en la vacuola digestiva del parásito que ha sido relacionada con el transporte de medicamentos como cloroquina (CQ), mefloquina (MQ), halofantrina (HF) y artemisina (ART) (2). La presencia de polimorfismos y más de una copia del gen *Pfmdr1* ha sido asociado con resistencia a estos mismos antimaláricos. La mutación Asn-86-Try en este gen, se ha relacionado con resistencia a CQ y con sensibilidad a MQ, HF y ART, mientras que la presencia del codón silvestre Asp-1246 se ha relacionado con resistencia a estos últimos antimaláricos (2).

## OBJETIVO GENERAL

Caracterizar polimorfismos en el gen *Pfmdr1* en los codones 86 y 1246 de muestras clínicas de *P. falciparum* de tres regiones colombianas con diferente nivel de endemidad y determinar su relación con la respuesta terapéutica a los antimaláricos de primera línea.

## METODOLOGÍA

**Población de estudio:** 97 muestras clínicas de *P. falciparum* del municipio de Turbo con evaluación de respuesta terapéutica AQ/S-P y MQ y 88 muestras de Tumaco sin respuesta terapéutica.

**Análisis del gen *Pfmdr1* mediante PCR-RFLP:** el ADN se extrae de papel de filtro por el método de Chelex y mediante PCR anidada se amplifican las regiones nucleotídicas 754 y 4234 del gen *Pfmdr1* donde se encuentran los codones 86 y 1246, los fragmentos obtenidos de 291pb y 203pb se digieren con las enzimas Bgl-II y Afl-III para identificar la mutación

Asn-86-Try y Asp-1246-Tyr respectivamente según protocolo de Djimdé et al 2001 (3).

## RESULTADOS PRELIMINARES

En los resultados parciales se ha encontrado el codón mutado 1246-Try en el 72% de las muestras Turbo y en el 21% de las muestras de Tumaco. (Ver Figura).

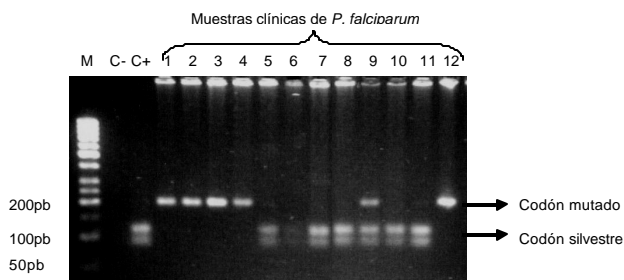


Figura. Digestiones codón 1246 con Bgl-II; codón silvestre fragmentos de 97pb y 113pb, mutado 203pb.

## CONCLUSIONES

Los resultados preliminares sugieren que la mutación 1246-Try se encuentra ampliamente distribuida en las regiones de Turbo y Tumaco, endémicas para malaria por *P. falciparum* y que podría ser uno de los factores involucrados en resistencia a antimaláricos en estas regiones.

## PALABRAS CLAVE

P. FALCIPARUM  
PFMDR-1  
RESISTENCIA  
MALARIA  
COLOMBIA

## BIBLIOGRAFÍA

1. WONGSRICHANALAI C, PICKARD AL, WERNSDORFER WH, MESHNICK SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 209-218.
2. REED MB, SALIBA KJ, CARUANA SR, KIRK K, COWMAN AF. Pgh1 modulates sensitivity and resistance to multiple antimalarials in *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2000; 403: 906-909.
3. DJIMDÉ A, DOUMBO OK, CORTESE JF, KAYENTAO K, DOUMBO S, DIOURTE Y, et al. A molecular marker for chloroquine-resistant *falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2001; 344: 257-263.

<sup>1</sup> Estudiante de maestría. Corporación Ciencias Básicas Biomédicas.

<sup>2</sup> Coordinadora Grupo Malaria. Universidad de Antioquia

<sup>3</sup> Profesor- investigador. Universidad de Antioquia  
paulamelon@hotmail.com

# Tuberculosis meníngea: detección y caracterización de antígenos específicos de mycobacterium tuberculosis en líquido cefalorraquídeo

Paula Pino<sup>1</sup>, Mitchel Volcy<sup>2</sup>, Andrés Franco<sup>2</sup>, Carlos Uribe<sup>2</sup>, Angela Guzmán<sup>3</sup>, Blanca Restrepo<sup>4</sup>, Jaime Robledo<sup>5</sup>.  
Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia y Corporación para Investigaciones Biológicas

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis meníngea (TBM) es la causa más importante de meningitis crónica mundialmente. Se diagnostica demostrando *Mycobacterium tuberculosis* en líquido cefalorraquídeo (LCR) por directo y cultivo, ambos poco sensibles (0-25%, 25-86%, respectivamente) (1). Estas dificultades han llevado a buscar métodos diagnósticos más sensibles, de bajo costo y fácil implementación.

Se han caracterizado algunos antígenos específicos de *M. tuberculosis*: ESAT-6, complejo 85, proteína de 38 kDa, alfa-cristalina (2) y CFP-10 (3), los cuales podrían tener potencial diagnóstico detectados en muestras clínicas. Esta estrategia es atractiva como herramienta diagnóstica, pues no se necesita respuesta inmune activa.

## OBJETIVO

Detectar y caracterizar antígenos específicos de *M. tuberculosis* en LCR de pacientes con TBM, evaluar su utilidad diagnóstica y asociarlo con el estadio de la enfermedad.

## METODOLOGÍA

Se estudiarán prospectivamente pacientes con diagnóstico clínico de meningitis subaguda/crónica (MSC), se les realizará directo y cultivo para *M. tuberculosis* en LCR, así como detección de antígenos.

Se detectarán antígenos mediante Western-blot utilizando anticuerpos policlonales: antiproteínas del filtrado de cultivo de *M. tuberculosis* H37Rv con y sin reacción cruzada con lipoarabinomano (LAM), antiproteínas del citosol y membrana de *M. tb* H37Rv sin reacción cruzada con LAM y antilizado de célula total de *M. tb* H37Rv. Se usarán anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos descritos: alfa-cristalina, proteína de 19 kDa y antígeno 85B. Los antígenos detectados serán cuanti-

ficados mediante ELISA de inhibición y se evaluará su utilidad diagnóstica calculando sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

## RESULTADOS

Se han diagnosticado 36 pacientes con TBM y 22 con MSC de otra etiología.

Los resultados preliminares de Western-blot utilizando dos anticuerpos policlonales (Antiproteínas de filtrado de cultivo y antiproteínas de citosol y membrana de *M. tuberculosis* H37Rv sin reacción con LAM), se describen a continuación:

Rango de proteínas (kDa)	Pacientes con TBM n = 27*	Controles n = 28**
6.5-14.2 14.2-18.4 18.4-29	6	0
6.5-14.2 14.2-18.4	3	1
6.5-14.2 18.4-29	5	0
14.2-18.4 18.4-29	3	2
18.4-29	2	3
6.5-14.2	1	2
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>8</b>

\*Se han procesado 27 pacientes con TBM de un total de 36.

\*\*LCR de pacientes con MSC, meningitis aguda y normal.

## DISCUSIÓN

El tamaño de las proteínas de bajo peso molecular coincide con el de algunas proteínas descritas: ESAT-6 (6 kDa), CFP-10 (10 kDa), alfa-cristalina (14 kDa), lipoproteína de 19 kDa y antígeno 85B (30 kDa); su confirmación con anticuerpos monoclonales permitirá su evaluación como herramienta diagnóstica.

## PALABRAS CLAVE

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS  
ANTÍGENOS  
DIAGNÓSTICO

## BIBLIOGRAFÍA

1. ZURGER A., LOWY F.D. Chapter 23: Tuberculosis. En DURAK D.T., SCHELD W.M., WHITLEY R.J. Infections of the Central Nervous System. Second edition. Editorial Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997:417-443.
2. ANDERSEN P. Host responses and antigens involved in protective immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. Scand. J. Immunol. 1997;45:115-131.
3. SKJOT R.L.V., OETTINGER T., ROSENKRANDS I., RAVN P., BROCK I., JACOBSEN S., ANDERSEN P. Comparative evaluation of low-molecular-mass proteins from *Mycobacterium tuberculosis* identifies members of the ESAT-6 family as immunodominant T-cell antigens. Infect Immun 2000; 68: 214-220.

<sup>1</sup> Estudiante de Maestría. Postgrado Ciencias Básicas Biomédicas.

<sup>2</sup> Neurólogo Clínico. Unidad de Neurología Clínica. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

<sup>3</sup> Bacterióloga. Unidad de Bacteriología y Micobacterias, Corporación para Investigaciones Biológicas.

<sup>4</sup> Profesora asistente en Ciencias Biológicas. UTH-School of Public Health-Brownsville Campus, University of Texas, Brownsville, TX, U.S.A.

<sup>5</sup> Jefe de la Unidad de Bacteriología y Micobacterias, Corporación para Investigaciones Biológicas.

ppino@cib.org.co; tierrapino@hotmail.com

# Fragilidad ósea en el síndrome de hiperinmunoglobulinemia E: SHIE

Sandoval Rosahyra, Patiño Pablo, Montoya Carlos,  
Olivares Margarita, Salgado Heli, Franco José  
Grupo de Inmunodeficiencias Primarias. Facultad de Medicina,  
Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.  
jlfrancor@epm.net.co

## INTRODUCCION

SHIE se caracteriza por expresión variable de anomalías inmunológicas (eczema crónico, abscesos en piel, neumonías con neumatoceles, eosinofilia e IgE sérica elevada), y anomalías no inmunes del tejido conectivo, dentición y sistema esquelético. (1) La incidencia de anomalías esqueléticas (fracturas recurrentes) en una cohorte de 98 pacientes es de 43%. (2)

## OBJETIVO

Evaluar clínicamente la incidencia de fracturas recurrentes y densidad mineral ósea (DMO) en 8 pacientes con SHIE (puntajes NIH=3 37 puntos) (1).

## METODOLOGÍA

Investigación del número de fracturas (trauma aparente o trauma mínimo) y evaluación de la DMO por densitometría de absorción de rayos X (DEXA) en hueso trabecular y cortical (columna lumbar y cadera total y antebrazo total, respectivamente) para edad y sexo.

Documentación en los pacientes de la localización de las fracturas y los factores predisponentes.

Se realizará un perfil bioquímico en los pacientes que incluye: pruebas en orina: calcio, fósforo y magnesio en orina de 24 hr. y en sangre, C y N telopéptidos, cortisol, paratohormona, calcio, osteocalcina, testosterona, somatomedina, estradiol, vitamina D1, 25.

## RESULTADOS

En los 8 pacientes (6 hombres y 2 mujeres) la mediana de edad fue de 11 años (4 a 25 años) y 4 tenían historia de una o más fracturas recurrentes de huesos largos (trauma mínimo). De estos, 2 (8 y 11 años) tuvieron densitometrías normales, 1 (25 años) presentó osteoporosis en columna lumbar ( $T=-2.5/Z=-2.5$ ) y osteopenia en cuello femoral y antebrazo ( $T=-1.2/Z=-1.1$  y  $T=-3/Z=-2.9$ , respectivamente); y otro (4 años) presentó densidad mineral ósea disminuida en cadera total y cuello femoral ( $T=-4$  y  $-4.1$ , respectivamente). En los otros 4 pacientes sin historia de fracturas recurrentes se detectó disminución de masa ósea en dos (11 y 20 años) afectando columna lumbar ( $T=-5$  y  $-2.9$ , respectivamente) y cuello femoral ( $T=-5$  y  $-2.3$ , respectivamente).

A la fecha se están obteniendo los resultados del perfil bioquímico.

## CONCLUSIÓN

Aunque no es posible establecer osteopenia /osteoporosis en pacientes < 25 años, estos resultados sugieren que al menos un subgrupo de pacientes presenta deficiencia en adquisición / conservación de la masa ósea. Estas anomalías deben ser evaluadas oportunamente para prevenir complicaciones asociadas con fracturas.

## PALABRAS CLAVE

SÍNDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINEMIA E  
FRAGILIDAD ÓSEA  
DENSITOMETRÍA ÓSEA

## REFERENCIAS

1. B. Grimbacher, et al. Hyper IgE syndrome with recurrent infections an autosomal dominant multisystem disorder. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 340: 692-702.
2. B. Grimbacher, et al. Diagnosis the hyper IgE syndrome: incidence of clinical features. 21: 2-4.

---

## Correlación clínica y toxicológica en pacientes con envenenamiento escorpiónico en Colombia

Silvia Cárdenas<sup>1</sup>, Rafael Otero<sup>2</sup>, Juan Quintana<sup>2</sup>, Abel Díaz<sup>2</sup>,  
Elvira Navío<sup>2</sup>, Fabiola Toro<sup>2</sup>, Jorge Paniagua<sup>3</sup>, Walter García<sup>3</sup>,  
Judith Estévez<sup>2</sup>, Rita Mancilla<sup>3</sup>, Alejandro Alagón<sup>4</sup>

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En Colombia se presentan accidentes graves y fatales por picaduras de escorpión (1), especialmente por las especies *Tityus asthenes*, *T. pachyurus* y *Centruroides gracilis* en los departamentos de Antioquia y Tolima con un 24% de casos moderados / graves (2). En el presente trabajo se estandarizará un inmunoensayo (ELISA) para determinar las concentraciones de veneno y antiveneno en pacientes con accidente escorpiónico en los departamentos de Antioquia y Tolima, durante las primeras 48 horas de tratamiento.

## METODOLOGÍA

El estudio se realizó en los hospitales de Tarazá, Mutatá y Necoclí (Antioquia); Ibagué, Melgar, El Espinal, Chaparral y

.....  
<sup>1</sup> Estudiante de Maestría, Postgrado en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad de Antioquia.

<sup>2</sup> Investigadores Programa de Ofidismo / Escorpionismo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

<sup>3</sup> Investigadores, Instituto Bioclón, Laboratorios Silanes S.A. de C.V., México.

<sup>4</sup> Docente investigador, Instituto de Biotecnología UNAM, Cuernavaca, México.

Correo Electrónico: silvia\_yanethc@hotmail.com

Ortega (Tolima). El envenenamiento se clasificó como leve, moderado o grave. Los pacientes con envenenamiento moderado y grave fueron tratados respectivamente con 2 y 4 ampollas de antiveneno F(ab')<sub>2</sub> (Alacramyn<sup>®</sup>), fabricado en el Instituto Biotecnológico contra el veneno de escorpiones *Centruroides* spp de México. Los pacientes fueron sangrados a diferentes intervalos de tiempo por un periodo de 48 horas, para medir las concentraciones de veneno y antiveneno. Se cuantificó la concentración de proteínas del antiveneno por espectrofotometría. Para la estandarización del ELISA, se inmunizaron conejas de la raza Nueva Zelanda los días 0, 30, 60, con los venenos de *Centruroides gracilis*, *Tityus asthenes* y *Tityus pachyurus* (un conejo por cada veneno) para la obtención de IgG específica.

### RESULTADOS PRELIMINARES

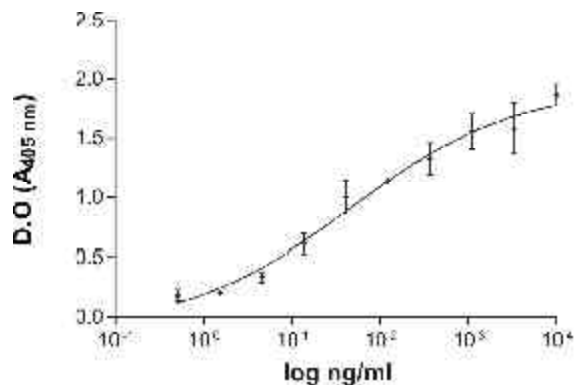
Pacientes que ingresaron al estudio durante el período diciembre 2002-diciembre 2003

Grado de envenenamiento	Nº	%	Nº pacientes tratados con Alacramyn <sup>®</sup>
Leve	54	50.0	0
Moderado	50	46.2	37
Grave	3	2.8	3
Sin envenenamiento	1	1.0	0
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100.0</b>	<b>40</b>

Especie de escorpión por departamento

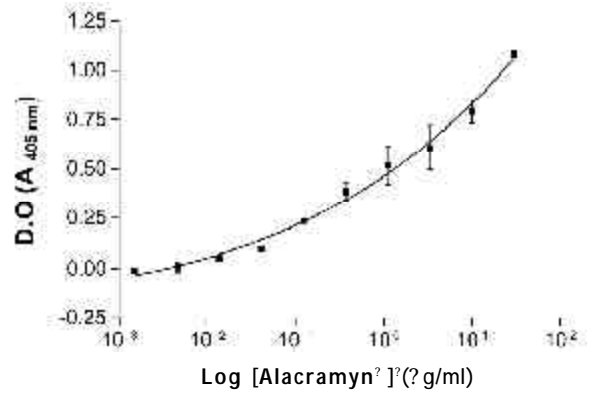
Especie	Departamento	Nº	%
<i>T. pachyurus</i>	Tolima	53	49.0
<i>T. asthenes</i>	Antioquia	18	16.7
<i>C. gracilis</i>	Tolima	37	34.3
<b>Total</b>		<b>108</b>	<b>100.0</b>

Curva estándar del veneno de *Tityus pachyurus*



Captura: Ac conejo anti T.p (5<sup>g</sup>/ml)  
 Veneno: 0.5-10000ng/ml en suero humano  
 Detector: Ac anti T.p marcado con biotina 1<sup>g</sup>/ml  
 Conjugado: estreptavidina-hrp 1:1000

Curva estándar de antiveneno Alacramyn<sup>®</sup>



Caulera  
 Ig Y anti F(ab')<sub>2</sub> (Alacramyn) 10<sup>6</sup> g/ml  
 Alacramyn 30 μg/ml dilución 1:3  
 el Ab-HRP-Gualteril Hoes F (0.12<sup>g</sup>/ml)

Paciente y tiempo	D.O. (A <sub>405nm</sub> )	μg/ml
T <sub>0</sub>	0.017	NC
T <sub>6</sub>	0.05	0.50
T <sub>2</sub>	0.01	NC
T <sub>8</sub>	0.07	0.50

T<sub>0</sub>: tiempo con veneno de recibir el tratamiento  
 T<sub>6</sub>: seis horas después de recibir el tratamiento  
 NC: valores no cuantificables

### CONCLUSIONES

Al estudio ingresaron 108 pacientes, la mayoría (83.3%) en Tolima, el 49% presentaron sintomatología sistémica y de estos, el 75.4% recibieron tratamiento con antiveneno.

Los envenenamientos fueron causados por el escorpión *T. pachyurus* (49%), *C. gracilis* (34.3%) y por *T. asthenes* (16.7%).

Las concentraciones de veneno en sangre de tres pacientes con envenenamiento sistémico por *T. pachyurus*, determinado por el método de ELISA, no fueron interpolables en la curva. Se continuará con la estandarización del ELISA para cuantificar veneno y establecer tanto el punto de corte como la sensibilidad y especificidad de la prueba.

El inmunoensayo para cuantificar antiveneno, detectó concentraciones desde 0.0015 μg/ml hasta 30 μg/ml. Los valores de dos pacientes (T<sub>6</sub>) fueron interpolables en la curva.

### PALABRAS CLAVE

ENVENENAMIENTO ESCORPIÓNICO  
 ELISA  
 VENENO  
 ANTIVENENO

### BIBLIOGRAFÍA

- OTERO, R., URIBE, F.L., SIERRA, A., 1998. Envenenamiento escorpiónico en niños. Actualizaciones Pediátricas 8 (3), 88-92.
- OTERO, R. CÉSPEDES, FA. NÚÑEZ, MJ. LOZANO, L. MOSCOSO, E. et al. 2004. Scorpion envenoming in two regions of Colombia. Clinical, epidemiological and therapeutic aspects, Trans R Soc Trop Med Hyg (en prensa).



# Expresión de moléculas HLA-DR, coestimuladoras y TLR9 en células presentadoras de antígenos circulantes de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)

Soraya Zorro<sup>1</sup>, Liliana Arango<sup>2</sup>, Oscar Uribe<sup>3</sup>, Luis Ramírez<sup>4</sup>, Luis García<sup>5</sup>, Gloria Vásquez<sup>6</sup>

## INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica con producción de autoanticuerpos anti dsDNA de manera T-dependiente<sup>1</sup>; por lo tanto, la participación de las células presentadoras de antígeno (APC), por las interacciones MHC:péptido-TCR, CD40-CD40L, CD80 y CD86 con CD28, es necesaria para el desencadenamiento de la respuesta autoinmune. En las APC, la regulación positiva de moléculas HLA-DR, CD40, CD80 y CD86 se da por estímulos endógenos (citoquinas) y exógenos (patógenos o sus productos)<sup>2</sup>. Dentro de éstos últimos están los dinucleótidos Citosina-Guanina hipometilados (CpG) presentes en DNA de procariontes que son reconocidos por el receptor TLR9<sup>3</sup>. Sin embargo, los pacientes con LES presentan CpG circulantes de DNA propio, cuyo reconocimiento por TLR9 podría participar en la inducción de moléculas HLA-DR y coestimuladoras en las APC y por ende regular la activación de linfocitos T y B autorreactivos en estos pacientes.

## OBJETIVOS

Determinar la expresión de HLA-DR, CD40, CD80, CD86 y TLR9 en monocitos (CD14<sup>+</sup>), linfocitos B (CD19<sup>+</sup>) y células dendríticas (BDCA-3<sup>+</sup>) de pacientes con LES y controles sanos.

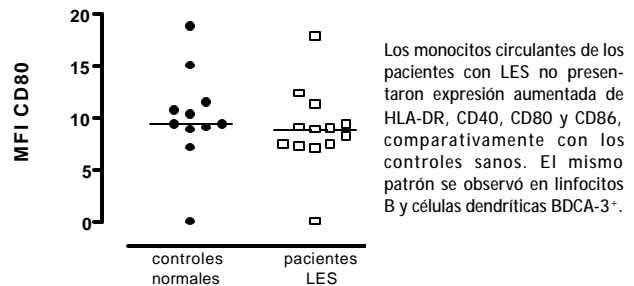
## METODOLOGÍA:

Los mononucleares circulantes de pacientes con LES (n=15) y de controles sanos (n=12) fueron marcados con anticuerpos anti-CD14, CD19 y BDCA-3, simultáneamente con anti-CD40, CD80, CD86 y TLR9 y analizados por citometría de flujo.

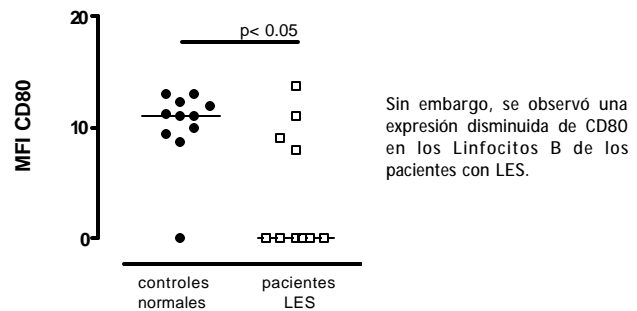
<sup>1</sup> Estudiante de Maestría. Posgrado Ciencias Básicas Biomédicas. Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética. sorayazorrom@yahoo.com  
<sup>2</sup> Profesional de Laboratorio. Unidad de Citometría de Flujo  
<sup>3</sup> Profesor. Grupo de Reumatología de la Universidad de Antioquia  
<sup>4</sup> Profesor. Grupo de Reumatología de la Universidad de Antioquia  
<sup>5</sup> Profesor-Investigador. Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética  
<sup>6</sup> Profesor-Investigador. Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética y Grupo de Reumatología de la Universidad de Antioquia

## RESULTADOS

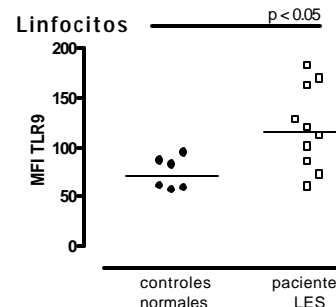
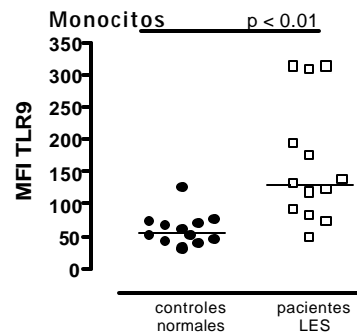
Expresión de CD80 en linfocitos B de pacientes con LES y controles normales

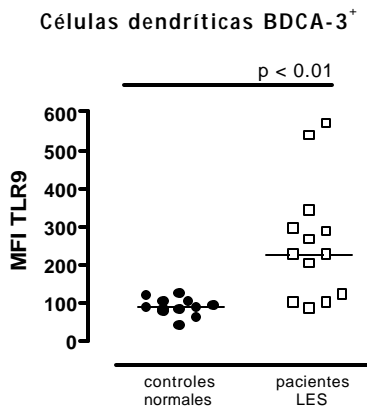


Expresión de CD80 en linfocitos B de pacientes con LES y controles normales



Expresión de TLR9 en pacientes LES y controles normales





La expresión de TLR9, fue significativamente mayor en los tres tipos celulares de los pacientes con LES.

### CONCLUSIONES

No se observó una mayor expresión de HLA-DR, CD40, CD80 y CD86 en APC circulantes de los pacientes con LES que sugiera activación, aunque no se descarta que en los órganos linfoides secundarios se esté dando este evento. La mayor expresión de TLR9 en éstas células les podría conferir una mejor capacidad para reconocer los CpG, conllevando a la inducción de moléculas HLA-DR, CD40, CD80 y CD86 y permitiendo la activación de linfocitos T y B autorreactivos.

### PALABRAS CLAVE

LES  
APC  
Coestimulación  
CPPS  
TLR9

### BIBLIOGRAFÍA

1. CROW M, KIROU K. Regulation of CD40 ligand expression in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology* 2001;13:361-369.
2. HARDING C, RAMACHANDRA L, WICK M. Interaction of bacteria with antigen presenting cells: influences on antigen presentation and bacterial immunity. *Current Opinion in Immunology* 2003;15:112-119.
3. HEMMI H, KAISHO T, TAKEDAK, AKIRA S. The Roles of Toll-Like Receptor 9, MyD88, and DNA-Dependent Protein Kinase Catalytic Subunit in the Effects of Two Distinct CpG DNAs on Dendritic Cell Subsets. *The Journal of Immunology* 2003;170:3059-3064.

Proyecto Colciencias No. 115-04-12938

## Respuesta terapéutica de pacientes con malaria por plasmodium falciparum a los antimaláricos y fenotipo y genotipo del citocromo p450

Valentina Guzmán<sup>1</sup>, Jaime Carmona<sup>2</sup>, Fanny Cuesta<sup>2</sup>  
Grupo Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

### INTRODUCCIÓN

En la evaluación de la eficacia a los antimaláricos, la falta de concordancia entre el fenotipo observado *In vivo* en el paciente (respuesta exitosa, falla) e *In vitro* en el parásito (sensible, resistente), sugiere que factores como el metabolismo del medicamento en el hospedero pueden cumplir un papel determinante. El metabolismo de varios antimaláricos es realizado por el complejo citocromo P-450 (CYP450) en el hígado (1) y su actividad es vulnerable a la inhibición y a la inducción por: el estado nutricional, el genotipo enzimático y la administración concomitante de otros medicamentos (2). La amodiaquina (AQ) es metabolizada al compuesto activo N-desetilamodiaquina por el CYP2C8 y la mefloquina (MQ) es metabolizada a carboximefloquina (su forma de excreción), por el CYP3A4; la inhibición del CYP450 puede convertir un metabolismo rápido en lento llevando a concentraciones inefectivas del medicamento, mientras que la inducción puede acelerar la conversión a su metabolito y favorecer la excreción rápida del mismo.

### OBJETIVO

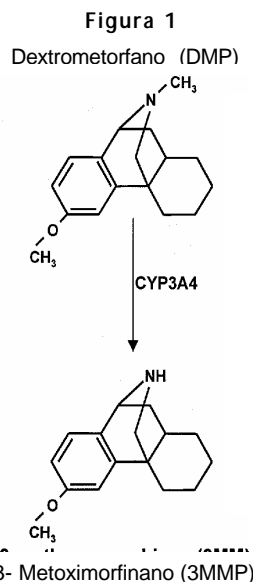
Evaluar la relación entre el fenotipo y el genotipo del CYP450 y la respuesta terapéutica de pacientes con malaria *falciparum* (adecuada y falla) a la MQ y a la AQ.

### METODOLOGÍA

Población: adultos (n=122) con malaria por *P. falciparum* sin complicaciones de Tumaco (Nariño), Turbo, Medellín y El Bagre (Antioquia), tratados con MQ y AQ. Se evaluó: 1. respuesta terapéutica, 2. concentración máxima y en el día 14 del medicamento por HPLC; 3. fenotipo del CYP3A4 empleando como fármaco prueba el dextrometorfano y estableciendo la relación metabólica del dextrometorfano/3- metoximorfinano presentes en orina (3) (Figura N° 1) y 4. el genotipo del CYP3A4 y del CYP2C8 por medio de la técnica PCR RFLP (4) .

.....  
1 Estudiante de Maestría, Posgrado en Ciencias Básicas Biomédicas

2 Profesores, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia  
Correo electrónico: valentinagp@hotmail.com



## RESULTADOS PRELIMINARES

Dos pacientes presentaron concentraciones por debajo de 620ng/mL; a la 24 horas uno de ellos presentó falla terapéutica. No se halló diferencia estadísticamente significativa entre la concentración a las 14 horas y la respuesta al tratamiento. (Ver Tabla N° 1).

Tabla N° 1

	RESPUESTA TERAPÉUTICA		FREC %
	RCA n=104 (85)	FALLA n=18 (15)	TOTAL (n=122)
<b>ZONA (1)</b>			
Bagre	53 (95)	3 (5)	56 (46)
Medellín	3 (100)		3 (2)
Turbo	37 (93)	3 (7)	40 (33)
Tumaco	11 (48)	12 (52)	23 (19)
<b>TRATAMIENTO (2)</b>			
AQ	21 (58)	15 (42)	36 (30)
AQ-SP	33 (100)		33 (27)
CQ	5 (100)		5 (4)
MQ	45 (94)	3 (6)	48 (39)
<b>CONCENTRACIÓN MÁXIMA (24 horas)</b>			
≤ 620 ng mL**	1 (50)	1 (50)	2 (6)
> 620 ng/mL	23 (82)	5 (18)	28 (94)
<b>RELACIÓN METABÓLICA DMPO:3MMP***</b>			
< 1.5 mg/mL	30 (97)	1 (3)	31 (82)
≥ 1.5 mg/mL	7 (100)		7 (18)

\*\* Concentración necesaria para la inhibición del crecimiento del parásito.

\*\*\* Punto de corte para establecer metabolizadores rápidos y lentos por la enzima CYP3A4

(1) Chi2= 31.73, p= 0.00000060

(2) Chi2= 30.07, p= 0.00000134

## CONCLUSIONES

- El metabolismo acelerado de pacientes con falla a MQ y la baja concentración máxima de MQ en uno de estos pacientes, indican que factores del hospedero deben analizarse en la respuesta a antimaláricos.
- El 18% de metabolizadores lentos tuvo respuesta adecuada a MQ; solo 1 paciente (3%) fue metabolizador rápido y presentó fracaso terapéutico como se esperaba, puesto que sólo una eliminación rápida del medicamento podría ocasionar falla.
- El metabolismo lento encontrado es un hallazgo importante en la predicción de la respuesta antimalárica y la de otros medicamentos, pues el CYP3A4 metaboliza muchos medicamentos de aplicación clínica.

## PALABRAS CLAVE

MALARIA  
ANTIMALÁRICOS  
FARMACOCINÉTICA  
CYP450

## REFERENCIAS

1. MURRAY M. Induction and inhibition of CYPs and implications for medicine. *Mol Aspects Med.* 1999; 20(1-2).
2. GUENGERICH FP. Human Cytochrome P450 Enzymes. In *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry* (Second edition). Edited by Paul R Ortiz de Montellano. Plenum Press, New York, 1995.
3. DUCHARME J, ABDULLAH S, WAINER IW. Dextromethorphan as an in vivo probe for the simultaneous determination of CYP2D6 and CYP3A activity. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1996; 678(1).

## Evaluación de la reacción acrosomal en espermatozoides humanos inducida por oligosacáridos

Walter Cardona<sup>1</sup>, María Munece, Ángela Cadavid<sup>3</sup>

## INTRODUCCIÓN

La capacitación es un proceso necesario que debe sufrir el espermatozoide para poder llevar a cabo la fertilización del oocito. Este evento se da durante su paso a través del tracto reproductor femenino, donde ocurre la interacción entre los espermatozoides y las células del epitelio oviductal, la cual es

1 Estudiante de Maestría, Ciencias Básicas Biomédicas. Grupo Reproducción-Biogénesis. Universidad de Antioquia. wdcmaya@yahoo.com

2 Ph D. Laboratorio de Estudios Reproductivos, Cátedra de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

3 Dr Sci, Coordinadora Grupo Reproducción-Biogénesis. Universidad de Antioquia.

dependiente de carbohidratos. Adicionalmente, el espermatozoide necesita interactuar con una serie de moléculas presentes en la zona pelúcida, que permiten un reconocimiento específico entre el espermatozoide y el oocito. La interacción entre gametos es específica de especie; ésto indica que la zona pelúcida posee ligandos que son reconocidos por los espermatozoides y que éstos poseen receptores que le permiten la unión al oocito (1).

## OBJETIVO

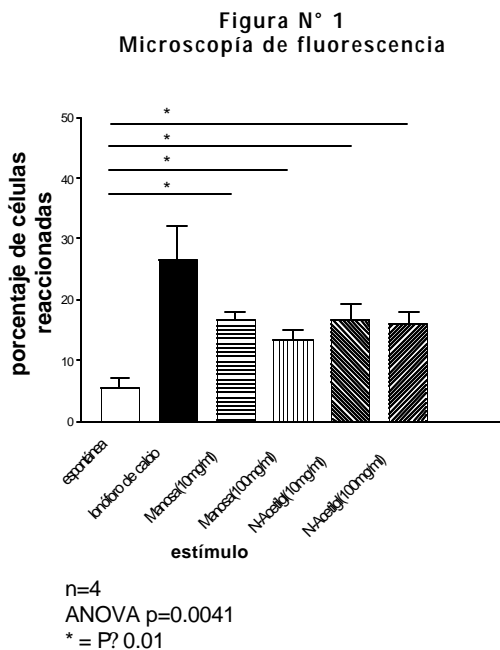
Evaluar el efecto de varios oligosacáridos sobre el proceso de interacción entre el espermatozoide y el oocito.

## METODOLOGÍA

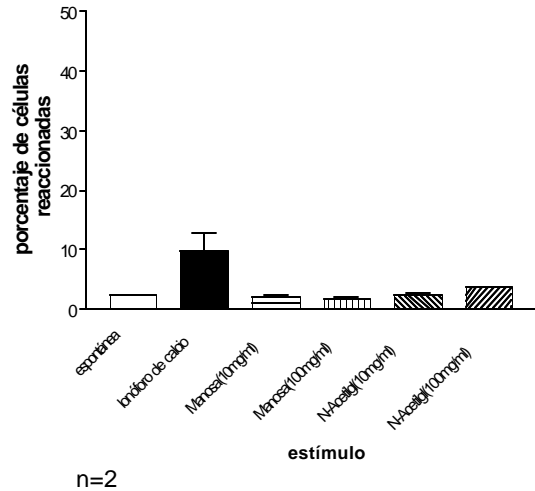
La inducción de la reacción acrosomal se realizó mediante el uso de Ionóforo de calcio y de oligosacáridos presentes en la zona pelúcida (N-acetilglucosamina, manosa, A23187). Luego se evaluó la reacción acrosomal por microscopía de fluorescencia y citometría de flujo utilizando la lectina *Pisum sativum* y el anticuerpo monoclonal anti-CD46, respectivamente.

## RESULTADOS

La determinación de la reacción acrosomal mediante microscopía de fluorescencia mostró un aumento estadísticamente significativo al comparar la reacción acrosomal espontánea contra los estímulos, a dos concentraciones diferentes (10 y 100 mg/ml) (Figura 1). En contraste, mediante citometría de flujo no se observó aumento en la reacción acrosomal espontánea ni tampoco en la inducida por los oligosacáridos (Figura N° 2).



**Figura 2**  
Citometría de flujo



## CONCLUSIONES

A diferencia de Miranda (2), nuestros resultados muestran que algunos oligosacáridos pueden inducir por sí solos la reacción acrosomal, lo que permitiría mejorar algunas metodologías que son utilizadas en los programas de reproducción asistida con el fin de aumentar las tasas de fertilización.

Sin embargo nuestros resultados, al igual que los de otros investigadores (3), muestran que el anticuerpo monoclonal anti-CD46 es específico para evaluar la reacción acrosomal completa lo que no sucede con la lectina *Pisum sativum* que permite evaluar tanto la reacción parcial como la completa.

## PALABRAS CLAVE

ESPERMATOZOIDE  
OOCITO  
RECEPTOR  
ZONA PELÚCIDA  
REACCIÓN ACROSOMAL  
OLIGOSACÁRIDOS

## BIBLIOGRAFÍA

1. YANAGIMACHI R. Fertilization in Mammalian. In: Knobil E NJ, editor. The Physiology of Reproduction. New York: Raven Press Ltd.; 1994. p. 189-318.
2. MIRANDA PV, GONZALEZ-ECHEVERRIA F, MARIN-BRIGGILER CI, BRANDELLI A, BLAQUIER JA, TEZON JG. Glycosidic residues involved in human sperm-zona pellucida binding in vitro. Mol Hum Reprod 1997; 3: 399-404.
3. JAISWAL BS, EISENBACH M, TUR-KASPA I. Detection of partial and complete acrosome reaction in human spermatozoa: which inducers and probes to use? Mol Hum Reprod 1999;5(3):214-9.

# Características del gen Duffy y su relación con infección malárica en diferentes comunidades étnicas del Chocó

González, L.<sup>1</sup>, Gómez, J.<sup>2</sup>, Vega, O.<sup>2</sup>, Herrera S.<sup>3</sup>, Bedoya, G.<sup>4</sup>, Ramírez J.<sup>4</sup>, Carmona, J.<sup>5</sup>, Maestre A.<sup>6</sup>

## INTRODUCCIÓN

En humanos la resistencia innata a la infección por *Plasmodium* tiene relación con la presencia de polimorfismos en genes o en proteínas expresadas en la superficie de los eritrocitos. La condición homocigótica negativa para el grupo sanguíneo Duffy resulta en resistencia a la infección por *Plasmodium vivax*. En Colombia se conoce muy poco acerca de la frecuencia de polimorfismos eritrocitarios que confieren resistencia parcial o completa contra la malaria por *P. vivax*, por lo cual se hace necesario realizar una caracterización más profunda de estos fenómenos (1,2)

## OBJETIVO GENERAL

Describir la frecuencia de los genotipos del antígeno Duffy en tres comunidades étnicas (negros, indígenas y mestizos) en el departamento del Chocó y su relación con la infección malárica.

## METODOLOGIA

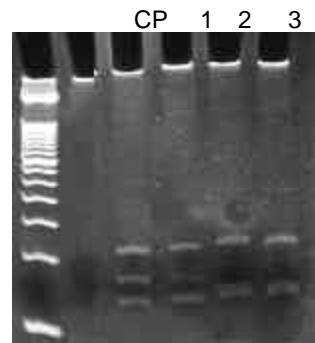
Individuos y localidad: 84 personas de Quibdó (Hospital Ismael Roldán, Centro de salud San Vicente y las orillas del río Atrato).

Diagnóstico de malaria: microscópico y PCR específica de género y especie.

Diagnóstico Duffy: Después de la extracción del DNA a partir de sangre total (método suizo modificado), se realizó PCR anidada de la región (346-568) del gen Duffy. El fragmento resultante fue digerido con Sty I para identificar la mutación (-46 TxC) correspondiente a FY+ (62,77 y 82 pb) o FY- (12,62,65 y 82pb) (Fig 1). El fragmento Fy- fue reamplificado y digerido con la enzima Ban I con el fin de identificar la mutación (131 AxG). Fig 2.(3)

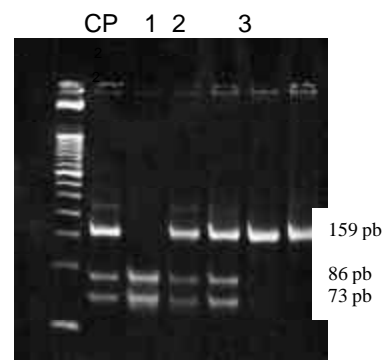
<sup>1</sup> Estudiante de Maestría. Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Antioquia.  
<sup>2</sup> Estudiante de Maestría. Instituto de Inmunología del Valle, Cali, Colombia  
<sup>3</sup> Profesor Investigador. Instituto de Inmunología del Valle, Cali, Colombia  
<sup>4</sup> Profesor Investigador. Grupo Genética Médica. Universidad de Antioquia  
<sup>5</sup> Profesor Investigador. Grupo Genética Molecular. Universidad de Antioquia  
<sup>6</sup> Profesor Investigador. Grupo Malaria. Universidad de Antioquia

Figura 1



FY+ FY- FY- FY-

Figura 2



FYa+FYb-  
FYa+FYb+  
FYa-FYb+

## RESULTADOS

La distribución Duffy con respecto a la etnia se observa en la Figura N° 3. La frecuencia de las 16 personas Duffy + respecto a los alelos FYa y FYb se detalla en la Figura N° 4. Se encontraron seis pacientes positivos para malaria: 4 de la etnia negra con *P. falciparum*, 1 de esa misma etnia con infección mixta por *P. falciparum* por *P. malariae*.

Figura 3  
Distribución de Duffy según etnia

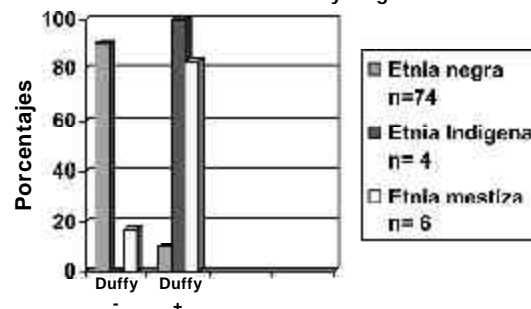
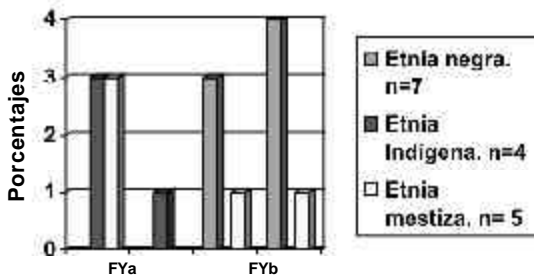


Figura 4  
Distribución de FYa y FYb según étnia



## CONCLUSIONES

Se confirmó por un método molecular la amplia distribución del alelo Duffy negativo en Quibdó e ntre individuos de etnia negra.

Se encontró una frecuencia de infección malarica de 7% (todos los individuos tenían parasitemias menores de 5.000 parásitos/mm<sup>3</sup>), con predominio de infección por *P. falciparum* y ausencia de infección por *P. vivax* en individuos Duffy negativo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. LIVINGSTONE FB. The Duffy blood groups, vivax malaria, and malaria selection in human populations: a review. *Hum Biol.* 1984;56(3):413-25
2. CARLSON J. Inborn resistance to Malaria. In: Wahlgren M and Perlman P. *Malaria: Molecular and clinical aspects.* The Netherlands: Harwood academic publishers;1999.p. 373 – 375
3. TOURNAMILLE C, LE VAN KIM C, GANE P, CARTRON JP, COLIN Y. Molecular basis and PCR-DNA typing of the Fya/fyb blood group polymorphism. *Hum Genet.* 1995;95(4):407-10.

# Inducción de la enzima triptófano 2,3 dioxigenasa por glucocorticoides y su papel en la tolerancia materna al feto

Lina Cadavid<sup>1</sup>, Angela Cadavid<sup>2</sup>

## INTRODUCCIÓN

El mecanismo por el cual la madre no rechaza al feto, sigue siendo una incógnita en la inmunología de la reproducción. Una de las hipótesis planteadas es la inmunosupresión mediada

<sup>1</sup> Estudiante de Maestría, Posgrado en Ciencias Básicas Biomédicas. Grupo Reproducción-Biogénesis. Universidad de Antioquia. linacadavid@eudoramail.com

<sup>2</sup> Dr Sci, Coordinadora Grupo Reproducción-Biogénesis. Universidad de Antioquia

por el catabolismo del triptófano, el cual es un amino ácido esencial para la proliferación de los linfocitos T. Una de las enzimas que cataboliza el triptófano es la triptófano 2,3 dioxigenasa (TDO).

La TDO es inducida por los glucocorticoides en el hígado, pero aún no se conoce si estos inducen la producción de la TDO en la interfase materno fetal al interactuar con los receptores presentes en células estromales y NK; En un modelo murino, se observó que la TDO se expresa en la interfase materno fetal con un pico que coincide con el de mayor actividad de degradación del triptófano, sugiriendo entonces que esta enzima puede estar involucrada en la tolerancia materna al feto.

## OBJETIVO

Determinar si los receptores para glucocorticoides presentes en células NK y en células estromales al interactuar con la hormona, inducen la producción de TDO en la interfase materno fetal en los días 4.5 a 10.5 de la gestación, en un modelo murino.

## METODOLOGÍA

Las células NK y las células estromales se obtienen de deciduas en diferentes días de gestación: las células NK por selección positiva con esferas conjugadas con lectina DBA y las células estromales por digestión enzimática con dispasa y colagenasa 1A. Las células se estimularán con triptófano y dexametasona para extraer el RNA y detectar el RNA de la enzima TDO. En los sobrenadantes de las células se determinará la actividad de la enzima por cuantificación de los niveles de triptófano por espectrofluorometría.

## RESULTADOS ESPERADOS

Se espera que la dexametasona, en presencia de triptófano, induzca la expresión del RNA de la enzima TDO en las células estromales y NK extraídas de deciduas. Si la enzima es producida por estas células se evidenciará en los sobrenadantes la disminución del triptófano.

## CONCLUSIÓN

Hasta la fecha se han obtenido células estromales y NK decíduales de los días 7 a 9 de gestación; de algunas de ellas se extrajo el RNA. Además se inició la estandarización de la cuantificación del triptófano.

## PALABRAS CLAVE

CÉLULAS NK  
CÉLULAS ESTROMALES  
TRIPTÓFANO 2,3  
DIOXIGENASA  
GLUCOCORTICOIDES  
TRIPTÓFANO

## BIBLIOGRAFÍA

1. MELLOR, AL, MUUN DH. tryptophan catabolism prevents maternal T cells from activating lethal anti-fetal immune responses. *J Reprod Immunol* 2001; 52: 5-13.
2. SUZUKI S, TONE S, TAKIKAWA O, KUBO T, KOHNO I, MINATOGAWA Y. Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase and tryptophan 2, 3-dioxygenase in early concepti. *Biochem J* 2001; 355: 425-429.
3. TATSUMI, K, HIGUCHI T, FUJIWARA H, NAKAYAMA T, EGAWA H, ITHO K, et al. Induction of tryptophan 2,3-dioxygenase in the mouse endometrium during implantation. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274: 166-170

# Evaluación de cisticerco de taenia crassiceps como antígeno sustituto para el diagnóstico de la neurocisticercosis

Luz Elena Botero<sup>1,3</sup>, Sonia Agudelo<sup>1,2</sup>

## INTRODUCCIÓN

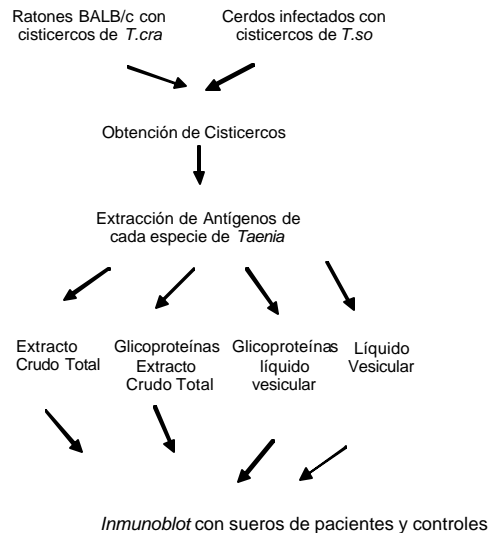
Para el diagnóstico de la neurocisticercosis (NCC) se requiere de extractos antigénicos obtenidos de los cisticercos de *Taenia solium* (T.so), lo cual presenta dificultades técnicas por la difícil consecución de cerdos naturalmente infectados (1). Sin embargo, los extractos antigénicos obtenidos de *Taenia crassiceps* (T.cra) muestran una alta homología con los de T.so, brindando ventajas en la producción de antígenos para implementar en técnicas serológicas (2,3). Nuestro grupo ha venido trabajando en la búsqueda de alternativas para el diagnóstico serológico de cisticercosis humana y porcina en Colombia y en el establecimiento de un modelo animal de fácil mantenimiento que permita la obtención de cisticercos a gran escala.

## OBJETIVO

Evaluar el uso de cisticerco de *Taenia crassiceps* como antígeno sustituto para el diagnóstico serológico de la neurocisticercosis humana.

1. Grupo Interdisciplinario para el Estudio de las Parasitosis Intestinales -GIEPI-
2. Docente-Investigador de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia
3. Estudiante de Maestría Corporación de Ciencias Básicas Biomédicas

## METODOLOGÍA



## RESULTADOS PRELIMINARES

### Establecimiento del modelo animal

#### Análisis estadístico de los resultados

Se logró establecer el cultivo de cisticercos de *T.cra* mediante inoculación intraperitoneal sucesiva, en ratones hembras BALB/c. La cepa se ha mantenido con éxito durante 7 repiques consecutivos. Luego del cuarto repique se estableció que el tiempo óptimo de recuperación de los cisticercos es de 6 semanas, tiempo en el cual los ratones alcanzan un peso promedio de 28 gramos. (Fig. 1).

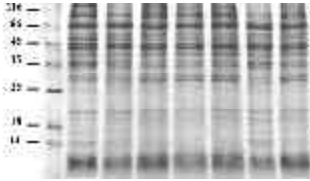
#### Obtención de antígenos

Se ha obtenido antígeno total de extracto crudo y de líquido vesicular, tanto de *T.cra* como antígeno de *T. so*. El de *T. so* fue obtenido de dos cerdos naturalmente infectados. A cada lote de antígeno se le ha analizado el perfil electroforético por SDS-PAGE (Fig. 2 y 3).

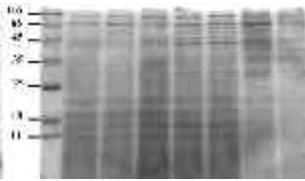
Figura 1.  
Establecimiento del modelo animal para la obtención de cisticercos de *T.cra*.



**Fig. 2.**  
Perfiles electroforéticos  
de Ag EC T.cra



**Fig. 3.**  
Perfiles electroforéticos  
de Ags EC y VF T.so



## PALABRAS CLAVE

TAENIA SOLIUM  
TAENIA CRASSICEPS  
NEUROCYSTICERCOSIS

## BIBLIOGRAFÍA

1. GARCÍA, E., G. ORDÓÑEZ, AND J. SOTELO. Antigens from *Taenia crassiceps* cysticerci used in complement fixation, enzyme-linked immunosorbent assay, and western blot (immunoblot) for diagnosis of neurocysticercosis. *J Clin Microbiol.* 1995; 33:3324
2. VAZ, A.J., C.M. NUNES, R.M. PIAZZA, J.A. LIVRAMENTO, M.V. DA SILVA, P.M. NAKAMURA, AND A.W. FERREIRA. Immunoblot with cerebrospinal fluid from patients with neurocysticercosis using antigen from cysticerci of *Taenia solium* and *Taenia crassiceps*. *Am J Trop Med Hyg.* 1997; 57: 354-7.-5
3. TSANG, V.C., J.A. BRAND, AND A.E. BOYER. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *J Infect Dis.* 1989; 159: 50-59.

# Estudio del efecto de los esteroides aislados de la planta *Solanum nudum* en la membrana del glóbulo rojo humano

Mary Luz López<sup>1</sup>, César Segura<sup>2</sup>, Silvia Blair<sup>3</sup>  
Grupo Malaria, Universidad de Antioquia

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En el mundo existen pocas alternativas terapéuticas para malaria. El Grupo Malaria ha aislado esteroides de la planta *Solanum nudum*, usada para el tratamiento de fiebres por la medicina tradicional colombiana, y ha encontrado que tienen actividad antimalárica *in vitro* e *in vivo* contra *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. berghei*. Los compuestos aislados de *S. nudum* son de

<sup>1</sup> Estudiante de maestría. Corporación Ciencias Básicas Biomédicas.

<sup>2</sup> Profesor- investigador. Universidad de Antioquia

<sup>3</sup> Coordinadora Grupo Malaria. Universidad de Antioquia  
maryluze@hotmail.com

tipo esteroide y se conoce que los esteroides pueden afectar la relación colesterol/fosfolípidos en la membrana del eritrocito (1), igualmente, pueden cambiar su permeabilidad para Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> (2). En los eritrocitos parasitados con *Plasmodium* la redistribución del colesterol en la membrana y la presencia de proteínas del parásito aumentan la permeabilidad. En la membrana del eritrocito se presentan microdominios: arreglos de lípidos y colesterol a los cuales se anclan las proteínas a través del glicosilfosfatidilinositol. Se ha observado como la extracción del colesterol de los microdominios del eritrocito interfiere en la invasión del glóbulo rojo por *Plasmodium* (3), sugiriendo que pueden ser aprovechados funcionalmente como blanco terapéutico. El objetivo de este trabajo es determinar el efecto de los esteroides de la planta *Solanum nudum* en la membrana del eritrocito humano normal e infectado con *P. falciparum*, mediante el análisis de permeabilidad y de microdominios.

## METODOLOGÍA

Se obtendrán los esteroides SN-1 a SN-4 de *S. nudum* a partir de técnicas cromatográficas. La cepa FCB-2 de *P. falciparum* se mantendrá en cultivo continuo según metodología descrita por Trager y Jensen en 1976. Ensayos de hemólisis se realizarán con eritrocitos normales e infectados, tratados y no tratados con los esteroides SN. Los microdominios serán extraídos de las membranas de eritrocitos humanos mediante la solubilización de membranas en frío y gradientes de sacarosa según Salzer y Prohaska en 2001 y la identidad de las proteínas de los microdominios se determinará por western blot.

## RESULTADOS ESPERADOS

Dada la función de los esteroides en las membranas biológicas, se espera que los compuestos SN alteren los microdominios y/o la permeabilidad de la membrana del eritrocito, lo cual permitirá establecer el efecto de los compuestos de *S. nudum* sobre la membrana del eritrocito.

## PALABRAS CLAVES

PLASMODIUM FALCIPARUM  
SOLANUM NUDUM  
ERITROCITOS  
MICRODOMINIOS  
MEMBRANA

## BIBLIOGRAFÍA

1. AMIGO L, MENDOZA H, ZANLUNGO S, MIQUEL JF, RIGOTTI A, GONZALEZ S, et al. Enrichment of canalicular membrane with cholesterol and sphingomyelin prevents bile salt-induced hepatic damage. *J Lipid Res* 1999; 40: 533-542.
2. HAINES TH. Do sterols reduce proton and sodium leaks through lipid bilayers?. *Prog Lipid Res* 2001; 40: 299-324.
3. SAMUEL BU, MOHANDAS N, HARRISON T, MCMANUS H, ROSSE W, REID M, et al. The role of cholesterol and glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins of erythrocyte rafts in regulating raft protein content and malarial infection. *J Biol Chem* 2001; 276: 29.319-29.329.



# Evaluación de la concentración de fention en leche y actividad de colinesterasas eritrocíticas en bovinos en lactancia

Ramírez Nicolás<sup>1</sup>, Ruiz Jhon<sup>2</sup>, Zapata María<sup>3</sup>,  
Betancur María<sup>4</sup>, López Carlos<sup>3</sup>.

## INTRODUCCIÓN

La leche es uno de los principales alimentos para el consumo humano, pero en el proceso de producción desde el origen (granja) puede estar sometida a múltiples tipos de contaminación. Una fuente de contaminación muy importante son los pesticidas, entre los cuales están los organofosforados, (OP), los que se utilizan, entre otros fines, para el control de ectoparásitos como la mosca en el ganado lechero, lo cual es una práctica común en nuestro medio. Subsiguiente al tratamiento de vacas lecheras con OP, estos productos pueden ser eliminados a través de la leche y residuos de OP ser encontrados en ella.

Los pesticidas, entre ellos los OP como el fention, plantean un serio peligro para la salud, por lo tanto, son necesarios estudios que profundicen en el comportamiento de estos plaguicidas en los líquidos corporales de los animales especialmente en los de consumo humano como la leche, con el fin de conocer el riesgo real para la salud de los animales y del hombre. Aunque la medición de los residuos tóxicos y sus metabolitos se puede hacer en otros líquidos biológicos como la sangre y la orina, dadas las características especiales de consumo de leche por los humanos, es necesario cuantificar los residuos de plaguicidas en ella.

## OBJETIVO GENERAL

Cuantificar los niveles de fention en leche después de la aplicación tópica de una dosis de 10 mg/kg de peso vivo del animal, a vacas lecheras lactantes Holstein ubicadas a 2350 msnm y BON x Holstein ubicadas a 1450 msnm, También se harán mediciones de actividad de colinesterasas en eritrocitos.

## METODOLOGÍA

Para la medición de fention en leche se utilizará la técnica de cromatografía de gases según el método de Alfonso Di Muccio et al. 1996, a la que se le deberá realizar una modificación para

.....  
Grupo Interdisciplinario de Análisis de residuos GIAR. Universidad de Antioquia.

<sup>1</sup> Estudiante de Maestría. Posgrado Ciencias Básicas Biomédicas.

<sup>2</sup> Médico Veterinario Msc Profesor Facultad de Ciencias Agrarias Universidad de Antioquia.

<sup>3</sup> Profesor investigador. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Antioquia.

<sup>4</sup> Estudiante de química. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Antioquia.

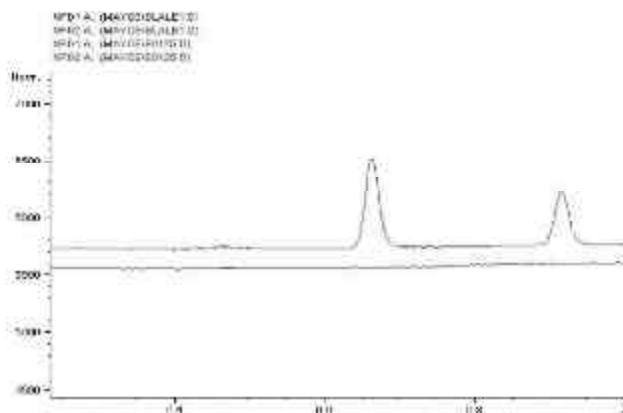
nr Ramirez@epm.net.co

la cuantificación del fention. Para la determinación de actividad de colinesterasas se utilizará el método de potenciómetro de Michel para eritrocitos.

## AVANCE DE RESULTADOS

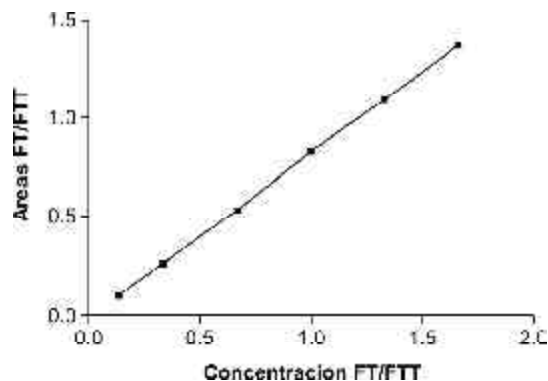
Identificación de los picos de fention y el estándar interno (fenitrotion) por cromatografía de gas en blanco de leche y extracto leche fortificada (Figura N° 1).

Figura N° 1  
Superposición de dos cromatogramas.  
Blanco de leche (línea inferior) y extracto de leche fortificada con fention (0,125 ppm) y fenitrotion (0,1877 ppm) línea superior.



La linealidad del detector frente al analito (fention), se evaluó en el rango de concentraciones en el que se esperan encontrar las muestras reales. (Figura N° 2).

Figura N° 2  
Análisis de regresión lineal  
AFT/AFTT vs CFT/CFTT



FT: fention  
FTT: fenitrotion

Número de pares XY	6
Pearson r	0,9999
Intervalo de confianza 95%	0.9989
Valor de P <0.0001	
R cuadrado	0,9998

La precisión medida como coeficiente de variación se muestra en la Tabla N° 1.

Tabla N°1  
Coeficientes de variación de diferentes concentraciones de fention. Fenitrotion como estándar interno (0,1877 ppm)

Ppm	0,025	0,0625	0,125	0,1873	0,25	0,312
CV	2,02	3,44	0,56	1,2	1,82	1,45

## CONCLUSIONES

**Selectividad-especificidad:** debido a que en el método cromatográfico se utiliza un detector NPD, el cual responde a compuestos fosforados y nitrogenados, el fenitrotion y el fention, los cuales tienen fósforo, presentaron tiempos de retención de 6,6 y 6,9 minutos respectivamente; se observa que no existen otros compuestos en la matriz (leche), en los solventes o en los reactivos que coeluyan con las sustancias de interés (Figura N° 1).

**Linealidad:** el análisis de regresión lineal muestra como la variación en el cociente AFT/AFTT (variable dependiente) está significativamente ( $P < 0,01$ ), relacionado con cambios en el cociente CFT/CFTT (variable independiente). (Figura N° 2).

**Precisión (repetitibilidad):** se observa como el coeficiente de variación en las diferentes concentraciones fue menor del 5% que es lo aceptado para este tipo de análisis (Tabla N° 1).

## PALABRAS CLAVE

INTOXICACIÓN  
ORGANOFOSFORADOS  
RESIDUOS

## BIBLIOGRAFÍA

1. VAN DEN BERG JCT. Strategy for dairy development in the tropics and subtropics. Pudoc Wageningen. 1990. pp 192
2. HARDING F. World milk production. F. Harding First edition. 1995. 166p
3. DI MUCCIO A, PELOSI P, CAMONI I, et al. Selective, solid-matrix dispersion extraction of organophosphate pesticide residues from milk. Journal of Chromatography 1996; 754: 497-506.

# Disrupción del gen que codifica para la glicoproteína de 43kda en el hongo patógeno paracoccidioides brasiliensis

Alvaro Rúa-Giraldo<sup>2,3</sup>, Victoria Sepúlveda<sup>1</sup>,  
Angela Restrepo<sup>1</sup>, Juan McEwen<sup>1,4</sup>

## INTRODUCCIÓN

La Paracoccidioidomycosis es una enfermedad crónica endémica de Latinoamérica causada por el hongo dimórfico *P. brasiliensis*. Poco se conoce sobre los factores que hacen virulento al hongo una vez en el hospedero, lo que hace necesario implementar sistemas de mutagénesis y tamizaje fenotípico que permitan identificar dichos factores y esclarecer los eventos que ocurren durante la infección.

La transformación genética facilitada por *Agrobacterium tumefaciens* permite introducir ADN exógeno en células vegetales y micóticas, convirtiéndose en herramienta valiosa en experimentos de mutagénesis dirigida. Recientemente este sistema ha sido empleado en *P. brasiliensis* (1).

## OBJETIVOS

- Realizar la disrupción del gen de la glicoproteína antigénica de 43kDa de *P. brasiliensis* por medio de la transformación facilitada por *A. tumefaciens*.
- Evaluar por PCR, Southern blot y western blot, las colonias transformadas en busca de aquellas desprovistas del gen GP43 (knockout)

## METODOLOGÍA

Cepas y plásmidos.

*A. tumefaciens* LBA4404 (pAL4404) y GV3101 (pMP90) con los plásmidos AD1624 y AD1625 con secuencias promotoras (pCPC-1 o pGPD), terminadoras (tTRPC), genes de resistencia marcadores de selección (higromicina fosfotransferasa [HPH], ampicilina [Amp-R]), secuencias para transferencia e inserción en el genoma del hongo (región Ti, bordes derecho [right - RB] e izquierdo [left - LB]), sitios de restricción (HpaI y BglIII) y fragmentos de aproximadamente 400pb de las regiones 5' y 3' del gen GP43 (figura 1). Los plásmidos serán introducidos en la bacteria por electroporación.

*P. brasiliensis* ATCC 60855 y B339 en fase de levadura

.....  
<sup>1</sup> Corporación para Investigaciones Biológicas. Sección de Biología Celular e Inmunogenética.

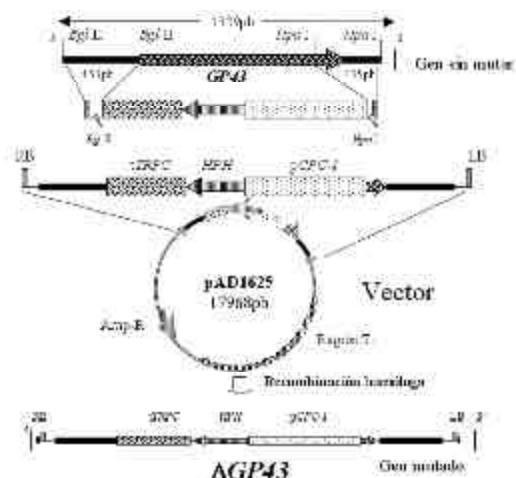
<sup>2</sup> Estudiante de Maestría. Posgrado Ciencias Básicas Biomédicas.

<sup>3</sup> Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad de Antioquia.

<sup>4</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

mcewen@epm.net.co

**Figura 1**  
**Construido para la disrupción**  
**del gen GP43 de P. brasiliensis**



**Procedimiento**

Los cocultivos se harán en medio AB variando la relación hongo:bacteria. Los transformantes se seleccionaran en BHI con higromicina 200mg/ml. Su estabilidad mitótica se evaluará por repique continuo, la disrupción del gen por PCR y southern-blot (2,3) y la producción de Gp43 por medio de western-blot e inmunodifusión en gel empleando sueros de pacientes con paracoccidioidomicosis.

**RESULTADOS ESPERADOS**

La eficiencia de transformación será mejorada y se obtendrán colonias mutantes para el gen GP43 (no productoras de la proteína).

**CONCLUSIONES**

Las colonias knockout permitirán reconocer en futuros ensayos in vivo, el papel de esta proteína en la enfermedad; además, este sistema podrá emplearse en el estudio secuencial de otros genes del hongo, lo que favorecerá el conocimiento de la biología del hongo.

**PALABRAS CLAVE**

PARACOCIDIROIDES BRASILIENSIS  
 AGROBACTERIUM TUMEFACIENS  
 DISRUPCIÓN DE GENES  
 GLICOPROTEÍNA DE 43KDA

**BIBLIOGRAFÍA**

1. LEAL C, MONTES B, MESA A, RUA A, CORREDOR M, RESTREPO A, McEWEN J. Agrobacterium tumefaciens-mediated transformation of Paracoccidioides brasiliensis. Med Mycol (en prensa).

2. ABUODEH R, ORBACH M, MANDEL M, DAS A, GARGIANI J. Genetic transformation of Coccidioides immitis facilitated by Agrobacterium tumefaciens. J Infect Dis 2000; 181:2106-2110.  
 3. SULLIVAN T, ROONEY P, KLEIN B. Agrobacterium tumefaciens integrates transfer DNA into single chromosomal sites of dimorphic fungi and yields homokaryotic progeny from multinucleated yeast. Eukaryot Cell 2002; 1:895-905.

**Ausencia de equivalencia terapéutica de 7 productos genéricos de lincomicina comparados con el compuesto original**

Andrés Zuluaga<sup>1,2</sup>, Beatriz Salazar<sup>1,3</sup>, Carlos Rodríguez<sup>1,2</sup>, María Agudelo<sup>1</sup>, Omar Vesga<sup>1</sup>.

**INTRODUCCIÓN**

La equivalencia farmacéutica (EF) como prueba de equivalencia terapéutica (ET) para productos genéricos parenterales (PG) es un dogma ampliamente difundido y aceptado, pero nunca se ha retado experimentalmente [1]. Comparamos la magnitud de los parámetros farmacodinámicos (PD) de los genéricos de lincomicina (LIN) con los del compuesto original (CO), mediante determinación de su eficacia bactericida in vitro e in vivo.

**METODOLOGÍA**

Para probar la EF se compararon curvas estándar tras ensayo microbiológico (EM), con Difco Antibiotic Medium 11 + M luteus ATCC 9341 y se determinó la susceptibilidad (MIC/MBC) por microdilución en caldo. Para probar la ET el modelo murino neutropénico de infección del muslo (MMNIM) empleó por producto 16 hembras MPF de la cepa Udea:ICR(CD-1) [2] inoculadas con S. aureus GRP-0057. LIN q3h vía SC se inició 2h post-infección, 5 ó más dosis totales, entre 1.17-1200 mg/kg/24h. Los parámetros PD efecto máximo (E<sub>max</sub>), dosis necesaria para 50% de E<sub>max</sub> (P<sub>50</sub>), dosis bacteriostática in vivo (BD), y dosis requerida para matar 1 (1LKD) ó 2 (2LKD) log<sub>10</sub> CFU/g, sirvieron para comparar la eficacia de cada PG con la del CO.

**RESULTADOS**

Se realizaron EM para 7 PG de LIN; todos fallaron la EF según el análisis de ajuste de curvas (CFA), al contener 89-96% menor concentración de LIN (P < 0.02556). Ningún PG presentó diferencias en las MIC/MBC contra S aureus GRP-0057, P > 0.05 por Kruskal-Wallis Test. En el MMNIM, al iniciar LIN, la carga bacteriana era 4.64-5.25 log<sub>10</sub> CFU/g. Los 7 PG demostraron

<sup>1</sup> GRIPE: Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas, Universidad de Antioquia.

<sup>2</sup> Estudiante de Maestría con énfasis en farmacología.

<sup>3</sup> Microbiología de la CCBB.

Correspondencia: [azuluaga@medicina.udea.edu.co](mailto:azuluaga@medicina.udea.edu.co)

eficacia bactericida in vivo inferior respecto al CO: BD: 233.5-1339 vs 208.7, 1LKD = 673 a >1200 vs 337.8, y 2LKD = >1200 vs 585.4 mg/kg/24h, P= <0.0001 por CFA de la curva dosis-efecto. Esto implica que los 7 PG inferiores requieren 100-200% mayor dosis para lograr el efecto bactericida presentado por el CO.

## CONCLUSIÓN

Aunque in Vitro se pueden encontrar resultados contradictorios sobre la EF de PG respecto al CO, nuestros datos en el MMNIM sugieren que los 7 PG de las LIN carecen de equivalencia terapéutica, generalmente por menor actividad o concentración del principio activo.

## PALABRAS CLAVE

EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA  
GENÉRICOS  
LINCOMICINA  
MODELOS ANIMALES

## BiBLOGRAFÍA

1. WHO expert committee on specifications of pharmaceutical preparations. Thirty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, No863)
2. ZULUAGA AF, SALAZAR BE, GALVIS W, LOAIZA S, AGUDELO M, VESGA O. Fundación del primer bioterio MPF funcional de Colombia. Iatreia 2003;16:115-131.

# Hierro libre, transferrina y ferritina séricas de niños con desnutrición grave en terapia de recuperación nutricional. Turbo-Antioquia 2004

Beatriz E. Parra S<sup>1</sup>, Gladis E. Morales M<sup>2</sup>, Luis C. Burgos H<sup>3</sup>, Carlos A. Bernal P<sup>4</sup>, Claudia M. Velásquez R<sup>5</sup>.

## INTRODUCCIÓN

El hierro libre contribuye a la producción de sustancias oxidativas que alteran la permeabilidad de la membrana celular y originan el edema característico del kwashiorkor (1). La OMS recomienda la suplementación con hierro para niños desnutridos, una vez recuperan el apetito.

Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Antioquia. Unidad Vida Infantil - Hospital Francisco Valderrama.

<sup>1</sup> Estudiante de Maestría. Posgrado Ciencias Básicas Biomédicas

<sup>2</sup> Química, Mg Química. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

<sup>3</sup> Médico, Mg Bioquímica. Facultad de Medicina

<sup>4</sup> Médico Pediatra. Facultad de Medicina. Unidad Vida Infantil

<sup>5</sup> Nutricionista Dietista, Mg Ciencias Básicas Biomédicas. Escuela de Nutrición y Dietética; claver@pijaos.udea.edu.co

## OBJETIVOS

- Comparar las concentraciones séricas de hierro libre, transferrina y ferritina en niños con desnutrición edematosa, marasmo y en un grupo control, antes de iniciar la recuperación nutricional.
- Evaluar en los niños desnutridos, el cambio en las concentraciones séricas de hierro libre, transferrina y ferritina, entre el inicio de la terapia nutricional y la recuperación del apetito.

## MÉTODOLÓGÍA

Estudio longitudinal de tipo antes y después.

Sujetos: 60 niños menores de cinco años: 20 marasmáticos (peso/longitud < -3DS), 20 con edema y 20 controles sin signos de infección o enfermedad aparente (peso/longitud  $\pm$  1DS).

Determinaciones: hierro libre mediante electroforesis capilar por acomplejamiento con 1-10 fenantrolina (2), transferrina por turbidimetría, ferritina por MEIA, hierro sérico y proteína C reactiva (PCR) por colorimetría.

## AVANCE DE RESULTADOS

Resultados preliminares en 30 niños; los grupos son comparables, sin diferencias significativas en edad, sexo y raza. El método para cuantificar hierro libre está en proceso, pero se dispone de datos cualitativos. Gráfico N° 1.

Gráfico N° 1

Electroferograma de suero que indica presencia de hierro libre en el área bajo la curva

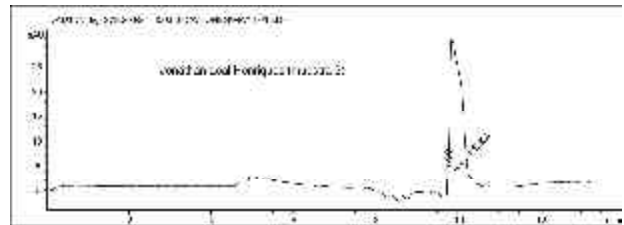


Tabla N° 1

Comparación de variables bioquímicas al momento del ingreso entre los tres grupos

VARIABLE	MARASMO n = 10	EDEMATOSOS N = 10	CONTROL N = 10	Valor P
Hemoglobina (g/dL)	9,5 $\pm$ 2,7	8,6 $\pm$ 1,3	9,3 $\pm$ 0,6	0,491
Hierro sérico (ug/dL)	8 $\pm$ 8	27 $\pm$ 19	44 $\pm$ 26	0,001*
Transferrina (mg/dL)	203 $\pm$ 62	89 $\pm$ 55	333 $\pm$ 55	0,000*
Saturación de transferrina (%)	6 $\pm$ 10	50 $\pm$ 31	13 $\pm$ 10	0,001*
Capacidad de fijación (ug/dL)	218 $\pm$ 85	80 $\pm$ 31	359 $\pm$ 54	0,000*
Ferritina (ng/mL)	32,2 $\pm$ 22,3	135,2 $\pm$ 86,0	22,8 $\pm$ 32,6	0,002*
Albumina (g/L)	2,9 $\pm$ 1,1	2,4 $\pm$ 1,1	-----	0,329
Proteínas totales (g/L)	5,7 $\pm$ 0,8	4,3 $\pm$ 0,7	-----	0,001*
PCR (mg/L)	14,3 $\pm$ 16,2	24,0 $\pm$ 23,5	3,7 $\pm$ 9,9	0,001*

# Determinación de la profundidad y duración de la neutropenia inducida por ciclofosfamida en ratones hembras MPF de la cepa Udea: ICR(cd-1)

Beatriz Salazar<sup>1,2</sup>, Andrés Zuluaga<sup>1,3</sup>,  
Carlos Rodríguez<sup>1,3</sup>, María Agudelo<sup>1</sup>, Omar Vesga<sup>1</sup>.

## INTRODUCCIÓN

El modelo murino de infección del muslo emplea animales neutropénicos para poder determinar la eficacia intrínseca de los antibióticos in vivo. Sin embargo, no se ha definido el número de neutrófilos y la duración de la neutropenia inducida por ciclofosfamida (CFM) intraperitoneal (IP), información fundamental para valorar la reproducibilidad y confiabilidad del modelo.

## METODOLOGÍA

A 15 ratones hembras de la cepa Udea:ICR(CD-1), de 6 semanas de edad y  $25 \pm 2$  gramos de peso, se les inyectó CFM IP (Cytoxan®, BMS), 150 y 100 mg/kg en los días 0 y 3 respectivamente. Muestras de 180  $\mu$ l de sangre para recuento de leucocitos por técnicas manual y automatizada, fueron obtenidas por punción retro-orbital con capilares heparinizados a las 9:00 horas de los días 0, 4, 5, 6, 7 y 11. El recuento diferencial se realizó en extendidos bajo tinción de Wright. Los ratones de reserva (5) se empleaban para reemplazar a los animales experimentales (10) que fallecían a lo largo del proceso.

## RESULTADOS

Dos ratones experimentales debieron reemplazarse tras ser sangrados el día 5 y 3 más el día 6. El día 10 murieron otros 2 ratones, para los cuales no había reemplazo. No hubo diferencias significativas en los recuentos manuales o automatizados. El promedio absoluto basal de neutrófilos fue  $528 \pm 157$  / $\mu$ l (día 0). Tras la segunda y última inyección IP de CFM (día 3), el recuento absoluto se mantuvo en 0/ $\mu$ l (días 4, 5 y 6), con la excepción de un ratón que tuvo 1 neutrófilo en todo el campo el día 5. Ocho de 10 ratones seguían con 0 neutrófilos el día 7, los otros dos tenían 2 y 1 neutrófilos en todo el campo. Los 8 ratones sobrevivientes habían recuperado su recuento basal de neutrófilos para el día 11.

## CONCLUSIÓN

En ratones de la cepa Udea:ICR(CD-1), 2 dosis de CFM de 150 y 100 mg/kg aplicadas vía IP en los días 0 y 3, garantizan

neutropenia homogénea y reproducible ( $< 10$  /  $\mu$ l) hasta el día 7. Once días después de la primera dosis de CFM todos los animales han recuperado la función medular.

## PALABRAS CLAVE

MODELOS ANIMALES  
NEUTROPENIA  
EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

# Caracterización seminal en sabaleta brycon henni: evaluación de factores inhibidores y activadores de la motilidad espermática

Javier Tabares<sup>1\*</sup>, Andrés Montoya<sup>1</sup>, Zulma Ruiz<sup>1</sup>,  
Mario Cerón<sup>2</sup>, Lucy Arboleda<sup>3</sup>, Martha Olivera<sup>1</sup>

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La sabaleta es una especie endémica de las cuencas del Río Cauca y se presenta como una alternativa para la seguridad alimentaria y mantenimiento de la diversidad, sin embargo, se desconocen sus características reproductivas. El objetivo de este trabajo fue caracterizar el balance iónico del plasma seminal y evaluar si la activación de la motilidad está relacionada con el cambio en las concentraciones iónicas del plasma seminal. (1)

## METODOLOGÍA

Se caracterizó el semen de 10 machos (2) cada 15 días durante 12 meses, evaluando aspecto, color, volumen, pH, motilidad, tiempo de activación, viabilidad, morfología, balance iónico y osmolaridad. También se prepararon 15 soluciones, teniendo en cuenta todas las posibles combinaciones de los iones  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  y  $Na^+$  a concentraciones de 0.87, 37.3, 0.83 y 122.8 mM respectivamente (de acuerdo a lo reportado en investigaciones previas). El semen fue diluido 1:1.000 en cada solución, incubado por una hora a 20°C y activado en una solución a base de agua destilada y Hepes (3). Se midió el tiempo de activación y el porcentaje de motilidad. Los datos de motilidad fueron transformados usando Log (100+X). Se realizó un ANOVA utilizando el estadístico de Tukey.

## RESULTADOS

El semen de Brycon henni es blanco y cremoso, con un volumen que oscila entre 0 y 2.2 mL, pH de  $7.5 \pm 0.5$ ; motilidad

<sup>1</sup> GRIPE: Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas, Universidad de Antioquia.

<sup>2</sup> Estudiante de Maestría con énfasis en microbiología.

<sup>3</sup> Farmacología<sup>3</sup> de la CCBB.

Correspondencia: [azuluaga@medicina.udea.edu.co](mailto:azuluaga@medicina.udea.edu.co)

<sup>1</sup> Grupo de Fisiología y Biotecnología de la Reproducción Animal, <sup>2</sup>GRICA Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia. <sup>3</sup> Politécnico Colombiano Jaime Isaza Cadavid. Medellín- Colombia.

\*[jatabares@agronica.udea.edu.co](mailto:jatabares@agronica.udea.edu.co).

del 40%, tiempo de activación de 58.5 segundos, viabilidad del 65 % y concentración de  $2.3 \pm 1 \times 10^{10}$  espermatozoides/mL. El 60-90% de los espermatozoides presentó cabeza rabdiforme y el resto redonda. La concentración iónica del plasma seminal varió a lo largo del estudio (Tabla N° 1), la osmolalidad fue de  $299.9 \pm 5.2$  mOsmol/kg. Las soluciones que contenían  $\text{Na}^+$  indujeron menor motilidad y mayor tiempo de activación (Figura N° 2) y las que incluían  $\text{Ca}^{2+}$  ó  $\text{K}^+$  ó  $\text{Mg}^{2+}$  originaron mayor motilidad y menor tiempo de activación (Figura N° 3).

Tabla N° 1  
Rango de la concentración mM  
de los iones del plasma seminal de B.henni

Ion	Número de muestras leídas	Rango: valores en mM
Potasio*	10	22,56 - 55,8
Sodio	10	169 - 508
Calcio	10	1,5 - 4,15
Magnesio	10	2,42 - 7,74
Total	10	206,66 - 551,45

\*: No detectable en 2 muestras.

Figura N° 1  
Efecto del balance iónico sobre la motilidad espermática en B.henni

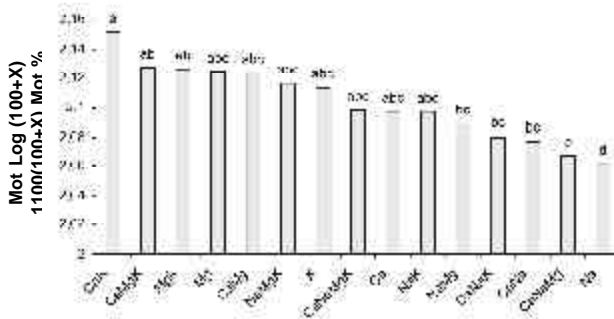
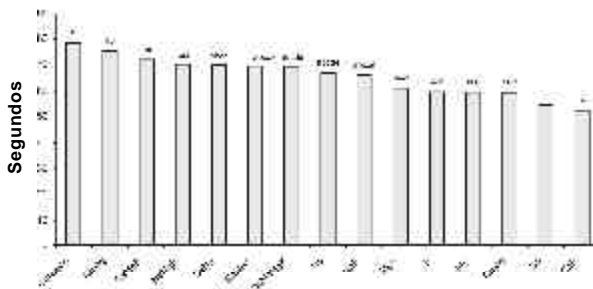


Figura N° 2  
Efecto del balance iónico sobre el tiempo de activación de espermatozoides de B.henni.



## CONCLUSIONES

Los machos de sabaleta producen semen todo el año. Se presenta una tendencia del  $\text{Na}^+$  a comportarse como inhibidor y del  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Mg}^{2+}$  como activadores de la motilidad espermática.

## PALABRAS CLAVE

BRYCON HENNI  
CARACTERIZACIÓN SEMINAL  
ACTIVACIÓN ESPERMÁTICA  
MOTILIDAD ESPERMÁTICA

## BIBLIOGRAFÍA

1. COSSON J, BILLARD R, CIBERT C, DREANO C. Ionic factors regulating the motility of fish sperm in: The male gamete. Chapter 16, p:161-186, 1999.
2. CRUZ P. Caracterización espermática y crioconservación de semen de Yamú (Brycon siebenthalae): situación actual y perspectivas. Memorias VIII Jornadas de Acuicultura Universidad de los Llanos 2002.
3. KRASZNAI Z, MORISAWA M, MORISAWA S, KRASZNAI Z. T, TRÓN L, GÁSPAR R, MÁRIÁN T. Role of ion channels and membrane potential in the initiation of carp sperm motility. Aquat Living Resour 16: 445-449.

# Didelphis marsupialis como un reservorio potencial u hospedero amplificador del virus de la estomatitis vesicular, serotipo new jersey en Antioquia

Carlos Trujillo,<sup>1</sup> John Arboleda<sup>2</sup>

## INTRODUCCIÓN

La Estomatitis Vesicular (EV) es una enfermedad viral, aguda y autolimitante que afecta principalmente bovinos, equinos y porcinos. Es producida por el virus de estomatitis vesicular (VEV), serotipos New Jersey (VEV-NJ) e Indiana (VEV-IN), que son los más importantes epidemiológicamente (1).

Los estudios serológicos demuestran que VEV-NJ y VEV-IN infectan en forma natural una gran variedad de animales silvestres, que están posiblemente implicados en la eco-epizootiología de la EV, como hospederos portadores, amplificadores o reservorios (2).

<sup>1</sup> Estudiante de Maestría, Medicina Tropical

<sup>2</sup> Tutor, Profesor Facultad de Ciencias Agrarias  
Universidad de Antioquia  
cmtrujillo@agronica.udea.edu.co

La zarigüeya (*Didelphis marsupialis*) es un buen candidato para cumplir esta función, debido a que es la especie silvestre mayormente capturada en zonas enzoóticas; presenta altos porcentajes de infección natural (3), resiste la antropización y además, su comportamiento le permite interactuar con diferentes poblaciones de vectores u otros reservorios en los bosques y servir como fuente de infección para las especies domésticas susceptibles.

## OBJETIVOS

Contribuir al conocimiento del ciclo natural y la ecoepidemiología del VEV en Antioquia.

Mostrar excreción viral, mediante aislamiento en cultivos celulares y RT-PCR, a partir de muestras de sangre, saliva, hisopado nasal, conjuntival y rectal en diferentes intervalos de tiempo.

## METODOLOGÍA

Infección experimental de 10 animales, dos controles, cuatro inoculados por escoriación en el hocico y cuatro de manera intradermolingual; el inóculo contiene  $1 \times 10^7$  ufp. Se hará seguimiento con tomas de muestras a las 0, 12, 24, 48 horas y a los 3-7, 14 y 21 días.

## AVANCE DE RESULTADOS

Hallazgos clínicos: al momento se han infectado seis animales, uno como control, tres de manera intradermolingual, presentando lesiones típicas en cavidad bucal: vesículas y desprendimiento del epitelio lingual. Los otros dos infectados por escoriación en hocico presentaron vesículas e inflamación de las aletas nasales y secreción nasal. Se adelantan los procesos de detección de anticuerpos y virus por seroneutralización y RT-PCR, y su aislamiento a partir de cultivos celulares.

## DISCUSIÓN

A nivel clínico es posible establecer la susceptibilidad de la especie a la infección experimental. No tenemos información al respecto de otras investigaciones con esta especie y el VEV. Nuestros resultados constituyen un aporte importante a la epidemiología de la enfermedad. Se espera el procesamiento de las muestras almacenadas y tener conclusiones definitivas al respecto.

## PALABRAS CLAVE

DIDELPHIS MARSUPIALIS  
RESERVORIOS  
ECOEPIDEMIOLOGÍA  
ESTOMATITIS VESICULAR

## BIBLIOGRAFÍA

1. LETCHWORTH GJ, RODRÍGUEZ LL, BARRERA J del C. Vesicular Stomatitis. *The Veterinary Journal* 1999; 157: 239-260

2. VANLEEUVEN JA, RODRÍGUEZ LL, WALTNER-TOEWS D. Cow, Farm and ecologic risk factors of clinical vesicular stomatitis on Costa Rican dairy farms. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 53: 342-350.
3. ARBOLEDA JJ, RESTREPO G A, WOLFF MI, URIBE JH, BEDOYA HA, QUIROZ VH, PÉREZ S, et al. Ecoepidemiología de la estomatitis vesicular en un municipio cafetero de Antioquia. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 2001; 14: 20-27

---

## Detección de la proteína core del virus de la hepatitis C y nivel de expresión de la proteína p 53 en casos de carcinoma hepatocelular

Claudia M. Alvarez F.<sup>1</sup>, Juan C. Arango<sup>2</sup>,  
Gonzalo Correa<sup>3</sup>, Juan C. Restrepo<sup>4</sup>, Maria C. Navas<sup>5</sup>.

## INTRODUCCIÓN

El principal factor de riesgo en más del 80% de los casos de carcinoma hepatocelular, es la infección por el Virus de la hepatitis B (HB) o el de la hepatitis C (VHC). Algunos estudios sugieren que la proteína Core del VHC estaría implicada en el mecanismo oncogénico del VHC, debido a la capacidad de transformación celular en cooperación con H-ras (1), la capacidad de regulación o de interacción proteína-proteína con p53 (2) y al desarrollo de HCC en ratones transgénicos para la proteína Core (3).

## OBJETIVO

Mediante un estudio descriptivo, se pretende establecer si existe correlación entre la expresión de la proteína Core y el nivel de expresión de p53 en casos de HCC asociado a la infección por el VHC. Adicionalmente se determinará el estado replicativo viral.

## METODOLOGÍA

Se estudió un total de 105 muestras de tejido hepático tumoral, incluido en parafina, de casos de carcinoma hepatocelular de 3 hospitales de las ciudades de Medellín y Cali durante el periodo 1995 - 2003. La proteína Core del VHC se detectará mediante inmunohistoquímica en cortes de tejido

.....  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

<sup>1</sup> Estudiante de Maestría. Posgrado Ciencias Básicas Biomédicas. [cmalvarez2001@hotmail.com](mailto:cmalvarez2001@hotmail.com)

<sup>2</sup> MSc, PhD, Departamento de patología

<sup>3</sup> MD, Grupo de Gastrohepatología

<sup>4</sup> MD, MSc, Dr.Sc. Grupo de Gastrohepatología

<sup>5</sup> MSc, Dr. Sc., Grupo de Gastrohepatología

hepático incluido en parafina, con el anticuerpo monoclonal humano anti-Core B12.F8. La detección del ARN genómico y antigenómico se realizará utilizando la enzima rTth y la extracción del ARN total obtenido de cortes de tejido utilizando un kit comercial (kit OPTIMUM Ambion). El nivel de expresión de mRNA de p53 se determinará por RT-PCR semicuantitativa. Como control se amplificará el mRNA de D-globina.

#### AVANCE DE RESULTADOS



#### CONCLUSIONES

Un total de 42 casos de HCC fue diagnosticado en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl y el Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín, durante el período 1995 - 2003.

La detección de la proteína Core del VHC se logró inicialmente en células HepG2 transducidas con el rSFV-Core; posteriormente se detectó la proteína Core en tejido hepático proveniente de pacientes con diagnóstico de HCC asociado al VHC, mediante recuperación antigénica con buffer citrato pH 2.5 y vaporizador por 30 minutos, incluyendo como control negativo, tejido hepático sano.

#### PERSPECTIVAS

Se iniciarán las extracciones de ARN usando el Kit OPTIMUM para detectar el genoma viral y la determinación semicuantitativa del mRNA para p53 usando los primers 5'ttgccgtccaagcaatggatg3' y 5'cagccaagtctgtgacttgacg3' correspondientes al exón 4.

#### PALABRAS CLAVE

VIRUS HEPATITIS C  
CARCINOMA HEPATOCELULAR  
P53  
PROTEÍNA CORE

#### BIBLIOGRAFÍA

1. RAY RB, LAGGIN LM, MEYER K, RAY R. Hepatitis C Virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype. *J Virol.* 1996; 70: 4438-4443.
2. LU W, LO S, CHEN M, WU K, FUNG T, OU J. Activation of p53 Tumor suppressor by Hepatitis C Core protein. *Virology.* 1999; 264: 134-141.
3. MORIYA K, FUJIE H, SHINTANI Y, YOTSUYANAGI H, TSUTSUMI T, ISHIBASHI K, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nature Med.* 1998; 4(9): 1065-1067.

## Trombofilias en pacientes con pérdida gestacional recurrente (PGR)

Henry Cardona<sup>4</sup>, Walter Cardona<sup>1,2</sup>, Serguei Castañeda<sup>1,2</sup>, Joaquín Gómez<sup>5</sup>, Jorge Gómez<sup>5</sup>, Leonor Álvarez<sup>1</sup>, José Torres<sup>1</sup>, Luis Tobón<sup>1</sup>, Gabriel Bedoya<sup>3</sup> y Ángela Cadavid<sup>1,2</sup>

#### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

Una de las posibles causas de la PGR es la trombofilia, la cual se define como una tendencia a desarrollar trombosis con variabilidad en las manifestaciones clínicas dependiente de la región vascular afectada por la ausencia del flujo sanguíneo. La trombosis es una enfermedad multifactorial, en la cual contribuyen factores genéticos y ambientales al riesgo del desarrollo de la enfermedad (1). Las trombofilias heredadas están asociadas a polimorfismos en los genes del factor V Leiden G1691A, protrombina G20210A y metilentetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) C677T; también se asocia a las deficiencias de los niveles de antitrombina III (AT-III), proteína C (PC) y proteína S (PS) en el sistema vascular y a la resistencia a la proteína C activada (RPCa). Varios estudios han encontrado asociación de las trombofilias heredadas con PGR y trombosis venosa asociada al embarazo (2), aunque los mecanismos fisiopatológicos responsables de las patologías vasculares placentarias en mujeres con trombofilia aun no han sido esclarecidos (3).

El objetivo de este estudio es establecer la asociación de las trombofilias heredadas G1691A, G20210A, C677T, las deficiencias de AT-III, PC, PS y la RPCa, con la pérdida gestacional recurrente.

#### METODOLOGÍA

Se está realizando un estudio analítico de casos y controles para determinar la asociación entre las trombofilias y la PGR. La determinación de los polimorfismos se realiza por PCR-RFLP y las de AT III, PC, PS y RPCa por métodos bioquímicos utilizando estuches comerciales.

#### RESULTADOS PRELIMINARES

Hasta la fecha se han analizado, para los polimorfismos genéticos, 72 casos y 108 controles y para los niveles de AT III, PS, PC y RPCa, 46 casos y 97 controles.

- .....
- 1- Grupo de Investigación en Trombosis, Hospital Universitario San Vicente de Paúl\*
  - 2- Grupo Reproducción-Biogénesis\*
  - 3- Grupo GENMOL.\*
  - 4- Estudiante de Maestría, Postgrado en Ciencias Básicas Biomédicas\*, Profesor en Comisión de Estudios, Facultad de Ciencias Agrarias
  - 5- Profesor, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina\*
- \* Universidad de Antioquia.  
Correo electrónico: [henrycadavid@agronica.udea.edu.co](mailto:henrycadavid@agronica.udea.edu.co)



## CONCLUSION

Con el análisis preliminar, se determinó que no hay diferencias estadísticamente significativas en la proporción de incidencia de las trombofilias entre ambos grupos (Ji cuadrado de Mantel y Haenzel, EPI 6 STAT CALC). Por lo tanto, estos resultados sugieren, que en la población estudiada, las trombofilias no están asociadas como factores de riesgo, con la PGR. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para identificar más variantes trombofilicas que puedan explicar la PGR idiopática en nuestra población.

## PALABRAS CLAVE

FV LEIDEN  
RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C  
PROTEÍNA S  
ANTITROMBINA III  
PROTROMBINA G20210A

## BIBLIOGRAFÍA

1. BERTINA R. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86: 92-103.
2. YAMADA H., KATO, E., KOBASHI, G. et al., Recurrent pregnancy loss: etiology of thrombophilia *Semin Thromb Haemost* 2001; 27: 121-129.
3. BRENNER B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost* 1999; 82: 634-640.

---

# Modelo de datos para un sistema de información de urgencias

José Flórez<sup>1</sup>

## INTRODUCCIÓN

La toma de decisiones en los servicios de urgencias debe ser una acción documentada y personalizada de acuerdo a la condición del paciente, existen protocolos y guías de manejo que son susceptibles de automatizarse. Para que un sistema de toma de decisiones clínicas basado en el computador funcione de una manera adecuada, se requiere una estrategia de captura electrónica de la información clínica de forma primaria. Cuando se pretende diseñar un sistema de información, sus interfaces deben ser similares a lo que ocurre en la vida real; por esto es necesario identificar y modelar como se maneja y cuales son los datos que se recolectan en la actualidad, en la historia clínica basada en papel. Nuestro sistema de salud es unico y particular

<sup>1</sup> Estudiante Maestría Ciencias Básicas Biomédicas. Docente Universidad de Antioquia.  
E-mail: josefflo@medicina.udea.edu.co

y cuenta con un Sistema Integral de Información, el cual demanda unos datos mínimos de reporte.

## OBJETIVOS

- Identificar los datos que se recolectan en la Historia Clínica de Urgencias actualmente en Medellín.
- Construir un modelo de datos que permita la manipulación de la información clínica de una manera abierta, actualizable y adaptable a diferentes condiciones clínicas, respondiendo a las necesidades particulares del sistema colombiano de salud.

## METODOLOGÍA

Estudio descriptivo de corte sobre los datos recolectados en la actualidad en los servicios de urgencias de Medellín.

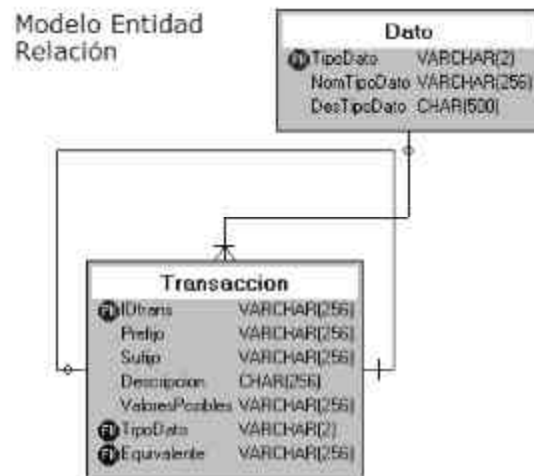
Clasificación sistemática de los tipos de datos que son recolectados por las historias clínicas.

Modelación de un sistema referencial de definición de objetos.

## RESULTADOS

Se recolectaron 13 historias clínicas de los servicios de Urgencias de la ciudad de Medellín, las cuales son representativas de los diferentes modelos existentes. Hay tres tipos diferentes de historias clínicas: de redacción abierta, las cuales se excluyeron, de formato semiestructurado y completamente estructurado, las cuales sirvieron para la construcción del modelo.

Se encontraron 7 tipos diferentes de datos que podían definir 375 formas de registro diferentes.



Con esta información se logró construir un modelo de reposición de objetos jerárquico representado en una base de datos relacional.

## CONCLUSIONES

Con este sistema de reposición se tiene entonces una forma de modelar el almacenamiento de cualquier tipo de datos existente, además de permitir la incorporación de nuevas características. A partir de este esquema es posible modelar datos de cualquier origen y compartirlos con otros.

## PALABRAS CLAVES

HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA  
BASES DE DATOS  
ENTIDAD RELACIÓN

## BIBLIOGRAFÍA

1. República de Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 3374 de 2000. 27/12/2009.
2. LLOYD, D. Requirements for Clinical Comprehensiveness v 1.3. Good European Health Record. 08/01/93.

# Búsqueda de proteínas antigénicas en estadios de desarrollo de fasciola hepática, con uso potencial en el diagnóstico de la fasciolosis bovina

Juan Bedoya<sup>1</sup>, Luz Velásquez<sup>2</sup>, Iván Vélez<sup>3</sup>

## INTRODUCCIÓN

La fasciolosis es una infección de distribución mundial, que causa abundantes pérdidas en el sector pecuario. Existen dificultades para su diagnóstico ya que las pruebas usadas presentan problemas de sensibilidad y/o especificidad (1). Sueros de animales parasitados, reconocen extractos de estadios intermedios del parásito, de manera similar a los antígenos del adulto (2,3).

Esta investigación propone determinar la antigenicidad de extractos de estadios de desarrollo de *F. hepatica*, para identificar antígenos que posibiliten mejorar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas inmunológicas disponibles.

## OBJETIVO

Identificar proteínas antigénicas de *F. hepatica* en los estadios de redia y cercaria, con el fin de evaluar su utilidad en el serodiagnóstico de la fasciolosis bovina.

1. Estudiante de maestría, Corporación Ciencias Básicas Biomédicas U. de A. jukbed@yahoo.es
2. Docente Investigadora Escuela de Bacteriología - PECET, U de A.
3. Director Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, PECET, Universidad de Antioquia.

## METODOLOGÍA

Los adultos y los huevos de *F. hepatica* se aislaron de hígados de bovinos parasitados, las formas larvarias se obtuvieron de caracoles infectados in vitro.

La antigenicidad de los extractos se analizó por Western Blot. Las fracciones reactivas serán purificadas por electroelución y evaluadas en ensayos inmunoenzimáticos con el suero de vacas con y sin fasciolosis.

## AVANCE DE RESULTADOS

Figura N° 1  
Estadios de desarrollo de *F. hepatica* en *L. columella*



Figura N° 2  
Perfil proteico de extractos *F. hepatica*

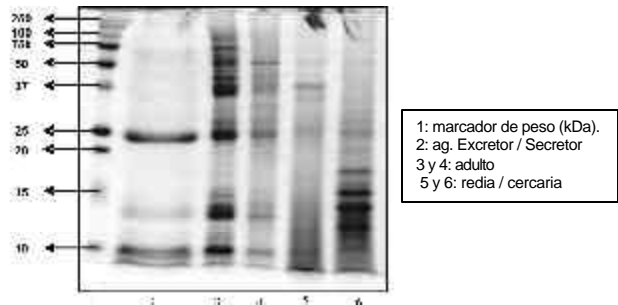
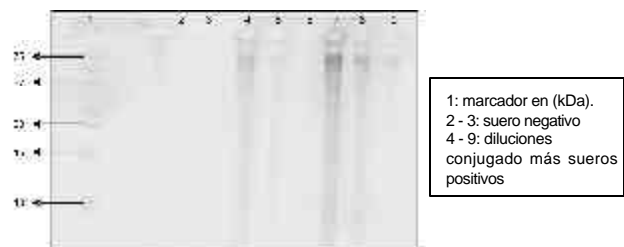


Figura N° 3  
Reactividad de suero de bovinos parasitados con extractos de redia / cercaria de *F. hepatica*



## DISCUSIÓN

El perfil proteico de los extractos de redia y cercaria, coincide con lo referido por Miranda y Col. (2), quienes observaron un patrón de más de 30 bandas (Figura N° 2). Los sueros de bovinos infestados reconocieron bandas de diferentes pesos, destacándose por reactivas las del grupo entre los 37 y los 75 kDa, (Figura N° 3); este resultado difiere de lo reportado por Miranda y Col. (2) quienes observaron en estos extractos solo 2 bandas de 24 y 29 kDa.

Estas evidencias constituyen una alternativa para mejorar la sensibilidad y especificidad en las pruebas usadas en inmunodiagnóstico.

## PALABRAS CLAVE

FASCIOLISIS  
DIAGNÓSTICO  
PARÁSITO ADULTO  
REDIAS

## BIBLIOGRAFÍA

1. HILLYER G. Immunodiagnosis of human and animal fasciolosis. Fasciolosis. CAB International. Editions JP Dalton. Dublin City University Ireland. 1999; cap 13. pp 435-37.
2. MIRANDA E, GARCÍA Z. Identificación de antígenos de diferentes fases de desarrollo de Fasciola hepatica. Tec. Pecu. Mex. 1995; 33; 8-16
3. MOUSA WM. Evaluation of cercarial antigen for the serodiagnosis of fascioliasis in experimentally and naturally infected sheep. Vet Parasitol 2001; 97(1):47-54.

# Efecto del polimorfismo del receptor $\beta_2$ adrenérgico sobre la respuesta antihipertensiva en pacientes con hipertensión esencial

Juan Carlos Méndez<sup>1,2</sup>, Isaac Melguizo<sup>1</sup>,  
Edwin García<sup>4</sup>, Juan McEwen<sup>1,2</sup>, Dagnovar Aristizabal<sup>1,3</sup>.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial esencial (HTE) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y generador indirecto de la enfermedad coronaria, la mayor causa de muertes en Colombia y el mundo [1].

El Sistema Nervioso Simpático (SNS) modifica la resistencia arterial periférica a través del receptor  $\beta_2$  adrenérgico,

<sup>1</sup> Corporación para Investigaciones Biológicas, <sup>2</sup>Universidad de Antioquia, <sup>3</sup>Clinica Medellín, <sup>4</sup>Barts and the London School of Medicine. Clinical Pharmacology. Charterhouse Square. EC1M-6BQ. QMW. UK.

Correspondencia: mcewen@epm.net.co

generando señales intracelulares que regulan la relajación del músculo liso vascular. Este receptor experimenta un proceso denominado desensibilización, es decir, cuando es activado por un agonista por tiempo prolongado, la respuesta no será de la misma intensidad a la inicial. La desensibilización del receptor  $\beta_2$  parece estar determinada por la estructura de aminoácidos polimórficos: Arginina 16, Glicina y Ácido glutámico 27 Glutamina amino terminales. Estas variantes son codificadas por polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) 46 y 79. La función de estos polimorfismos y su efecto en la función vascular es controversial. Evidencias clínica e in vitro sugieren que la Glicina 16 se desensibiliza más rápido que la Arginina; igualmente, el Ácido glutámico 27 facilita la desensibilización versus glutamina [2].

## OBJETIVOS

Evaluar los efectos de la variante genética Arg16Gly en receptor  $\beta_2$  sobre la respuesta vasodilatadora a las catecolaminas.

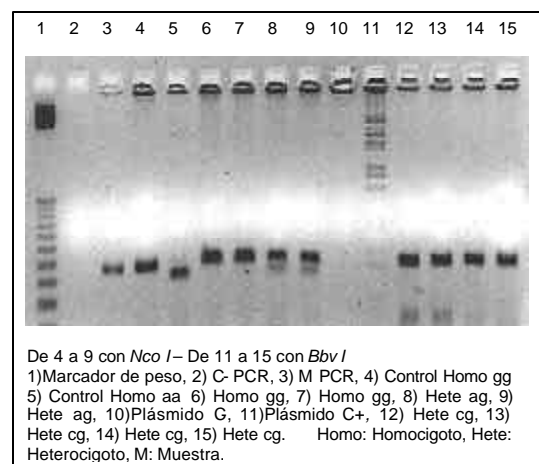
Asignar y comparar la eficacia terapéutica antihipertensiva de acuerdo con el genotipo Arg16Gly del receptor  $\beta_2$  adrenérgico.

## METODOLOGÍA

Estudio prospectivo de casos y controles (doble ciego). Arginina 16 son controles versus Glicina 16 que son los casos.

Se genotifican los polimorfismos 16 y 27 empleando PCR-RFLP Nco I que reconoce el SNP 46 y Bbv I el 79 (Figura N° 1).

Figura N° 1  
Identificación de pacientes homocigotos por RFLP



Los pacientes homocigotos son sometidos a infusión creciente de isoproterenol, evaluando variables hemodinámicas como presión arterial, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y resistencia periférica total. Adicionalmente, se realiza tratamiento con propranolol por 12 semanas.

## RESULTADOS

Se han genotipificado 48 pacientes de los cuales 17 son homocigotos; cinco de ellos reunieron los criterios clínicos de inclusión a los cuales se les realizaron pruebas hemodinámicas.

## DISCUSIÓN

Los polimorfismos del receptor  $\beta_2$  en cada individuo modifican la respuesta vasodilatadora a diferentes agentes agonistas y/o antagonistas, lo cual permite considerar su evaluación con fármacos antihipertensivos. La farmacogenómica a través de marcadores genéticos, podría establecer una metodología de impacto para el diagnóstico y tratamiento de HTA[3].

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dirección Seccional de Salud de Antioquia -Revista Epidemiológica de Antioquia. Vol. 25, No 1-3. 2000. Pág. 83-92.
2. LIGGETT STEPHEN. Molecular And Genetic Basis of B2 adrenergic receptor function. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:s42-6.
3. SPEAR, B. B. HEATH-CHIOZZI, M. HUFF, J. Clinical application of pharmacogenetics. Trends Mol Med. Vol7. Issue 5. Pag 201-4. May 2002.

---

# Evaluación del efecto de tres polimorfismos en el gen del receptor adrenérgico beta-2 en el trabajo de parto pretérmino

Juan Ríos<sup>1</sup>, Cristina García<sup>2</sup>, Sergio Parra<sup>3</sup>, Fanny Cuesta<sup>4</sup>

## INTRODUCCIÓN:

El trabajo de parto pretérmino (TPP), es una causa importante de morbilidad y mortalidad perinatal. Debido a la inmadurez y a su baja capacidad de adaptación al ambiente extrauterino, la supervivencia neonatal y las complicaciones de un recién nacido pretérmino generan un problema de salud pública de importancia mundial.

Los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  ( $\beta_2$ AR) son el principal mecanismo de comunicación intercelular para inducir relajación de las fibras musculares miométriales y tanto estos receptores

<sup>1</sup> Estudiante de Maestría. Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Antioquia.

<sup>2</sup> Estudiante de medicina. Universidad de Antioquia.

<sup>3</sup> Profesor Investigador. Departamento de Farmacología y Toxicología. Universidad de Antioquia.

<sup>4</sup> Jefa. Departamento de Farmacología y Toxicología. Universidad de Antioquia.

como sus vías de señalización intracelular sufren alteraciones importantes en relación con el inicio del trabajo de parto normal.

Recientemente se ha encontrado que la homocigotidad para el polimorfismo Arg16, que está asociado in vitro con la atenuación del proceso de disminución del número de los  $\beta_2$ AR (1), protege del parto pretérmino (2), y que el alelo Glu27, asociado con resistencia a la desensibilización in vitro, contradictoriamente podría ser un factor de riesgo para el parto antes de las 37 semanas de gestación (3).

## OBJETIVOS

- Determinar las frecuencias alélicas de los polimorfismos Arg16Gly, Gln27Glu del receptor  $\beta_2$  y Cys19Arg en el péptido proximal del mismo receptor en una muestra de pacientes con trabajo de parto pretérmino y mujeres con trabajo de parto a término.
- Comparar las frecuencias alélicas de los polimorfismos entre los grupos de casos y controles.

## METODOLOGÍA

Estudio de casos y controles.

Se realizará la selección de pacientes con TPP y como controles, se seleccionarán mujeres con trabajo de parto a término teniendo en cuenta una serie de criterios de inclusión y exclusión.

El DNA genómico será extraído tomando muestras de sangre periférica. Los locus polimórficos serán amplificados por PCR e identificados por técnica de digestión por enzimas de restricción que serán visualizados por electroforesis en geles de agarosa.

## RESULTADOS ESPERADOS

Se espera que la frecuencia alélica para Gly16, Glu27 y Arg19 y que el haplotipo que tenga la combinación de estos sea mayor en el grupo de pacientes que en los controles.

## CONCLUSIONES

Los polimorfismos del receptor adrenérgico beta-2 para los que se ha demostrado implicaciones funcionales, probablemente tengan una participación importante en el componente genético del trabajo de parto pretérmino.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GREEN SA, TURKI J, INNIS M, LIGGETT SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. Biochemistry 1994;33:9414-9.
2. LANDAU R, XIE HG, DISHY V, STEIN CM, WOOD AJ, EMALA CW, SMILEY RM. Beta2-Adrenergic receptor genotype and preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2002;187:1294-8.
3. OZKUR M, DOGULU F, OZKUR A, GOKMEN B, INALOZ SS, AYNACIOGLU AS. Association of the Gln27Glu polymorphism of the beta-2-adrenergic receptor with preterm labor. Int J Gynaecol Obstet. 2002;77:209-15.

# PCR-RFLP de secuencias ITS como método de identificación de especies de anopheles del subgénero nyssorhynchus

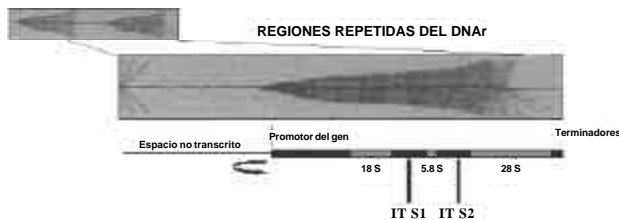
Mario Zapata<sup>1</sup>, Andrea Trujillo<sup>1</sup>, Olga Agudelo<sup>1</sup>, Martha Quiñones<sup>2</sup>, Jake Tu<sup>3</sup>, Shirley Luckhart<sup>3</sup> y Margarita Correa<sup>1</sup>

## INTRODUCCIÓN:

La malaria constituye uno de los problemas más importantes de salud pública en Colombia. Los vectores son mosquitos del género *Anopheles*; en Colombia están presentes especies del subgénero *Nyssorhynchus*, algunas de ellas importantes vectores de malaria, como: *An. albimanus*, *An. darlingi* y *An. nuñeztovari*. Varias especies pertenecientes a este subgénero presentan alta similitud morfológica del adulto, generando dificultad en la identificación taxonómica. En los últimos años se han utilizado marcadores moleculares como los espaciadores internos transcritos (ITS) del DNA ribosomal (DNAr) para examinar variaciones interespecies (ITS2) e intraespecie (ITS1) (1) (Figura N° 1).

Figura N° 1

Unidad transcripcional repetida en tandem del DNAr



La importancia de identificar una especie en particular que habita en una zona en forma simpática con otras especies, reside en que cada una de ellas puede presentar niveles muy diferentes de competencia vectora, influenciando directamente el proceso de transmisión de la malaria e indirectamente la toma de decisiones sobre la implementación de estrategias de control por parte de las entidades competentes.

<sup>1</sup> Grupo de Microbiología Molecular, Escuela de Bacteriología y Lab. Clínico, Universidad de Antioquia  
<sup>2</sup> Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, PECET, Universidad de Antioquia  
<sup>3</sup> Departamento de Bioquímica, Virginia Polytechnic Institute and State University, U.S.A  
 Correo Electrónico: mzapata@catios.udea.edu.co - mcorrea@quimbaya.udea.edu.co

## OBJETIVO

Diferenciar por PCR-RFLP de ITSs especies de mosquitos *Anopheles* del subgénero *Nyssorhynchus*.

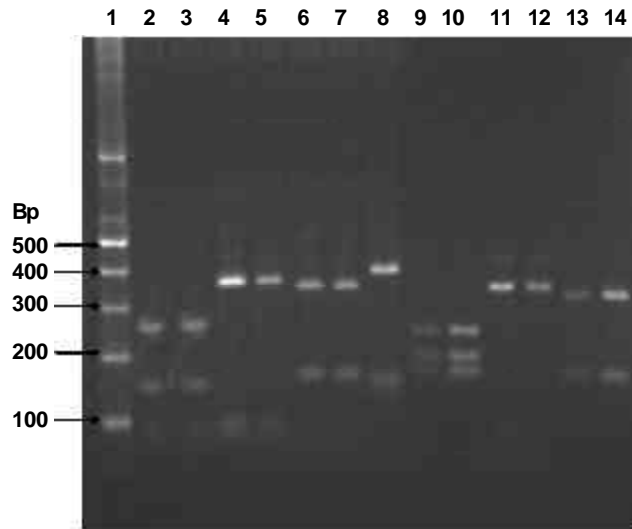
## METODOLOGÍA

Se capturaron mosquitos (Nechí-San Pedro de Urabá) y se identificaron con claves taxonómicas (Suárez y cols-1985 y Faran-1980); se amplificaron las secuencias ITS (Beebe y cols. 2000); se realizó RFLP (enzima *AluI*), se visualizaron en gel al 2%.

## RESULTADOS

Se procesaron 166 mosquitos: *An. nuñeztovari*-51.6%, *An. darlingi*-41%, *An. rangeli*-3.0%, *An. albimanus*-2.0%, *An. albitarsis* sp.-1.2% y *An. triannulatus*-1.2%. El amplificado de las ITS presentó un patrón de restricción diferente para cada especie analizada (Figura N° 2). La PCR-RFLP de ITS2 presentó un patrón de restricción diferente para cada especie analizada hasta el momento no mostró variabilidad, es el caso de *An. nuñeztovari* (Figura N° 3).

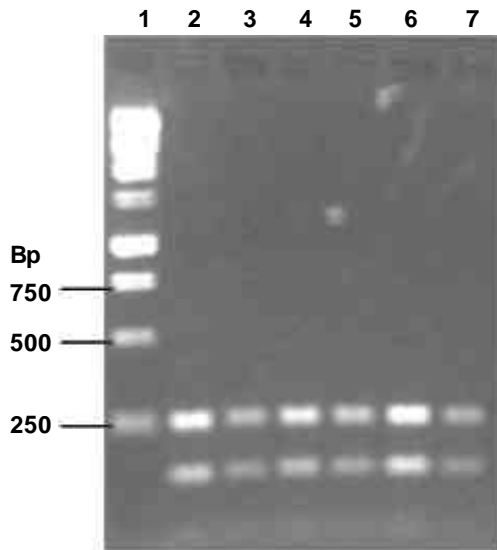
Figura N° 2  
PCR-RFLP de ITS2 mosquitos *Anopheles* subgénero *Nyssorhynchus*



Gel 2% de agarosa 70 V.

Digestión de ITS2 con enzima de restricción *AluI*, diferencia claramente patrones individuales para cada una de las especies de *Anopheles*. Carril 1: peso molecular; carriles 2 y 3: *An. albitarsis*; carriles 4 y 5: *An. nuñeztovari*, carriles 6 y 7: *An. rangeli*, carril 8: *An. albimanus*; carriles 9 y 10: *An. triannulatus*; carriles 11 y 12: *Anopheles punctimacula* (no *Nyssorhynchus*); carriles 13 y 14: *An. darlingi*.

Figura N° 3  
PCR-RFLP de ITS1 An. nuñeztovari



Gel de agarosa al 2% - 70 V.

Digestión de ITS1 con enzima de restricción AluI, no se observa diferencia en los patrones de la digestión en los mosquitos Anopheles nuñeztovari. Carril 1: peso molecular, carriles 2 al 7: An. nuñeztovari.

### CONCLUSIONES

El tamaño del amplicón de ITS2 (500 bp), está en el rango de lo referido para An. darlingi(406bp) en Suramérica (2) y para

An. nuñeztovari(548 bp), An. oswaldoi(531 bp) y An. rangeli(528 bp) en Colombia (3). La técnica de RFLP de ITS2 permitió identificar especies de mosquitos que presentan una alta similitud morfológica, demostrando ser una herramienta útil para diferenciar especies del subgénero Nyssorhynchus. La PCR-RFLP de ITS1 no identificó la presencia de variabilidad en especies como An. nuñeztovari.

### PALABRAS CLAVE

MALARIA  
ANOPHELES SUBGÉNERO NYSSORHYNCHUS  
ESPACIADORES INTERNOS TRANSCRITOS (ITS2- ITS1)

### BIBLIOGRAFÍA

1. BEEBE N, COOPER R, FOLEY D. AND ELLIS J. Populations of the south-west Pacific malaria vector Anopheles farautensis revealed by ribosomal DNA transcribed spacer polymorphisms. Heredity 2000,94: 244-253.
2. MANGUIN S, WILKERSON R, CONN J, RUBIO-PALIS DANOFF-BURG J, and ROBERTS D. Population structure of the primary malaria vector in South America, Anopheles darlingi, using isozyme, random amplified polymorphic DNA, Internal Transcribed Spacer 2, and morphologic markers. Am. J. trop. Med. Hyg. 1999. 60(3): 364-376.
3. RUIZ F.J. Caracterización morfológica y molecular (PCR-RFLP) de algunas especies de Anopheles Nyssorhynchus en el departamento del Putumayo. Tesis de Maestría. Universidad de Antioquia. Instituto de Biología. Medellín. 2003; Pg: 10-11.

# INDICACIONES A LOS AUTORES

1. IATREIA es el órgano oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia; publica artículos aprobados previamente por su Comité Editorial. Está dirigida a los profesionales de la salud en general
2. Los trabajos deben ser inéditos y sometidos exclusivamente a consideración de IATREIA; se exceptúa la reproducción, con permiso del autor o editor, de artículos de especial interés.
3. La dirección para correspondencia y para envío de trabajos es la siguiente: IATREIA, Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, Apartado 1226, Medellín, Colombia.
4. El trabajo debe enviarse en diskete y una copia, a doble espacio en papel tamaño carta, por un solo lado, dejando un margen izquierdo de 4 cm. Cada copia debe incluir todas las tablas y figuras. Si se utiliza reproducción en computador debe llenar todos los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales. En el diskete se deben especificar el programa y la versión utilizados y anexar una copia impresa del artículo. El remitente debe conservar copia de todo el material que envíe pues la revista no asume responsabilidad por daños o pérdida. La extensión máxima aceptable es de 30.000 bytes, los que incluyen las tablas y las referencias.
5. El trabajo debe venir acompañado de una carta del autor principal en la que se exprese que ha sido leído y aprobado por todos los autores. En la carta se consignan también el nombre y la dirección electrónica de cada uno de los autores, y anexar sus hojas de vida.
6. Las ideas expuestas en el artículo son de la exclusiva responsabilidad de los autores.
7. El orden de los artículos será: título, resumen, palabras clave, introducción, materiales y métodos, resultados, discusión, agradecimientos, resumen en inglés y bibliografía.
8. Deben consignarse en la página titular los nombres completos y los títulos académicos de los autores, el nombre de la institución en que realizaron el trabajo y el de la entidad patrocinadora, si la hubo.
9. El resumen debe incluir objetivos, procedimientos básicos, hallazgos y conclusiones principales; en lo posible consignar datos específicos. Debe ser breve, ojalá menos de 200 palabras.
10. Las abreviaturas se explican en su primera aparición y se siguen usando en lo sucesivo.

11. Emplear los nombres genéricos de las drogas; pueden consignarse, como nota de pie de página, los comerciales.
12. Las tablas y cuadros se denominan TABLAS y llevan numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente se coloca en la parte superior de la hoja y las notas en la inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.

Las fotografías, gráficos, dibujos y esquemas se denominan FIGURAS, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hoja separada. Si se trata de microfotografías debe indicarse el aumento utilizado. No enviar originales de fotografías sino copias brillantes en blanco y negro, en diskete o CD; los costos de publicar fotografías en color correrán por cuenta de los autores; las personas no deben ser identificables en las fotografías o se requiere permiso escrito para su publicación.

Se recomienda reducir el número de TABLAS y FIGURAS al mínimo indispensable y el Comité Editorial se reserva el derecho de limitar su número así como el de hacer ajustes en la redacción y extensión de los trabajos.

13. La bibliografía se numera de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escribe según estos ejemplos:
    - a. Artículos de revistas con más de 6 autores (si son hasta 6 autores se citan todos): Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006-1012.
    - b. Libros: Autor o autores personales  
Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2a ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.  
Editor o editores, o bien compilador o compiladores, como autor o autores  
Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.  
Organización como autora y editora  
Institute of Medicine (US). *Looking at the future of the Medicaid program*. Washington: The Institute; 1992.
    - c. Capítulos de libros: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management*, 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.
- Para obtener detalles adicionales sobre la forma de presentar los trabajos y sus bibliografías se recomienda consultar el siguiente documento: Requisitos unificados para trabajos presentados a revistas biomédicas. Comité Internacional de Editores de revistas médicas. Normas de Vancouver. *Acta Méd Col* 1997; 22 (4). IATREIA ha acogido las recomendaciones consignadas en dicho documento.



*¡Somos su opción en Salud!*

---

<b>SUCURSAL MEDELLIN.....</b>	<b>Sede Administrativa:</b> Calle 33 No. 74B - 267 PBX: (094) 415 50 00 <b>Sede Comercial:</b> Calle 33 No. 74B - 311 PBX: (094) 415 50 00 <b>Rionegro:</b> Calle 49 No. 50 - 59 L.117 Tel.: (094) 531 99 33 <b>Apartadó:</b> Calle 98 No. 103 - 111 PBX: (094) 828 01 00 <b>Montería:</b> Calle 27 No. 8 - 70 PBX: (094) 791 90 90 <b>Quibdó:</b> Calle 25 No. 6 - 27 Tel.: (094) 670 83 54
<b>SUCURSAL CALI.....</b>	Carrera 39 No. 5A - 68 PBX: (092) 511 00 00
<b>SUCURSAL BOGOTA.....</b>	Carrera 11 No. 92 - 15 Tel.: (091) 296 60 00
<b>SUCURSAL BARRANQUILLA.....</b>	Carrera 58 No. 74 - 12 Tel.: (095) 368 83 83 Carrera 58 No. 74 - 30 Tel.: (095) 360 50 58
<b>SUCURSAL NORORIENTE.....</b>	<b>Bucaramanga:</b> Carrera 33 No. 44 - 73 Tel.: (097) 643 55 55
<b>SUCURSAL EJE CAFETERO.....</b>	<b>Perelra:</b> Carrera 7 No. 22 - 73 Tel.: (096) 333 30 01

---

LINEA INFORMADORA NACIONAL 01 8000 110 779

[www.coomева.com.co](http://www.coomева.com.co)



La Revista Iatreía agradece su apoyo a las siguientes instituciones:

Facultad de Medicina  
Universidad de Antioquia



Fundación  
Fernando Zambrano Ulloa



Corporación Académica de Ciencias  
Básicas Biomédicas -CCBB-





# IATREIA

CUPÓN DE SUSCRIPCIÓN PARA 2004

Valor = \$ 54.000.00

(Incluye portes nacionales)

Nombre .....

Dirección para envío .....

Teléfono..... Ciudad.....

Forma de pago:

1. Efectivo \$ .....

2. Cheque a nombre de la Universidad de Antioquia \* \$ .....

3. Consignación en la Cuenta de ahorros # 1053-7229522 CONAVI \$ .....

(Enviar comprobante de consignación)

Enviar este cupón junto con su pago a:

IATREIA  
REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
APARTADO 1226  
MEDELLÍN  
COLOMBIA

Para suscripciones en el extranjero incluir US \$ 40.00

\*Si el cheque es de fuera de Medellín debe incluir el valor de la transferencia y los portes.

