

TRIBUNA DEL INVESTIGADOR

Volumen 17, número 1, 2016

www.tribunadelinvestigador.com



Revista
de la
Asociación
para el
Progreso
de la Investigación
Universitaria
(APIU/UCV)

www.apiu.org.ve

75 Aniversario

Instituto de Medicina Experimental "Dr. José Gregorio Hernández"
(1940-2015)

ISSN: 1856-9080

Indizada en: LIVECS / LILACS / LATINDEX / Saber UCV

CONTENIDO

Editorial

1

Instituto de Medicina Experimental (IME)

Discurso inaugural. 1940. *Dr. Augusto Pi Suñer*

5

Discurso pronunciado con motivo de la celebración de los 75 años de la creación del Instituto de Medicina Experimental (IME). *Dr. Marcelo Alfonso R.*

10

El Instituto de Medicina Experimental conmemoró los 150 años del natalicio del Dr. José Gregorio Hernández. Pionero de la Medicina Experimental en Venezuela (1864-2014). *María I. Giacopini de Zambrano*

16

Programa de la celebración de los 75 años de la fundación del IME

20

Estructura y organización del Instituto de Medicina Experimental

23

Secciones (Informes de los últimos cinco años)

28

Laboratorios (Informes de los últimos cinco años)

52

“Políticas de investigación de los Institutos de la Facultad de Medicina”.

Resumen del foro. Moderador: Dr. Alexis Mendoza-León. Participantes invitados: Dr. Félix Tapia, Dr. Marcelo Alfonso, Henry Bermúdez, María A. Lorenzo y Belkisyolé Alarcón de Noya

99

Instituciones que sustentan la investigación del Instituto de Medicina Experimental

Humberto García Arocha (1912-1995). *Sonia Hecker de Torres*

Biblioteca del Instituto de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina.

Alecia Freitas de Acosta: Semblanza y reconocimiento. Biografía de la constancia. *José M. Francisco y Consuelo Ramos De Francisco*

101

Repositorio Institucional Saber UCV: Ventana al conocimiento. *Mauricio Sáez y Levi Galindo*

110

La Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria y sus vínculos con el Instituto de Medicina Experimental UCV. *Consuelo Ramos De Francisco*

113

Instituto de Medicina Experimental y el Programa de Estímulo al Estudiante Investigador. *Isaac Blanca, Dolores Moreno y María I. Giacopini de Z.*

118

Resúmenes de los trabajos estudiantiles del Programa de Estímulo al Estudiante Investigador

123

Postgrado en Ciencias Fisiológicas: Misión, visión y perspectivas. *Keybell Díaz, Carmen García y Zury Domínguez*

155

Resúmenes de los trabajos presentados por los estudiantes del Postgrado en Ciencias Fisiológicas

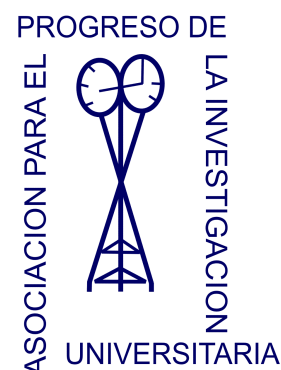
158

Simposium sobre Enfermedades Degenerativas

Genes y demencia. *Carmen C. García, Silvia Martínez, Bárbara Ochoa, Mario Losada, Rafaela Pérez y Fátima Torrico*

166

Cont.



CONSEJO DIRECTIVO PERÍODO 2015-2017

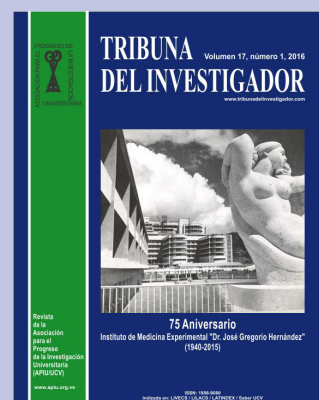
Alexis Mendoza León Presidente

Leonel Salazar Reyes Vicepresidente

Maira Cabrera Tesorera

Isabel Andueza Secretaria de Actas

Elizabeth Marciano de Díaz Secretaria de Correspondencia



“TRIBUNA DEL INVESTIGADOR” COMITÉ EDITORIAL 2015-2017

Consuelo Ramos De Francisco

EDITORA JEFE

Gabriela Contreras

COEDITORA

EDITORES DE ÁREA - COORDINADORES

Tomás Istúriz Coeditor

María Isabel Giacopini Editores

Itala Lippo de Becemberg invitados

Marcelo J. Alfonso del tema

Alberto Lovera Arquitectura

Jesús González Vegas Medicina

Elizabeth Marciano de Díaz Ciencias Veterinarias

Depósito Legal pp. 94-0014

ISSN 1856-9080 (Electrónico)

ISSN 1315-3371

CONTENIDO

La peroxidación lipídica y enfermedades crónicas degenerativas. <i>María Isabel Giacopini de Zambrano</i>	171
Estrategias nutricionales frente al envejecimiento. <i>Flor María Carneiro Muziotti</i>	184
El grupo de trabajo sobre transición alimentaria y nutricional, el Grupo TAN 10 años de investigación acción. <i>Alexander Laurentin</i>	199
Transición alimentaria y nutricional, doble carga nutricional y síndrome metabólico. <i>Mercedes López de Blanco y Mercedes Schnell</i>	202
Trabajos de investigación presentados en las XXIV Jornadas Científicas “Dr. Francisco De Venanzi”	
Las mujeres en las publicaciones del Instituto de Medicina Experimental de la Universidad Central de Venezuela: una perspectiva de 40 años. <i>Ítala Lippo de Becemberg y Daissy Marciano</i>	209
Estrategias para la detección molecular temprana de alfavirus potencialmente epidémicos. <i>Julio Zambrano</i>	216
Anticuerpos anti-receptores $\beta 1$ adrenérgicos en pacientes con Enfermedad de Chagas: Estandarización de la prueba (Elisa) con el péptido sintético de la segunda Asa extracelular del receptor $\beta 1$ adrenérgico. <i>Eglys Marquez, Zoraida Díaz, Arturo Muñoz y Belkisyole Alarcón de Noya</i>	221
Manejo perioperatorio espinal electivo en fibromialgia de alfavirus potencialmente epidémicos. <i>Jesús M. Rodríguez</i>	228
Suplemento de la dieta de gallinas ponedoras con ácidos grasos de la serie omega 3 (n-3) y su incorporación en los fosfolípidos de la yema de huevo. <i>Sandra Golfetto, Iván Golfetto, Ana María Miskiewicz, Ivanna Golfetto, Andrea Golfetto, Ninoska García, Virgilio Bosch</i>	233
Ácidos grasos trans (eláidico y linoleláidico) en margarinas expandidas en Caracas desde el año 2010 hasta el 2015. <i>Holger Ortiz, J. Montilla, Alfonso Pérez C., Rodríguez O.</i>	238
Rol de la 3α , 5α -tetrahidroprogesterona (alopregnanolona) en el control de la neurogénesis durante el desarrollo y en el cerebro adulto. <i>Nathalie Gago, Katherine Alcalá, Marianny Pernía, Gazzen Ezzi, Yvette Akwa, Michael Schumacher, Elizabeth Cardillo, Hilda Guerrero, Daissy Marciano</i>	244
El efecto del factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la Interleucina 6 sobre la proliferación de osteoblastos de rata Sprague-Dawley. <i>Alfonzo González, Placeres-Uray Fa, Alfonzo M. J., Ítala L. de Becemberg</i>	254
Otras actividades en los últimos cinco años	
Discusión de literatura científica por estudiantes de la cátedra de Fisiología normal de la Escuela de Medicina “Luis Razetti”	262
Valores de referencia de energía y nutrientes para la población venezolana	266
Entrega de premios “Dr. Francisco De Venanzi” y Geociencias 2013-2014	270
Instrucciones a los autores y a los árbitros	272



“TRIBUNA DEL INVESTIGADOR”
Volumen 17
número 1
2016



Coordinación
 CONSUELO RAMOS DE FRANCISCO
 MARÍA ISABEL GIACOPINI
 ROSARIO RIVAS
Diseño
 RAMÓN CARTAYA
 GABRIELA CONTRERAS
Diagramación
 RAMÓN CARTAYA
Montaje en la página web
 NEXUS RADICAL C.A.

PORTADA
 Imagen cortesía
 del
 Archivo Histórico de Miraflores

**LA IMPRESIÓN
 DE ESTA REVISTA
 HA SIDO FINANCIADA
 POR EL
 CDCH-UCV**

Tribuna del Investigador es una Revista semestral, multidisciplinaria, electrónica publicada por la Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria (APIU). Fue fundada en 1994 por la Dra. Daissy Marciano bajo su gestión como Presidenta de la APIU, en formato impreso en papel (Vol. 1).

Los objetivos fundamentales son:

1. Propiciar la difusión de estudios e investigadores de carácter interdisciplinario relacionados con el quehacer científico y tecnológico nacional e internacional.

2. Estimular el estudio interdisciplinario, promoviendo en forma especial las relaciones entre las humanidades y las ciencias básicas.

3. Contribuir al esclarecimiento de diversos aspectos relacionados con definición e instrumentación de las políticas científicas y tecnológicas nacionales, en sus implicaciones teóricas y prácticas.

4. Ofrecer la oportunidad de confrontar puntos de vista respecto a problemas que afectan a la comunidad de investigadores.

5. Ser un espacio para la divulgación y la confrontación de los hallazgos alcanzados por los miembros de la comunidad científica y tecnológica.

La revista **Tribuna del Investigador** es una publicación financiada con los recursos provenientes de los aportes de los profesores investigadores adscritos a la APIU/UCV, CDCH/UCV y de instituciones.

La revista publica artículos originales, así como ensayos y comunicaciones cortas que tengan a bien publicar el personal de la UCV, así como de otras universidades e instituciones públicas y privadas.

Indizada en LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud), LIVECS (Literatura Venezolana en Ciencias de la Salud/SINADIB/UCV), LATINDEX y Saber UCV.

Reproducción

Derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida sin permiso escrito de los editores.

Copyright: All rights reserved. No part of this publication may be reproduced without written permission from the Publisher.

Dirección

Universidad Central de Venezuela,
Los Chaguaramos. Instituto de Medicina
Experimental, PB al lado del Auditorio
"Augusto Pi Suñer". Teléfono: 605-3307
apartado Postal 50587, Sabana Grande

www.apiu.org.ve

www.tribunadelinvestigador.com

Correo electrónico: apiu@ucv.ve

ucvapiu@gmail.com, ucvapiu@yahoo.es

Twitter: @apiu-ucv

Es difícil realizar un resumen de la vida académica de una institución como el Instituto de Medicina Experimental (IME) de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV), que fue creado mediante Gaceta Oficial No 20.062 de fecha 21 de Diciembre del 1939, como una dependencia anexa a la Escuela de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV) durante el gobierno del General Eleazar López Contreras. Inicio sus actividades el día 28 de junio del 1940 bajo la conducción del Dr. Augusto Pi-Suñer en el centro de la ciudad de Caracas en su primer local en la Avenida San Martín. Simultáneamente con esta labor creadora, se llevó a cabo una Reforma parcial del Programa de Estudios en la Facultad de Ciencias Médicas, lo cual fue continuado en una segunda edificación ubicada en el lado Este de la vieja Casona de San Lázaro, en la esquina del mismo nombre.

EL IME fue el resultado de una feliz conjunción de iniciativas y circunstancias favorables creado a mediados del siglo XX, al final del periodo feudal existente en Venezuela saliendo de la dictadura gomecista. Posteriormente, durante la construcción de la Ciudad Universitaria de Caracas, (UCV), el IME se mudó a una moderna edificación, el cual es su actual sede desde 1950, quedando como reminiscencia de su origen en la casona de San Lázaro, una escultura del santo, que existe en nuestro jardín interno. Durante este periodo al IME se le confirió el nombre del ilustre médico venezolano Dr. José Gregorio Hernández C. por decisión de la Asamblea Nacional Constituyente de los Estados Unidos de Venezuela bajo la presidencia del poeta Dr. Andrés Bello Blanco, el 31 de mayo de 1947. En la nueva sede, en la UCV, fue colocada una escultura de bronce del Dr. José Gregorio Hernández realizada por el maestro Francisco Narvaéz, la cual permanece en su sitio original.

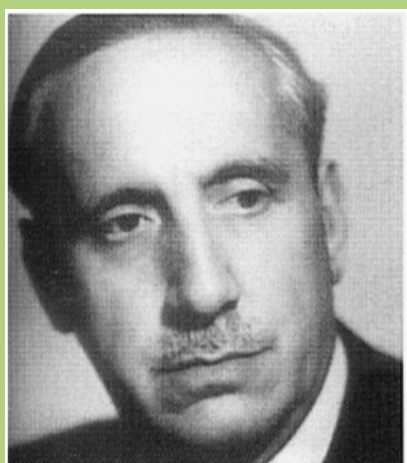
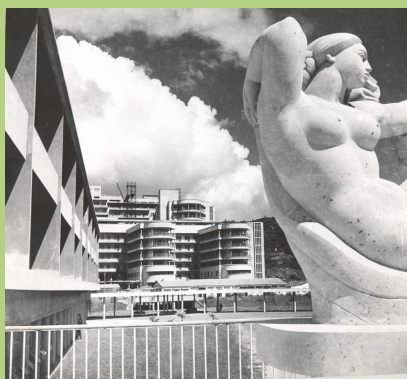
Desde su creación, el IME ha transitado durante los últimos 75 años, la intensa vida política y social nacional atravesada por la Dictadura del General Marcos Pérez Jiménez hasta 1958, seguido por el periodo de la Democracia representativa participando de manera muy activa en la defensa de la Autonomía Universitaria después del allanamiento militar del Presidente Rafael Caldera hasta la denominada Democracia Participativa vinculada al periodo de la actual Quinta República donde dicha Autonomía alcanzó rango constitucional en la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela del 1999.

El personal Docente y de investigación del IME, en especial el Dr. Francisco De Venanzi, junto con otras personalidades del país, fue el creador e impulsor de varias instituciones que forman parte de la Ciencia en Venezuela como son la Facultad de Ciencias y el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) de la UCV, la Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia (ASOVAC) así como la Sociedad Venezolana de Ciencias Fisiológicas (SVCF) y la Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria (APIU), que funciona en el IME y a la cual debemos agradecer sus buenos oficios en la publicación de este número de la Revista de la Tribuna de Investigador con motivo de la celebración de los 75 años de nuestro Instituto.

Producto del esfuerzo de ese Universitario, que fue para el Instituto de Medicina Experimental "Director de Directores", la comunidad científica pudo beneficiarse de una Biblioteca, que no por casualidad lleva su nombre: "Humberto García Arocha", habiendo sido considerada patrimonio de la Facultad de Medicina, y sede del Sistema Nacional de Información Biomédica (SINADIB) impulsado por la excepcional Lic. Alecia de Acosta.

Relevante fue la creación del Doctorado como una consolidación del Curso de Postgrado en Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Medicina de la UCV. De todos los Talleres de apoyo a la investigación Científica aún se mantiene activo, el Bioterio "Emilia Pérez-Ayuso" tal como puede

EDITORIAL (continuación)



constatarse en el resumen de sus actividades expuestas en las presentes jornadas.

Durante sus 75 años de fructífera labor científica, el personal de IME ha publicado más de 2.400 trabajos científicos en revistas indexadas en una relación 1:1 nacionales/internacionales. Las áreas científicas mas impactadas con estas publicaciones han sido las relacionadas con la Psico-neuro-immuno-farmacología, nutrición humana, dislipoproteinemias, neuroendocrinología comparada, genética humana, fisiología músculo-esquelética, respiratoria y cardiovascular, y áreas de la biología molecular y celular de leishmanias, así como de receptores y venenos de escorpiones.

Fue de relevancia, la participación del personal del IME en el estudio del Bocio endémico en la región andina del País, que condujo posteriormente al programa nacional de iodificación de la sal de consumo humano. Es de gran repercusión el descubrimiento en el IME de una nueva especie de escorpión de importancia médica denominado como *Tityus imei*, en honor a nuestra Institución.

En las cátedras de Bioquímica, Fisiología Normal, Farmacología y Patología General y Fisiopatología pertenecientes al Departamento en Ciencias Fisiológicas de la Escuela Luís Razetti que funcionan en el IME se han formado mas de 24.000 médicos venezolanos que trabajan actualmente atendiendo la población venezolana o laborando en varios países en el exterior.

En el Curso de Postgrado en Ciencias Fisiológicas (CPCF) que tiene sede en nuestro Instituto se han formado unos 100 investigadores científicos que actualmente trabajan dentro y fuera del país, en áreas importantes de la Biomedicina.

Actualmente, el IME según el Organigrama aprobado por el CU-UCV en el 2013 está integrado por 3 Departamentos, a saber: 1-El de “Apoyo al Desarrollo Académico” que interactúa con el CPCF y con el Programa de Estímulo al Estudiante Investigador (PEEI) del Pre-grado. 2.-El “Dpto. de Investigación” que posee 7 secciones y 12 laboratorios de investigación, y 3.-el de “Servicios de salud” formado por UNIDEME, Fundagene y Lipidología.

Es importante reconocer la labor tesonera de la Dra. Itala Lippo de Becemberg, creadora de las Jornadas de Investigación del IME, Dr. Francisco De Venanzi, así como su participación con otras personalidades, en el exitoso Programa “Estudiante Asistente de Investigación y Grado Académico con Honores” del Pre grado de la Facultad de Medicina.

Este número especial de la revista Tribuna del Investigador ha sido editado por la Prof. María I. Giacomini de Zambrano y la Presidenta (E) de la APIU, Prof. Consuelo Ramos De Francisco y resume las actividades académicas y científicas de las diferentes instancias e investigadores del IME, de la Facultad de Medicina y la UCV, que formaron parte de la XXIV Jornadas de Investigación Dr. Francisco De Venanzi realizadas entre 23 - 27 de Noviembre del 2015.

Finalmente es justo agradecer a todas las personas que participaron en la organización de este evento de la celebración de los 75 años del IME y en especial a las Profs. Candelaria Alfonso Pérez y María I. Giacomini de Zambrano. Es de destacar el apoyo de la Dirección del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel en las actividades culturales realizadas en dichas Jornadas. También reiteramos nuestro agradecimiento a la Directiva de la APIU por el reconocimiento “Honor al merito Dr. Francisco De Venanzi Institucional concedido al IME (2015) por sus 75 años como Instituto de investigación de la UCV.

Dr. Marcelo J. Alfonzo Rosas

Director del IME

Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
UCV

Aumenta la visibilidad de tus investigaciones
Ingresa a saber.ucv.ve



75 aniversario
del Instituto
de Medicina
Experimental

INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL

DISCURSO INAUGURAL. 1940

Dr. Augusto Pi Suñer
Caracas, 28 de junio de 1940



Dr. Augusto Pi Sunyer (1879-1965). Médico Catalán, investigador, humanista, catedrático-investigador en las Universidades de Sevilla, Barcelona (España), Buenos Aires-Argentina, México y Caracas. Titular de la Cátedra "Ramón y Cajal" Buenos Aires, Fundador del Instituto de Medicina Experimental (Facultad de Medicina, UCV-Venezuela) (1939-1943) y Miembro Honorario-fundador de ASOVAC.

Al acto inaugural, que se cumplió a las 12 m., asistió el Señor Presidente de la República, General Eleazar López Contreras, acompañado de su cuerpo de Edecanes; así mismo el Ministro de Educación Nacional, Dr. Arturo Uslar Pietri; Rector de la Universidad Central, Dr. Antonio José Castillo; Gobernador del Distrito Federal, General Elbano Mibelli; Prefecto del Departamento Libertador, Capitán Luis Rafael Pimentel, y una distinguida representación de nuestros círculos médicos.



El Dr. Augusto Pi Suñer, Profesor de la Cátedra de Fisiología de nuestra Universidad Central y Director del recién inaugurado Instituto, recibió a los asistentes y acompañó al Primer Magistrado y a su comitiva a recorrer los diferentes departamentos que integran el importante establecimiento.

Luego de declarar el Ministro inaugurado el Instituto, el Doctor Pi Suñer pronunció un discurso:

“El Instituto de Medicina Experimental es el resultado de una feliz conjunción de iniciativas y circunstancias favorables. Existe de siempre una tradición científica en Venezuela. Vargas, Cajigal son nombres señeros surgidos al constituirse la Nación. Su obra perdura y su influencia la sentimos todos al través de largos años.

En el campo de la Biología destacan durante más de un siglo los naturalistas. Es tal vez el paso de Mutis, de Humboldt. El estudio de la flora y la fauna del país ha encontrado y sigue encontrando entusiastas. Entre los médicos investigadores predominan los parasitólogos. Estos constituyen una escuela nacional con características propias, merecidamente apreciada en el mundo entero. El conocimiento exacto de las enfermedades autóctonas, producidas por infestaciones, interesó a los médicos venezolanos, que han elaborado así una ciencia propia, determinando la naturaleza de importantes parasitosis e infecciones. Estos trabajos son de la mayor importancia, porque, aparte de su interés científico, el perfecto conocimiento de la patología propia de Venezuela, permite una actuación defensiva, sanitaria, inteligente y eficaz.

Citemos unos nombres que ilustraron la parasitología, y alcanzaron fama internacional: el gran nombre de Beaugerthuy, Rangel, después Tejera, Jesús Rafael Rísquez, Juan

Iturbe, Núñez Tovar, Romero Sierra, Rafael González Rincón, Alberto Fernández, etc. Entre los jóvenes, Torrealba, Iriarte, Pifano... Es seguro que olvidé alguno, y le pido excusa. En Venezuela ha habido además, organizadores, orientadores, maestros. Razetti, Francisco Antonio Rísquez, hoy Izquierdo, y otros más... La teoría de los grandes médicos venezolanos es larga y distinguida.

Cuando ha llegado el momento de la ciencia desinteresada, ha encontrado brillante acogida entre vosotros, No sólo despiertan vuestro interés los problemas que permiten aplicación práctica inmediata; hay otros que parecen de utilidad lejana y, sin embargo, poseen enorme valor gnoseológico y su huella sobre la vida se manifiesta profunda y acaso bien pronto. Será de mucha utilidad el conocimiento de un parásito factor de enfermedad, que se desarrolle y pulule entre nosotros; pero será tanto y más útil saber las condiciones que exija tal parásito para vivir y las maneras de reaccionar el organismo animal, el organismo humano ante su presencia.

La medicina va acercándose a la ciencia a medida que se extienden y fortifican sus fundamentos. Sin estos fundamentos racionales, la medicina es empirismo, es teoría en el aire, es sistema, es fantasía o negocio. ¡Todo menos ciencia! Una recta apreciación de la realidad clínica y una observación en el laboratorio, según riguroso criterio experimental, crean la medicina segura, cierta, real. El camino es duro y dilatado, pero el premio es la verdad.

En todo el mundo se constituyen centros de investigación científica. Centros que corresponden a los más diversos dominios del saber humano. Y si es así, la fundación de centros de estudios original y refiriéndose a diferentes modalidades de las ciencias médicas y

en particular de sus materias básicas, se extiende con la mayor profusión.

La civilización americana había de seguir esta ruta. En un cuarto de siglo se ha dado un bello florecimiento de instituciones y de escuelas médicas científicas en el Continente.

Tuve la fortuna, en 1919, de ser enviado en misión desde España a la República Argentina y al Uruguay. Pude apreciar entonces el fuste de algunos de sus hombres de Ciencia. El insigne fisiólogo argentino Bernardo A. Houssay -la figura más representativa entre los científicos latino-americanos- fué puesto entonces en evidencia y elevado al merecido lugar que hoy ocupa. La cátedra de Fisiología, el Instituto de Fisiología, de Buenos Aires irradian desde entonces luz brillante y los investigadores que allí se formaron son innumerables y de fama general. También otros núcleos de Investigadores argentinos son honra de su patria y la obra que realizan de la mayor importancia. Señalaremos los trabajos trascendentales de Roffo en los dominios de la cancerología, de Escudero en los recambios metabólicos y sus disturbios, la labor clínica de Castex. Y podríamos añadir otros nombres a la sumaria relación.

También en el Uruguay despertó el interés por los problemas científicos: Abelardo Sáenz, hoy jefe de Sección en el "Instituto Pasteur" en París. Mussio Fournier, J. A. Collazo. Y en Chile, con Cruz Coke, con Lipschutz, con Nicolai, con Jaime Pi Suñer temporalmente y después con los discípulos de éste, hoy profesores de renombre, Huidobro y Croxatto.

En el Brasil después de Oswaldo Cruz, después de Chagas, destacan como astros de primera magnitud los hermanos Ossorio de Almeida; Carlo Foa fué llamado a Sao Paulo. El Perú

ha visto a Guzmán Barrón, a Monge y Paz Soldan y México a Ocaranza, Izquierdo, Rosenbluth, el colaborador de Cannon. A México ha llegado un importante número de fisiólogos y bioquímicos españoles de primera categoría y también médicos científicos de otras especialidades. Cuba flamea siempre como una bandera el nombre de Finlay.

Es de esperar que siendo tantos los hogares caldeados, algunos de los cuales mueven ya máquinas a pleno rendimiento, la investigación original alcanza en breve plazo, en la América del Sur como en la América Central, tanta o aun mayor densidad que en los países que más se hayan distinguido por la magnitud de su obra.

No olvidemos en esta relación los Estados Unidos del Norte. Ocupan hoy en el mundo a este respecto uno de los primeros lugares. La civilización pasa a América y es inmenso el porvenir del Continente. Desde el origen de la humanidad la civilización fué desplazándose en sentido opuesto a la rotación terrestre: sigue el curso del sol! Va de Oriente a Occidente. Fué primero en América, después en Asia, en Europa Oriental-Grecia- en Europa Occidental hasta ahora; vuelve a América después de miles de milenios. La catástrofe del siglo XX no hará sino apresurar este tránsito.

Venezuela se ha percatado de todo eso. Venezuela ha tenido un maestro en Ciencia experimental; ha tenido un gran fisiólogo, mordido por la sagrada vocación, José Gregorio Hernández. Experimentó sobre animales, dió clases prácticas en su modesto laboratorio de la Escuela de Medicina, hizo venir instrumentos del extranjero, instrumentos que nos sirven todavía, y despertó el interés en algunos. Existen entre vosotros precedentes a que rendir

tributo y en el solemne acto de hoy quiero evocar su memoria con todo respeto. He de dedicar, además, una cordial salutación al profesor Francisco Guevara que dignamente, durante unos años, rigió la cátedra de Fisiología.

Dos jóvenes fisiólogos marcharon becados al extranjero para completar su formación. Cabrera fué a Gante trabajando con Cornelius Heymans, el ilustre sabio galardonado este año con el premio Nobel de Medicina, y García Arocha se dirigió a New Haven al lado del gran maestro que es John Packard Fulton en la Yale University. A su regreso ocuparán lugar de primera fila en nuestras huestes y estoy seguro de que se complacerán y realizarán obra valiosa en el Instituto de Medicina Experimental, instrumento el más adecuado para que las adquisiciones que hayan realizado encuentren aquí plena expansión.

¿Como llego a ser este Instituto de Medicina Experimental? Se han dado en su favor múltiples circunstancias que lo han hecho posible. El año pasado encontrándome trabajando en París, por cuenta del Comité de la Recherche Scientifique, el doctor Enrique Tejera, Ministro entonces de Educación Nacional, me honró con un contrato para que actuara en esta Universidad. El Ministro había conseguido, por otra parte, de las Cámaras Legislativas, una importante asignación para material científico con destino a la Universidad; para dotar los laboratorios de nuestro primer centro docente. De esta cantidad pudo destinarse una parte para el Instituto, para la adquisición del primer instrumental necesario, que podría adjuntarse al poco que existía ya en el Gabinete de Fisiología de la Escuela de Medicina. Pensó además, el Dr. Tejera a raíz de la llegada, que podrían aprovecharse estas dos casitas en que ahora nos encontramos para la instalación, que juzgaba provisional, de

una Institución de ensayo. El Rector de la Universidad, Doctor A. J. Castillo, siempre bueno, conocedor, bien orientado y entusiasta, colaboró desde el primer momento y con todo calor a esta iniciativa. Pusimos, el Rector y yo, manos a la obra, invirtiendo los meses de julio, agosto y septiembre, en el estudio de los medios más seguros y eficaces de llevar a término el proyecto. Establecimos la lista de material que debía ser adquirido, contando con la parte de la consignación global a la Universidad de que podíamos disponer. Según la idea del Rector debía constituirse un Instituto donde se darían lecciones teóricas y prácticas de determinadas materias experimentales y donde se iniciaría una labor de investigación. Sería el ideal que en este Instituto se enseñara Fisiología, Fisiopatología en conexión con la cátedra de Patología General -que contará seguramente desde el curso próximo con un servicio clínico en el Hospital Vargas- la Bioquímica o Física y Química Médica, y acaso la Terapéutica; que se estableciera en él un núcleo de enseñanzas básicas entre las que forman los estudios de Medicina.

La creación del Instituto de Medicina Experimental y su funcionamiento quedaban facilitados grandemente por la existencia del Instituto de Cirugía Experimental, que tan importantes frutos ha rendido bajo la sabia dirección de mi estimado amigo y compañero el Profesor Corachán. La vecindad de ambas instituciones, la comunicación establecida entre ellas permitirá obra conjunta en muchos aspectos, con lo cual el rendimiento de uno y otro instituto será máximo. Paralelamente a la labor pedagógica, desarrollaremos el trabajo de Investigación original porque pensamos, tenemos plena confianza, en que podemos interesar a gente joven y quizás a personal de otra edad que sientan vocación de hombre de ciencia. El entusiasmo en estas

cuestiones es contagioso: la inercia más difícil de remover es la de los primeros momentos.

A poco de iniciar estos trabajos, el Instituto logró, cabal realización. Constituyóse por una disposición del Ejecutivo Federal. El actual Ministro de Educación Nacional, Profesor Uslar Pietri, al advenir al Ministerio, hizo suya con fervor la idea y no faltaron ni un momento su entusiasmo, su fervor y su consejo. Pudo lograr sumas complementarias para la instalación, las cuales han hecho del Instituto una fundación, en realidad, importante. Al Ministro se debe, igualmente, la inclusión en el Presupuesto Nacional de las asignaciones necesarias para el funcionamiento del Instituto. Su activa intervención ha hecho del proyecto una obra.

Todo el personal del Ministerio desde el Director de Enseñanza superior, Augusto Mijares y por la simpatía demostrada, también los Directores de Cultura, uno en pos del otro, Mariano Picón Salas y José Nucete Sardi, el Jefe Administrativo, Vicente Fuentes, empleados de toda categoría, colaboraron siempre con igual desvelo.

Y del mismo modo nos ha sido preciosa la intervención del Ministerio de Obras Públicas, comenzando por el Ministro, Ciudadano Jorge Aguerrevere, los Directores de Edificios que se han seguido, Eduardo Mier y Terán y Armando Vegas, y el Ingeniero Director de las obras, Carlos Martínez. Este ha demostrado, hora tras hora, el mayor interés por la Institución, en una labor tenaz que ha logrado la feliz adaptación de estos viejos Edificios a sus nuevas funciones, con tan feliz éxito que parecen haber sido construidos ahora y ex profeso para el oficio a que se les destina. La instalación ha resultado perfecta y tiene facilidades de ampliación que serán

sin duda y en fecha próxima de mucha utilidad.

En todas partes ha encontrado el Instituto ambiente favorable. En la Universidad. Además del Rector, cuya decisiva intervención ya se ha señalado, los dos Vice-Rectores, primero el Profesor Amador Octavio, ahora el Profesor González Gorrondona, el Secretario Doctor Gordils y todos los funcionarios del Rectorado, Secretaría y Administración. El Claustro de Profesores de la Universidad ha demostrado en general su satisfacción y de manera particular el Claustro de Profesores de la Facultad de Medicina, con su Decano, Profesor Peña, y el Director de la Escuela, Profesor Luciani, a la cabeza.

Muy brevemente me he de referir al personal del Instituto. Es natural que se sienta emocionado por los resultados conseguidos: citaremos al Jefe de trabajos Prácticos, doctor Fernández Ruiz y el Preparador, bachiller Granier Doyeux. También merece mención especial el ecónomo del Instituto Julio Andrade, que no ha descansado en las tareas, no ciertamente suaves, de instalación y preparación. Todos los demás empleados, hasta los más humildes, trabajaron con laudable dedicación. ¡A todos las gracias en este momento!

El Instituto está en marcha. Nuestro propósito, como antes hemos dicho, es la enseñanza de unas disciplinas médicas, comenzando por la Fisiología, en las mejores condiciones posibles. Enseñanza teórica, demostraciones prácticas individuales, realizadas por los mismos alumnos. También sesiones de seminario, organización bibliográfica, estudio de fuentes, información, colección y clasificación de fichas. Discusión de viejos problemas científicos y, al lado de ellos, de las más

recientes adquisiciones.

Para ello será necesario reunir una biblioteca, suficiente de obras clásicas y de las novedades más relevantes. En nuestra Biblioteca especializada, Fisiología, Biología, Bioquímica –del Instituto de Fisiología de la Universidad de Barcelona, fundado por el gobierno de Cataluña– habíamos reunido en pocos años más de veinte mil títulos, catalogados por mis dos bibliotecarias. Esto constituye un instrumento de trabajo imprescindible. La biblioteca del Instituto en el presente no existe, pero el Ministro de Educación se ha mostrado una vez más ejemplarmente solícito y así es de esperar que este aspecto de la organización del Instituto se vea próximamente iniciado y que nos sea posible la organización del fondo informativo, sin el cual no es posible la investigación ni tampoco la enseñanza. Una vez en marcha la Biblioteca, va creciendo rápidamente por el aporte de fisiólogos amigos y los resultados del cambio de publicaciones, cuando nuestros trabajos nos permiten un volumen de comunicaciones de bastante consideración.

Para formar programas de investigaciones subsisten cuestiones que nos habían ocupado y que siguen siendo dignas de estudio. Publicamos durante veintiocho años los “Treballs de la Societat de Biología”. En sus copiosos volúmenes se encuentra la totalidad de la obra de nuestra escuela. Difundidas por revistas de distintos países y de diferentes idiomas aparecieron numerosas memorias propias y de gran número de colaboradores y discípulos. Comunicaciones a los Congresos Internacionales de Fisiología expusieron también los resultados más importantes. Forma de corpus de nuestra doctrina lo conseguido al estudiar la sensibilidad interna en general, la sensibilidad respiratoria, la sensibilidad trófica, los procesos de

unificación de funciones, las funciones fijadoras hepáticas, la de secreción renal, el metabolismo intermediario de los glúcidos, los procesos anaerobios en el recambio nutritivo, etc., etc. Hay temas en el telar bastante para despertar la curiosidad y el interés de múltiples aspirantes a fisiólogo. Esto aparte de otras cuestiones que irán apareciendo, dignas de estudio.

Al rememorar los trabajos que llenaron mi vida permitidme que por un momento dé expansión a mi melancolía. El dilatado cenáculo científico del Instituto de Fisiología de Barcelona, reunido por treinta y cinco años de labor colectiva, formado por hombres de gran valer, muchos de ellos devenidos profesores del mayor prestigio en diversas Universidades españolas, anda hoy disperso por el mundo, con tantas otras representaciones selectas de la España intelectual. En este momento solemne no puedo olvidar a mis colaboradores de siempre, a mis discípulos, a mis amigos y toda esta afección quiero condensarla en un nombre representativo, mi fraternal compañero, gran maestro Jesús María Bellido, a quien envió un saludo a través del mar. Y excusa esta flaqueza emocional en el día de hoy que es una vez más de creación.

Los temas que quedan indicados como objeto de posibles investigaciones son estrictamente científicos. Pero un Instituto de estudios biológicos no puede desentenderse de la realidad vital, de la masa social, en que se asienta. Las condiciones en que se desenvuelve la vida de los ciudadanos, las características raciales, las peculiaridades étnicas, el biotipo nacional, merecen atento estudio. Problemas como el de la alimentación colectiva, del tono metabólico, de las posibilidades y hábitos nutritivos, etc. Para no citar más que unos ejemplos, han de ser motivo de trabajos que reporten resultados prácticos tangibles. Es así

como, de acuerdo con el ciudadano Ministro de Sanidad y Asistencia Social, Doctor García Álvarez, funcionará en el Instituto una sección para el estudio de esta índole de problemas. Hemos instalado un laboratorio de metabolimetría, una oficina informativa y planeamos una organización que se extienda a instituciones que realizan obras conexas, como el comedor experimental del Ministro de Educación Nacional, la Oficina de Higiene Escolar, que según informes posee fichas interesantes a este respecto, el servicio de puericultura en organización, etc. Extenderemos las investigaciones al interior, entrando en relación con el Gobierno de los Estados y con médicos que en ello particularmente se interesen. Comenzaremos por el Estado Lara, cuyo digno Presidente el Doctor Honorio Sígala, fué distinguido discípulo mío en Barcelona y que se siente patrióticamente interesado por esta clase de estudios y en cuyo Estado, además actúa un médico que ha conseguido ya en el presente datos del más grande interés, el Dr. Bengoa. Pensamos ampliar progresivamente nuestra acción y para ello ha de sernos de mucha utilidad la cooperación del servicio de Estadística e Instituciones de Economía Política.

He aquí esbozado brevemente un ambicioso programa. Nos ha asistido la confianza del Ejecutivo Federal. Siempre, señor Presidente, habéis favorecido, habéis estimulado la obra, prestando la autoridad, emanación de la vuestra, tan alta y justificada. Mi gratitud es profunda, Mi voluntad y la voluntad de mis colaboradores se hallan sin restricción al servicio de los intereses de los Estados Unidos de Venezuela. Habéis querido acentuar vuestra disposición presidiendo este acto. Aceptad la expresión de mi reconocimiento por el aprecio que se ha hecho de mi persona y creed en mi total devoción por la tarea. Es común nuestro objeto. Y es mi deseo

-deseo bien explicable- trabajar por el prestigio de Venezuela”.

Publicado por: Ministerio de Educación Nacional de Venezuela.

Caracas, 28 de junio 1940.

DISCURSO PRONUNCIADO CON MOTIVO DE LA CELEBRACIÓN DE LOS 75 AÑOS DE LA CREACIÓN DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL (IME)

Dr. Marcelo J. Alfonzo Rosas

*Profesor Titular
Director del Instituto de Medicina
Experimental (IME)*

Correo: hmag5@hotmail.com

Buenos días a todos los asistentes.

Hoy se realiza este evento especial para celebrar los 75 años de la puesta en funcionamiento del Instituto de Medicina Experimental (IME). El IME fue creado mediante Gaceta Oficial N° 20.062 de fecha 21 de Diciembre del 1939 como una dependencia anexa a la Escuela de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV) durante el gobierno del General Eleazar López Contreras y siendo el ministro de Educación Nacional, el Dr. Arturo Uslar Pietri. Inició sus actividades el día 28 de junio del 1940 bajo la conducción del Dr. Augusto Pi-Suñer en el centro de la ciudad de Caracas, cerca de la Maternidad Concepción Palacios y luego se trasladó a la vieja casona de San Lázaro, en la esquina del mismo nombre.

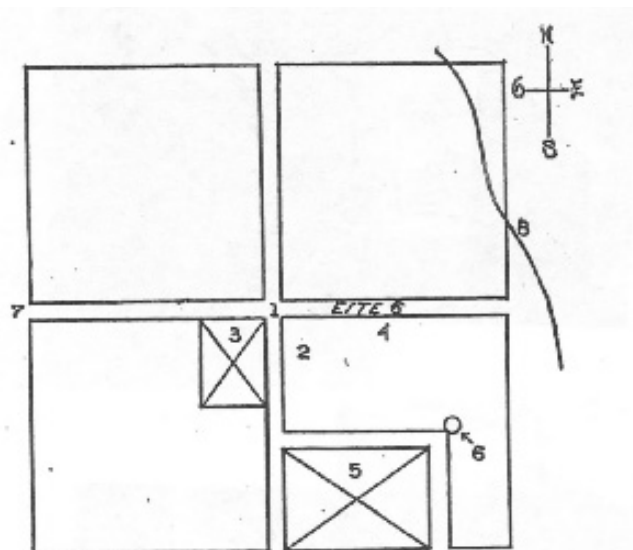


En un croquis de la época se puede observar la localización del IME cerca del Nuevo Circo y la zona de La Hoyada. Esta zona fue modificada después de la construcción de la Avenida Bolívar en el centro de la ciudad de Caracas.



Instituto de Medicina Experimental.
Caracas

En esta grafica se muestra la vieja edificación del IME en la esquina de San Lázaro en el centro de Caracas.



- 1.—Esquina de San Lázaro (Ave. Este).
- 2.—Edificio del antiguo Hospital de San Lázaro.
- 3.—Plazuela de San Lázaro (parte de la antigua Alameda de los Lázaros).
- 4.—Sede provisional del Instituto de Medicina Experimental.
- 5.—Plazuela de San Martín o del Nuevo Circo.
- 6.—Garita del antiguo Cuartel de San Lázaro (Cuartel de Artillería).
- 7.—Esquina de la Hoyada.
- 8.—Río Caluche (actualmente embaulado).

Cróquis de ubicación de la anterior ubicación del IME en la esquina de San Lázaro en el centro de Caracas

Posteriormente, durante la construcción de la Ciudad Universitaria de Caracas, (UCV), bajo la magistral conducción del maestro Arq. Carlos Raúl Villanueva, el IME se mudó a una nueva edificación, el cual es su actual sede desde 1950, quedando como reminiscencia de su origen en la casona de San Lázaro, una escultura del santo, que existe en nuestro jardín interno en la UCV.



Escultura de San Lázaro ubicada en el jardín interno de la sede actual del IME

Al IME se le confirió el nombre de Dr. José Gregorio Hernández C. por decisión unilateral de la Asamblea Nacional Constituyente de los Estados Unidos de Venezuela bajo la presidencia del poeta Dr. Andrés Eloy Blanco, el 31 de mayo de 1947. En la nueva sede, en la UCV, el nombre de Dr. José Gregorio Hernández C. fue incorporado y en la planta baja de la fachada Este de su entrada principal, fue colocada una escultura de bronce del Dr. José Gregorio Hernández C. realizada por el maestro Francisco Narváez, la cual permanece en su sitio original.

Sin embargo tal denominación, fue controversial hasta los años 1980.



Escultura en bronce del "Dr. José Gregorio Hernández C., en la fachada Este de la entrada principal del IME

Al lado de la escultura existe un escrito que contiene el siguiente texto:

"Doctor José Gregorio Hernández. Sabio y filántropo fundó la Medicina Experimental en Venezuela el 6 de noviembre de 1891. Nació en Isnotú, estado Trujillo, el 26 de octubre de 1864. Murió en Caracas, el 29 de junio de 1919. La Junta Militar de Gobierno de los Estados Unidos de Venezuela, al ilustre sabio trujillano Doctor José Gregorio Hernández. 1950".

Desde sus inicios, el IME estuvo bajo la dirección del Dr. Augusto Pi-Suñer, médico e investigador de origen catalán, que migró a nuestro país, después de la Guerra Civil Española. Su llegada a Venezuela fue un hecho importante para la medicina nacional, en especial, la investigación Bio-médica.

En el discurso inaugural, el maestro Pi-Suñer señala la creación de un núcleo de enseñanzas básicas para los estudios de Medicina que cito: “Sería el ideal que en este Instituto se enseñara Fisiología, Fisiopatología en conexión con la cátedra de Patología General... la Bioquímica o Física y Química Médica, y la Terapéutica”, el cual constituirá posteriormente el actual Departamento en Ciencias Fisiológicas de la Escuela de Medicina Luís Razetti.

El Instituto inició la enseñanza de disciplinas médicas, comenzando por la Fisiología, utilizando clases teóricas, demostraciones prácticas realizadas por los alumnos. También sesiones de discusión de material científico mediante seminarios utilizando fuentes bibliográficas y un análisis crítico de la literatura existente. Para ello consideró vital, la creación de una Biblioteca que era inexistente en ese momento, pero fue el germen fundamental que mantuvo su alumno, el Dr. Humberto García Arocha, quien dedicó toda su vida a la creación y ulterior consolidación de esta institución, que actualmente lleva su nombre como es la Biblioteca centralizada de la Facultad de Medicina “Dr. Humberto García Arocha”. En esta tarea titánica contó con la valiosa colaboración de

nuestra insigne bibliotecaria Lic. Alecia de Acosta.

El sentido de responsabilidad social del investigador, quedó consagrado en el postulado de Pi-Suñer, el cual cito: “Pero un Instituto de estudios biológicos no puede desentenderse de la realidad vital, de la masa social, en que se asienta. Las condiciones en que se desenvuelve la vida de los ciudadanos, las características raciales, las peculiaridades étnicas, el biotipo nacional, merecen atento estudio. Problemas nutricionales y metabólicos de la población venezolana”.

Para ser tangible, tal postulado creó un laboratorio de metabolimetría, una oficina informativa y estableció relaciones con otras instancias del

Estado venezolano como fueron el Ministro de Educación Nacional, la Oficina de Higiene Escolar, y el servicio de Puericultura de la época. Además extendió estas investigaciones hasta el interior del país, en especial al estado Lara donde trabajaba el Dr. Bengoa, quien resultó ser un insigne médico nutricionista del país. Este enfoque de utilizar la investigación para resolver los problemas nacionales impulsó al Dr. Francisco De Venanzi y sus colaboradores a realizar las investigaciones sobre el Bocio endémico en la zona andina venezolana, que condujo posteriormente a la implementación del método de iodificación de la sal de consumo humano en el país, lo cual constituye un logro socio-político del IME.

En resumen, el pensamiento del maestro Pi-Suñer contenido en sus famosas frases

CIENCIA a medida que se extienden y fortifican sus fundamentos. Sin estos fundamentos racionales, la MEDICINA es empirismo, es teoría en el aire, es fantasía o negocio.

- Una recta apreciación de la realidad clínica y una observación en el laboratorio según riguroso criterio experimental crean la MEDICINA segura, cierta y real.
- El camino es duro y dilatado pero el premio es LA VERDAD.
- “Nuestra misión no termina egoísticamente en la rebusca fría de los secretos de la vida.
- Ay! De las clases intelectuales que se muestren indiferentes a los destinos de sus PUEBLOS”.

Actualmente el IME, es el asiento de las siguientes instituciones:

Bajo estas novedosas premisas fue creado el Instituto de Medicina Experimental.

DIRECTORES DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL (IME)

Dr. JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ CISNEROS
75 años (1940-2015)

- **Dr. AUGUSTO PI-SUÑER: 1940-1950 (FUNDADOR)**
 - **Dr. HUMBERTO GARCÍA AROCHA: 1950-1951**
 - **Dr. MARCEL GRANIER DOYEUX: 1952-1955**
 - **Dr. LISANDRO LÓPEZ HERRERA: 1955-1958**
 - **Dr. ARMANDO SOTO RIVERA: 1958-1959**
 - **Dr. HUMBERTO GARCÍA AROCHA: 1959-1966**
 - **Dr. FRANCISCO DE VENANZI: 1966-1967**
 - **Dr. HUMBERTO GARCÍA AROCHA: 1967-1977**
 - **Dr. ENRIQUE PIMENTEL M. :1977-1980**
 - **Dr. FORTUNATO ROSA: 1980-1985**
 - **Dr. CARLOS A. GONZÁLEZ: 1985-1987**
- **Dra. ITALA LIPPO DE BECEMBERG: 1987-2005**
- **Dr. MARCELO J. ALFONZO ROSAS: 2005- HASTA EL PRESENTE**



La actual edificación del Instituto de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina en la Ciudad Universitaria de Caracas (UCV), Patrimonio Cultural de la Humanidad. Se puede observar en su terraza, la escultura denominada "La Educación", obra en piedra de Cumboto, del maestro venezolano Francisco Narváez.

Logros del Instituto de Medicina Experimental (IME)

- 1.- El Instituto de Medicina Experimental, con sus diferentes instancias aprobadas por el CU-UCV, como se puede observar en el organigrama del IME (2013), consta de 7 secciones y 12 laboratorios de investigación, en especial el Bioterio "Emilia Pérez Ayuso", en reconocimiento a esta insigne universitaria. Además, posee 3 instancias de servicios de salud: UNIDEME, Fundagene y Lipidología.
- 2.- El Departamento en Ciencias Fisiológicas de la Escuela Luis Razetti integrado por 4 cátedras: Bioquímica, Fisiología Normal, Farmacología, Patología General y Fisiopatología.
- 3.- El Curso de Postgrado en Ciencias Fisiológicas (Maestría y Doctorado).
- 4.- La Biblioteca Centralizada de la Facultad de Medicina "Dr. Humberto García Arocha".
- 5.- La Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria (APIU).



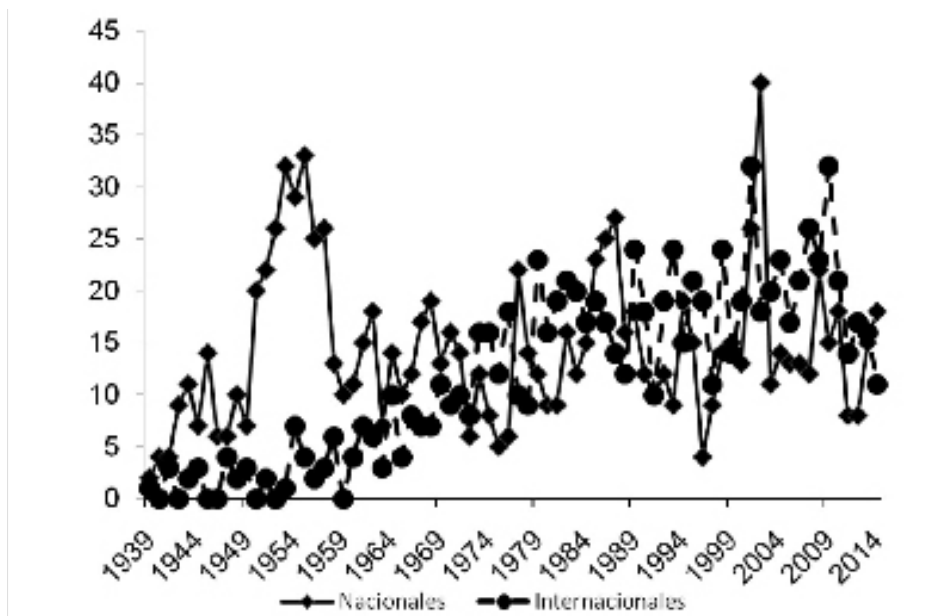
Esta gráfica ilustra las figuras más relevantes del Instituto de Medicina Experimental (IME). El Dr. Augusto Pi-Suñer (Fundador-Director), el ex rector Dr. Francisco De Venanzi y el "Director de Directores" Dr. Humberto García Arocha, en un local donde funcionaba la Biblioteca en sus inicios. Foto: Archivo fotográfico del IME/UCV.

Las actividades de investigación realizadas por el personal del IME desde su creación hasta el 2014 han sido publicadas en más de 2.400 trabajos científicos en revistas indexadas a nivel

nacional e internacional.

El personal del IME ha participado de manera activa en los siguientes logros de relevancia científica en el país, a saber:

- 1.- La creación del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico y de la Facultad de Ciencias de la UCV, la Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia (ASOVAC), Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria (APIU), que fueron liderizadas por el Dr. Francisco De Venanzi.
- 2.- La iodificación de la sal de consumo humano en Venezuela después de estudios de Bocio endémico en Los Andes. Uso de isótopos radiactivos. Dr. Francisco De Venanzi y E. Coll García y colaboradores.
- 3.- Los estudios de los lípidos plasmáticos mediante ultracentrifugación. Dr. Virgilio Bosch y colaboradores. "Las Américas Libres de Grasas Trans" OPS. Fundación Bengoa. El Premio SLAN-Kellogg's a la Trayectoria en Nutrición de América Latina 2015 al Dr. Virgilio Bosch y la participación de M. I. Giacopini de Zambrano como Miembro en la Asociación de Industriales de Aceites y Grasas Vegetales Comestibles (Asograsas), Sección de Lipidología.
- 4.- Inicios de la Neuroinmunofarmacología. Teoría Noradrenérgica de la esquizofrenia. Dr. Fuad Lechín y colaboradores.
- 5.- Creación del Centro Nacional de Genética Humana. Dr. Enrique Pimentel y colaboradores. Sección de Genética Humana y Experimental.
- 6.- Creación y consolidación del Curso de Postgrado en Ciencias Fisiológicas (Maestría y Doctorado). Dr. Francisco De Venanzi y un grupo de profesores universitarios.
- 7.- Creación de la Biblioteca de la Facultad de Medicina "Humberto García Arocha" y el SINADIB. Lic. Alecia de Acosta y Dr. Virgilio Bosch.
- 8.- Creación y consolidación del Bioterio del IME. Emilia Pérez Ayuso.
- 9.- Creación del Programa del Estudiante-Investigador (PEII). Facultad de Medicina. Drs. Itala Lippo de Becemberg y Marcelo J. Alfonzo.



En esta gráfica se puede observar que desde 1939 hasta 1970 se realizaron publicaciones en revistas nacionales primordialmente, luego se alcanzó un equilibrio (1:1) que se mantiene entre revistas nacionales/ internacionales. Agradezco a la Dra. Itala Lippo de Becemberg, la elaboración de esta importante gráfica sobre las publicaciones del IME.

10.- El descubrimiento de guanililciclasas acopladas a Proteínas G y de una novedosa PDE1A acoplada a M2AChRs asociadas a la contracción del músculo liso de las vías aéreas. Drs. Itala Lippo de Becemberg, Marcelo J. Alfonzo y colaboradores. Sección de Biomembranas.

Drs. Raimundo y Gloria Villegas, Reinaldo Di Polo, Germán Camejo y otros.

11.- El hallazgo que el tabaquismo sin alteración pulmonar produce lesiones irreversibles en el músculo esquelético. Dra. Sonia Hecker de Torres y colaboradores. Sección de adaptación muscular.

2.- Los investigadores formados en el Curso de Postgrado de Ciencias Fisiológicas (Maestría y Doctorado), que cumple 43 años de su inicio con el logro de formar más de 100 investigadores entre Maestría y Doctorado que laboran o han trabajado en el país creando nuevos grupos de investigación científica o consolidando los existentes, a saber:

12. El descubrimiento de una nueva especie de escorpión venenoso denominado como *Tityus imei* en honor a nuestro instituto y la clasificación en clados de las especies de escorpiones venezolanos *Tityus* (Buthidae) basada en parámetros moleculares Dr. Adolfo Borges y colaboradores. Editor de J. Venom Research. Laboratorio de Receptores y Toxinas. Lab. de Biología Molecular de receptores y toxinas.

En la Universidad Central de Venezuela: Dr. Juan de Sanctis (Premio Polar, Director del Instituto de Inmunología), Dr. Isaac Blanca (Coordinador de Investigación. Facultad de Medicina), Dra. María F. Correa de Adjounian (Ex-Directora del Instituto de Higiene Rafael Rangel), Dr. Ernesto Trejo, Dra. Nilda Negretti, Dra. Mercedes Schnell, Dr. Arturo Alvarado, Dra. Nohelina Hernández, Dra. Estela Gottberg, Dr. Oscar Rodríguez, Dra. Neira Gamboa, Dra. Herlinda Ramos, Dra. Lérida Guerra de González, Dra. Venezuela Azavache, MSc. Candelaria Alfonso P., MSc. Adelaida Crespo, MSc. Walid Hassan. MSc. Virginia Colina, entre otros graduados.

En la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Dr. Adolfo Brema. (ExVice Rector Académico. UNEFM) En el exterior: Dra. Olga Potellá.

3.- Estudiantes de Pre-grado (Medicina) del Programa del Estudiante-Investigador de la Facultad de Medicina formando más de 30 estudiantes y del Curso de Técnicas Básicas en Investigación con más de 30 estudiantes de Pre-grado.

Deseo agradecer a todos las personas que han colaborado de manera activa y entusiasta, a pesar de la actual situación de apatía que existe en el país, en organizar este acto de la celebración de los 75 años de la inauguración del Instituto y para la realización de las XXIV Pre-Jornadas (20/9/2015) y las Jornadas de Investigación Dr. Francisco De Venanzi entre el 23 al 27 de Noviembre del 2015, eventos para los cuales están cordialmente invitados. Todos los eventos programados fueron y serán realizados en este Auditorium Dr. Augusto Pi-Suñer, creador y primer Director del IME.

Finalmente, deseo recordar el pensamiento del Libertador Simón Bolívar durante la creación de la Universidad Central de Venezuela, el cual debe ser nuestra orientación y fuerza para continuar adelante y garantizar el buen funcionamiento de nuestro Instituto de Medicina Experimental "Dr. José Gregorio Hernández C.":

"Yo estoy dispuesto a emplear todo el poder que me está confiado para hacer que este cuerpo (Universidad Central de Venezuela) ocupe un lugar distinguido entre las Universidades del mundo".

Simón Bolívar
10/01/1827.

Talento humano desarrollado en el IME

1.- Los investigadores jóvenes que fueron al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

150 AÑOS DEL NATALICIO DEL DR. JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ.
PIONERO DE LA MEDICINA EXPERIMENTAL EN VENEZUELA



“La ley moral es la regla que debe dirigir los actos del ser inteligente y libre”

Dr. José Gregorio Hernández Cisneros

150 AÑOS DEL NATALICIO DEL DR. JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ.
PIONERO DE LA MEDICINA EXPERIMENTAL EN VENEZUELA



“La ley moral es la regla que debe dirigir los actos del ser inteligente y libre”

Dr. José Gregorio Hernández Cisneros

EL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL CONMEMORÓ LOS 150 AÑOS DEL NATALICIO DEL DR. JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ. PIONERO DE LA MEDICINA EXPERIMENTAL EN VENEZUELA (1864-2014)

María Isabel Giacopini de Zambrano
Profesora Titular

Profesora Titular del Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández Cisneros”. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela

Correo: giacopim@gmail.com

Resumen

Se señalan aspectos de la vida profesional del Dr. José Gregorio Hernández como pionero de la medicina experimental en el país e impulsor de la verdadera docencia científica y pedagógica en Venezuela, méritos por los cuales le confirieron su nombre al Instituto de Medicina Experimental.

Palabras Clave: Dr. José Gregorio Hernández. Medicina Experimental. Venezuela, Historia de la Medicina venezolana.

EXPERIMENTAL MEDICINE INSTITUTE CELEBRATES 150 YEARS OF THE BIRTH OF DR. JOSE GREGORIO HERNANDEZ EXPERIMENTAL MEDICINE PIONEER IN VENEZUELA (1864-2014)

Abstract

In these work aspects of professional life of Dr. Jose Gregorio Hernandez as a pioneer of experimental medicine in the country and promoter of true scientific and pedagogical teaching in Venezuela, merits by which he conferred his name to the Institute of Experimental Medicine are indicated.

Keywords: Dr. Jose Gregorio Hernandez. Experimental Medicine.

Introducción

En este número de la revista Tribuna del Investigador dedicado a la conmemoración de los 75 años de fundado el Instituto de Medicina Experimental, se hace necesario dedicar un espacio al Dr. José Gregorio Hernández, insigne estudiante, médico, profesor e investigador de la Universidad Central de Venezuela, quien da nombre al mencionado Instituto (Gaceta Oficial del 2 de junio de 1947).

José Gregorio Hernández Cisneros, ingresa a la Escuela de Medicina de la Universidad Central de Venezuela en 1882, donde se destaca desde el principio no solo por su talento, aprovechamiento y aplicación en las asignaturas, sino también por

su conducta ejemplar como señalan sus profesores (Sanabria, 1977).

Ellos vieron en aquel discípulo, no solamente su interés por los estudios, sino también una inteligencia clara y despierta, una abnegación dura y probada, y pensaron que aquel discípulo había de llegar muy alto, y que su nombre había de quedar impreso en los Anales de la Medicina Venezolana (Nuñez, 1924).

El 29 de junio de 1888 el Rector Aníbal Dominici otorga el título de Médico de la Universidad Central de Venezuela a José Gregorio Hernández y le dijo estas palabras: “Venezuela y la Medicina esperan mucho del Dr. José Gregorio Hernández”.

Ese mismo año de 1888, una vez graduado, se dirige a su pueblo natal, por considerar que es su deber atender a los habitantes de Trujillo. Es así, como incursiona como profesional en distintos pueblos andinos y puede constatar que no había médicos en la región, sino curanderos recelosos que no estaban dispuestos a perder su área de influencia y darle el paso al joven médico graduado. Por eso se ve obligado a dirigirse al oriente del país, en busca de una plaza que cubra sus expectativas como médico, y al no conseguirla se regresó a Caracas donde lucharía por abrirse un porvenir y lograr su objetivo de viajar a Europa para continuar su formación como médico (Suárez, 2000).

Este deseo del Dr. Hernández, obedecía a que el tenía conocimiento de los grandes avances que estaban ocurriendo en el área de la medicina para la época en Europa, y que no habían llegado a Venezuela (De Gema, 1950).

Este regreso de Hernández a Caracas, coincide providencialmente con la llegada a la presidencia del Dr. Juan Pablo Rojas Paúl, un presidente progresista, quien con el asesoramiento del eminente Dr. Calixto González, da el primer paso para la modernización de la medicina en el país.



Figura 1. Hospital Dr. José María Vargas. Foto: 1930. Archivo Histórico de Miraflores. Fotografía: De Lima

Durante su mandato se realizaron una serie de obras en el campo educativo, científico, religioso, de salud y cultural que perduran hoy en día.

En cuanto a lo concerniente al campo de la salud pública, la administración de Rojas Paúl crea la Inspectoría de Higiene en Caracas, establece una enfermería en la Cárcel Pública de la capital y decreta la construcción del Hospital Vargas (Gaceta Oficial con el N° 411, el 16 de agosto de 1888), una institución esencial para Caracas, pues las existentes hasta entonces eran inadecuadas en extremo.

Además, decretó la introducción en los estudios de asignaturas nuevas, de utilidad y trascendencia efectiva, reclamada por la evolución de las ciencias (Ávila, 1996).

Para lograr su objetivo, el Presidente Dr. Juan Pablo Rojas Paúl, por decreto ejecutivo del 31 de julio de 1889, dispone enviar a la ciudad de París a un joven médico venezolano con aptitudes reconocidas, para que se forme en teoría y práctica en microscopía, histología normal y patológica, bacteriología y fisiología experimental. El candidato se comprometía a informar de su gestión periódicamente, y a su regreso fundar las cátedras previstas. Esta beca fue adjudicada, con el voto del Consejo Federal, al ciudadano Dr. José Gregorio Hernández Cisneros, en quien ventajosamente concurren las favorables circunstancias personales a las que se refiere la resolución (Yáber, 2009).

En París (1889-1891) Hernández se

distinguió, al igual que en su patria, por su dedicación al estudio como lo afirmaron insignes profesores con quienes trabajó.

Estos años de estadía del Dr. Hernández en París, no solo le permitió sintonizar con las tendencias más avanzadas de la medicina de la época, sino intercambiar ideas y opiniones respecto a cómo incidir para mejorar, a su regreso, la medicina en nuestro país (Giacopini, 2014).

Culminados sus estudios y con un gran acervo de conocimientos, el Dr. Hernández regresa a Venezuela para dar cumplimiento a la labor que le fuese encomendada.

El 4 de noviembre de 1891, el presidente Dr. Raimundo Andueza Palacios, conocedor de los méritos obtenidos por Hernández, dictó un decreto donde ordenaba la creación de los estudios de histología, fisiología experimental y bacteriología en la Universidad Central de Venezuela, y nombra con el voto del Consejo Federal al ciudadano Dr. José Gregorio Hernández, catedrático de las asignaturas creadas por el decreto anterior.

El 6 de noviembre de 1891, el Rector de la Universidad Central de Venezuela Dr. Elías Rodríguez juramentó como profesor universitario al Dr. José Gregorio Hernández Cisneros y lo puso al frente de las mencionadas cátedras y del Laboratorio respectivo. Es así como el Dr. Hernández, dando cumplimiento a la labor encomendada por Decreto Presidencial, instaló, en el edificio de la antigua Universidad Central de

Venezuela, el Laboratorio de Fisiología Experimental y Bacteriología, el primer laboratorio de Medicina Experimental en Venezuela. Para ello trajo los equipos, materiales y reactivos requeridos para poner a punto en el país las técnicas y procedimientos adquiridos en Francia. Una de las labores más loables del Dr. Hernández es ser el impulsor y pionero de la verdadera docencia científica y pedagógica en Venezuela, basada en lecciones explicativas, con observación de los fenómenos vitales, la experimentación sistematizada, prácticas de vivisección y pruebas de laboratorio (Yáber, 2009).

Como docente, se caracterizó por dar a comprender la importancia de su aula, demostrando tener un dominio de sus conocimientos y una gran autoridad fundamentada no solo en el conocimiento sino en sus sólidos principios éticos y morales.

La cualidad más sobresaliente del Dr. Hernández como docente y médico, fue que transmitió sin reserva alguna, todo el acervo de sus conocimientos, ya que él consideraba que su labor era formar hombres que dejaran muy en alto el nombre de Venezuela y fueran útiles a ésta y a sus semejantes, particularmente a los más necesitados. Demostrando así su profundo amor a la Patria y al prójimo como lo evidencia esta frase de su autoría “La obligación de cada cual, aceptada alegremente, y cumplida con fidelidad por el bien común, es la mejor manera de ser hijos verdaderos de esta entidad que Dios ha querido unirla a nuestra vida. La Patria” (Núñez, 1924).

El Dr. Hernández dejó una generación de jóvenes venezolanos formados para utilidad y honor de la Ciencia y de la Patria, a fin de que su obra no cesase con él. Para acreditarlo basta señalar entre otros los siguientes nombres: Felipe Guevara Rojas, Jesús Rafael Rísquez, Domingo Luciani. Igualmente formó en la cátedra de Histología normal y patológica, alumnos destacados en técnica histológica a los cuales nombró

preparadores de la cátedra, quienes en realidad también fueron técnicos histólogos. Entre ellos se mencionan los bachilleres: Rafael Pino Pou, Rafael Ernesto López, Alberto Fernández, Andrés Herrera Vegas, Martín Vegas, José H. Cardozo, Luis Felipe González, Rafael López, Juan Barroeta, Horacio Bello, Leopoldo Aguerrevere y Rafael Rángel, dejándonos un gran legado y contribuyendo así a la construcción de su amada Venezuela (Vélez, 1977).

Estos hechos, entre otros, fueron los que motivaron que se rindiera el justo tributo al Dr. Hernández dando su nombre, el 31 de mayo de 1947, al Instituto de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

Como señalara el Dr. Augusto Pi Suñer, primer Director del Instituto de Medicina Experimental, el 28 de junio de 1940, ubicado en dos antiguas casas la 381 y 383 en la Av. San Martín, el cual pueden leer en este número de la revista Tribuna del Investigador

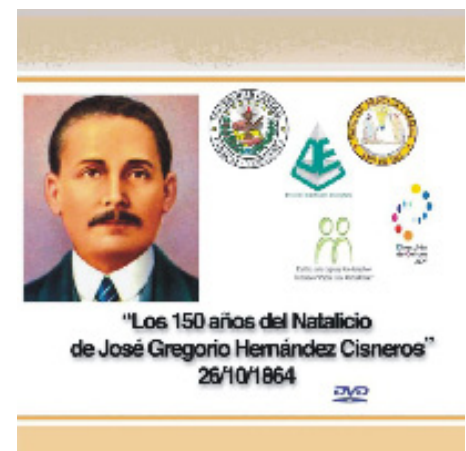
“Venezuela ha tenido un maestro en Ciencia experimental; ha tenido un gran fisiólogo, mordido por la sagrada vocación, José Gregorio Hernández. Experimentó sobre animales, dio clases prácticas en su modesto laboratorio de la Escuela de Medicina, hizo venir instrumentos del extranjero, instrumentos que nos sirven todavía, y despertó el interés en algunos. Existen entre vosotros precedentes a que rendir tributo y en el solemne acto de hoy quiero evocar su memoria con todo respeto” (Pi Suñer, 1940).

150 años del natalicio del Dr. José Gregorio Hernández (1864-2014)

En el contexto de la celebración, de los 150 años del natalicio del Dr. José Gregorio Hernández Cisneros, la Conferencia Episcopal Venezolana (CEV) decretó el 2014 como “año celebrativo especial”, por lo que decidió

constituir una Comisión Celebrativa de los 150 Años del Nacimiento del Dr. José Gregorio Hernández, integrada por obispos, personalidades del mundo académico, médico y profesionales de la comunicación. Siendo designada la autora de este artículo, como representante del Instituto de Medicina Experimental Dr. José Gregorio Hernández (IME) ante la mencionada Comisión. Donde realizó un trabajo importante de divulgación en las comunidades universitarias y en el público en general, de la vida y obra del Dr. José Gregorio Hernández a través de conferencias y entrevistas en los medios de comunicación escrita, radial y televisiva.

Dentro de este marco Aniversario del Natalicio del Dr. José Gregorio Hernández Cisneros, conjuntamente con la Dra. Candelaria Alfonso, nombradas por el Director y Consejo Técnico del Instituto de Medicina Experimental, Coordinadoras del Comité Organizador de los actos conmemorativos de los 150 años del Natalicio del Dr. Hernández en el IME, se elaboró un programa de conferencias y foros, cuyo objetivo fue divulgar en la comunidad universitaria, los aspectos más relevantes de la vida del Dr. José Gregorio Hernández Cisneros como estudiante, médico, docente e investigador, de la Universidad Central de Venezuela, siendo este programa incorporado a las actividades nacionales



diseñadas, para honrar la memoria del insigne venezolano.

En esa oportunidad contamos con la

colaboración de las Direcciones de Extensión y Cultura de la Universidad Central de Venezuela y el Centro para la Paz y los Derechos Humanos UCV.

La programación se inició el 29 de junio de 2014, fecha en que se cumplieron los ciento veintiséis años de graduado de médico del Dr. Hernández, con la presentación de una ofrenda floral en nombre del Director del Instituto Dr. Marcelo Alfonzo, de los miembros del Consejo Técnico y de toda la comunidad: estudiantes, profesores, personal administrativo, técnico y de servicio que hace vida en el Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández”, durante la celebración de la misa de 12:00 m, en la Iglesia de Nuestra Señora de la Candelaria, oficiada por el Obispo Auxiliar de Caracas, el excelentísimo Monseñor Fernando Castro Aguayo, Vice-postulador de la causa probatificación del Dr. José Gregorio Hernández, acompañada por la Coral Juventudes Culturales, bajo la Dirección del Profesor Luis Eduardo Galián de la Dirección de Cultura de la UCV.

Este acto contó con la asistencia de numerosos profesores de la Universidad Central de Venezuela, entre los que destacamos a Consuelo Ramos (APIU), Cruz Montaña (OTAC-CDCH), Flor María Carneiro (Representante Profesoral ante el Consejo de la Facultad), el ex Rector Dr. Giuseppe Gianneto (Miembro de la Comisión Nacional), Dr. José Francisco, Dr. Luis Molina, Dr. Rómulo Orta, miembros de la Sociedad y de la Academia de Medicina, la Asociación de Trujillanos de Venezuela (Asotrujillo), representantes de asociaciones católicas y una nutrida asistencia de feligreses.

El 16 de julio fue dictada en el Aula Magna de la UCV, la conferencia: *Dr. José Gregorio Hernández, transformador de la enseñanza de la medicina*, por la profesora M. I. Giacopini, previa a la presentación de la Misa Criolla del maestro Luis Eduardo Galián, con más de doscientas

voces e instrumentistas en escena. Misa celebrada por su eminencia el Cardenal Jorge Urosa Sabino, concelebrada por el Obispo Monseñor Fernando Castro y el Presbítero Raúl Herrera de la UCV.

Además, se realizaron entre el 21 y el 26 de octubre, en el Auditorio Augusto Pi Suñer, una serie de conferencias y foros donde se destacó la labor del Dr. Hernández como docente e investigador en el proceso de transformación de los estudios médicos a finales del siglo XIX.

La revista Tribuna del Investigador dedicó al Dr. José Gregorio Hernández el volumen 15, (2014), donde se publicaron las conferencias dictadas durante estos actos conmemorativos, las cuales citamos a continuación:

María Isabel Giacopini de Zambrano. Dr. José Gregorio Hernández Cisneros. Ilustre venezolano, Estudiante, Médico, Profesor e Investigador de la Universidad Central de Venezuela. Tribuna del Investigador. 2014; Vol 15 (1-2):2-8.

María Isabel Giacopini de Zambrano. 29 de junio de 1919: Nace una Devoción Tribuna del Investigador. 2014; Vol. 15(1-2):14-17.

Claudia Antonieta Blandenier Bosson de Suárez. El Venerable Dr. José Gregorio Hernández, Técnico Histólogo por Excelencia, en el Año Jubilar de su Beatificación. Inicio de la Anatomía Patológica y Medicina Experimental en Venezuela 2014; Tribuna del Investigador, Vol. 15(1-2) 18-31.

Además de estas actividades, en el mes de noviembre se efectuaron las XXIII Jornadas de Investigación Dr. Francisco de Venanzi, dedicadas al Dr. Hernández, estudiante, docente e investigador de esta casa de estudio.

Referencias

ÁVILA, W. (1996). *Historia para todos (22). El Gobierno de Juan Pablo Rojas Paúl*. Caracas, Imprenta Litotac C.A.

DE GEMA, E. (1950). *El siervo de Dios doctor José Gregorio Hernández Cisneros: el hombre, el santo, el sabio: su vida*. Imprenta Nacional. Caracas.

MARÍA ISABEL GIACOPINI DE ZAMBRANO. (2014). *Dr. José Gregorio Hernández Cisneros. Ilustre Venezolano, Estudiante, Médico, Profesor e Investigador de la Universidad Central de Venezuela*. Tribuna del Investigador. 15:2-8

NÚÑEZ, J. (1924). *Dr. José Gregorio Hernández, ensayo crítico biográfico*. 1ª ed. Imprenta Nacional. Caracas.

SANABRIA, A. (1977). *José Gregorio Hernández de Isnotú, 1864-1919: creador de la moderna medicina venezolana*. Imprenta Universitaria. Caracas.

SUÁREZ, M., BETHANCOURT, C. (2000). *José Gregorio Hernández del lado de la luz*. Fundación Bigott. Caracas.

VÉLEZ BOZA, F. (1977). *José Gregorio Hernández, maestro*. Aporte al conocimiento de su labor docente en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Rev Ven San y Asist Social. 42(3-4):381-558).

YABER, M. (2009). “*José Gregorio Hernández*”. Ediciones Trípode. Caracas.

Programa

Celebración de los 75 años de la Fundación del IME. Auditorio Augusto Pi-Suñer del Instituto de Medicina Experimental "Dr. José Gregorio Hernández C." Caracas 1917-1987

Lunes 23/11/15

Mañana

ACTO DE APERTURA

9:20 - 9:30	Himno Nacional de la República Bolivariana de Venezuela
9:30 - 9:45	Palabras del Decano de la Facultad de Medicina, Dr. Emigdio Balda
9:45 - 10:00	Palabras del bienvenida por el Director del IME
10:00 - 10:45	Proyección del nuevo organigrama del IME
10:45 - 11:00	Receso
11:00 - 11:45	Conferencia "Dr. Francisco De Venanzi. Los Setenta y cinco años del IME", Dr. Marcelo Alfonso
12:00 - 12:30	Actividad cultural (cortesía del INHRR)
	Brindis

Tarde

Instituciones que sustentan la Investigación del IME

2:00 - 2:30	APIU, Presidenta (e) Prof. Consuelo Ramos de Francisco
2:30 - 3:00	Coordinación de Investigación de la Facultad, Dr. Isacc Blanca
3:00 - 3:30	Biblioteca Dr. Humberto García Arocha. Lic. Sandra Mayor
3:30 - 4:00	Receso
4:00 - 4:30	Los bioterios y la investigación MV. Ángela Morales de Martínez
4:30 - 5:00	El Repositorio SABER-UCV- (CDCH) TSU. Levy Galindo

Martes 24/11/15

Mañana

Coord. Dra. María Isabel Giacopini de Z. y Coordinación de Investigación

9:30 - 10:00	El Programa "Estudiante Asistente de Investigación y Grado Académico con Honores"
	Dr. Isacc Blanca. Coordinador de Investigación
	Presentación de los trabajos de investigación de los estudiantes del PEI.
	Actividad cultural; cortesía del INHRR
	ALMUERZO

Tarde

2:00 - 2:30	Presentación del curso de Técnicas de Investigación del IME MSc. Betty Náñez
2:30 - 3:00	Receso
3:00 - 4:30	Continuación de las presentaciones de los trabajos de investigación de los estudiantes del PEI
4:30 - 5:00	Acto de clausura del PEI

Miércoles 25/11/15

Mañana

Secciones y laboratorios de investigación del IME

9:00 - 9:45	Presentaciones orales de las secciones del IME
9:45 - 10:40	Presentaciones orales de las secciones del IME
10:40 - 10:45	Receso
10:45 - 11:45	Presentaciones orales
11:45 - 12:00	Proyección del video "Dr. José Gregorio Hernández: El Científico"
	Actividad cultural; cortesía del INHRR
	ALMUERZO

Tarde

2:00 - 2:30	Presentaciones orales de los laboratorios y secciones de investigación del IME
-------------	--

XXIV JORNADAS CIENTÍFICAS "DR. FRANCISCO DE VENANZI" 23 - 27 de noviembre 2015



Jueves 26/11/15

Mañana

El Curso de Postgrado en Ciencias Fisiológicas (CPCF).

9:00 - 10:00 Misión, Visión y Perspectivas del CPCF. Dra. Keybell Diaz. Coordinadora (E) General

10:45 - 11:00 Receso

10:10 - 11:00 Presentaciones orales de los estudiantes del CPCF

11:00 - 12:00 Conferencia del Dr. Juan de Sanctis
Actividad cultural; cortesía del INHRR
ALMUERZO

Tarde

Políticas de Investigación científica en la Facultad de Medicina

2:00 - 4:30 Foro sobre las nuevas políticas de investigación de los Institutos de la Facultad de Medicina. Dr. Félix Tapia- CDCH.
Moderador. Dr. Alexis Mendoza-León. Presidente (E) de la APIU y Directores de los Institutos de la Facultad

Viernes 27/11/15

Mañana

8:00 - 11:00

Simposio sobre enfermedades degenerativas.

Dra. Carmen García G. Cátedra de Fisiopatología. IME.

Dra. María Isabel Giacopini de Zambrano. Sección de Lipidología . IME

Ing. Javier Acosta. Carnes procesadas: Cancerígenas. Facultad de ingeniería.

Lic. Flor M. Carneiro. Estrategias Nutricionales ante el envejecimiento. Escuela de Nutrición y Dietética

Dra. Mercedes Schnell y Mercedes Lopez de Blanco. La Transición Alimentaria y Nutricional y la Doble Carga Nutricional". Grupo TAN

11:00 - 11:15

Receso

11:15 - 12:00

Relato de semblanzas, vivencias, y anécdotas relacionadas con el IME.

12:00 - 12:30

Presentación de grupo musical. Café Concert. Dirección de Cultura- UCV. . Otras actividades culturales

12:30 - 1:00

Clausura por el Director del IME. Dr. Marcelo Alfonso

Tarde

Instituciones Candelaria Alfonso Pérez :

Representante del IME ante la Coordinación de Investigación

María Isabel Giacopini de Zambrano:

Representante del IME ante la Coordinación de Extensión

COMITÉ ORGANIZADOR

Candelaria Alfonso Pérez :

Representante del IME ante la Coordinación de Investigación

María Isabel Giacopini de Zambrano:

Representante del IME ante la Coordinación de Extensión

*Por el Progreso y la Consolidación
de la Investigación Científica*



Estructura y organización del Instituto de Medicina Experimental

ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL

Es uno de los siete institutos de investigación dependientes de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, y se encuentra situado en la zona Sureste de la Ciudad Universitaria de la Universidad Central de Venezuela.

Es un centro destinado fundamentalmente a la investigación, y colabora con el perfeccionamiento de la enseñanza y de las actividades de promoción y restitución de la salud.

Acorde con su respectiva reglamentación cumple con las siguientes finalidades:

- 1.- Desarrollar actividades de investigación científica básica y/o aplicada en los campos de las ciencias de la salud.
- 2.- Contribuir con la formación de investigadores en las disciplinas que se cultivan en el mismo.
- 3.- Colaborar en el desarrollo de tesis doctorales y trabajos de investigación.
- 4.- Organizar actividades especializadas de extensión, educación continua, actualización de conocimientos.
- 5.- Auspiciar y mantener intercambios científicos con instituciones afines, nacionales y extranjeras.
- 6.- Organizar y promover actividades destinadas a la prestación de servicios de salud en las áreas especializadas que se desarrollan en el mismo.
- 7.- Incentivar la captación e incorporación de estudiantes de pregrado y postgrado a las actividades de investigación.

Disponible en http://www.med.ucv.ve/escuelas_institutos/IME/index.html

Por disposiciones reglamentarias está constituido por un Director, un Consejo Técnico, y por las Divisiones de Investigación, la de Salud y la de Formación de Recursos Humanos.

DIRECTOR: Dr. Marcelo Alfonzo Rosas

CONSEJO TECNICO (Vigente)

Principales	Suplentes
Candelaria Alfonso Pérez	Ernesto Trejo
María Isabel Giacopini de Zambrano	Adolfo Borges
Zury Domínguez	Yuri Guerrero

Divisiones

Departamento de Servicios de Salud: Dra. María F. Correa de Adjounian

Departamento de Apoyo al desarrollo académico: MSc. María Isabel Giacopini de Zambrano

Departamento de Investigación: Dra. Zury Domínguez.

Secciones del IME y sus actuales Jefes

- 1.- *Adaptación Muscular:* Dra. Sonia Hecker
- 2.- *Biología Molecular de Agentes Infecciosos:* Dra. María F. Correa de Adjounian.
- 3.- *Biomembranas:* Dra. Itala Lippo de Becémborg
- 4.- *Bioquímica Médica:* Dr. Freddy González Mujica
- 5.- *Cardiorrenal:* Dr. Vito Lammana
- 6.- *Lipidología:* Dr. Virgilio Bosch Román
- 7.- *Microscopía Electrónica:* Dra. Itala Lippo de Becemberg (E).

Laboratorios del IME y sus actuales Jefes

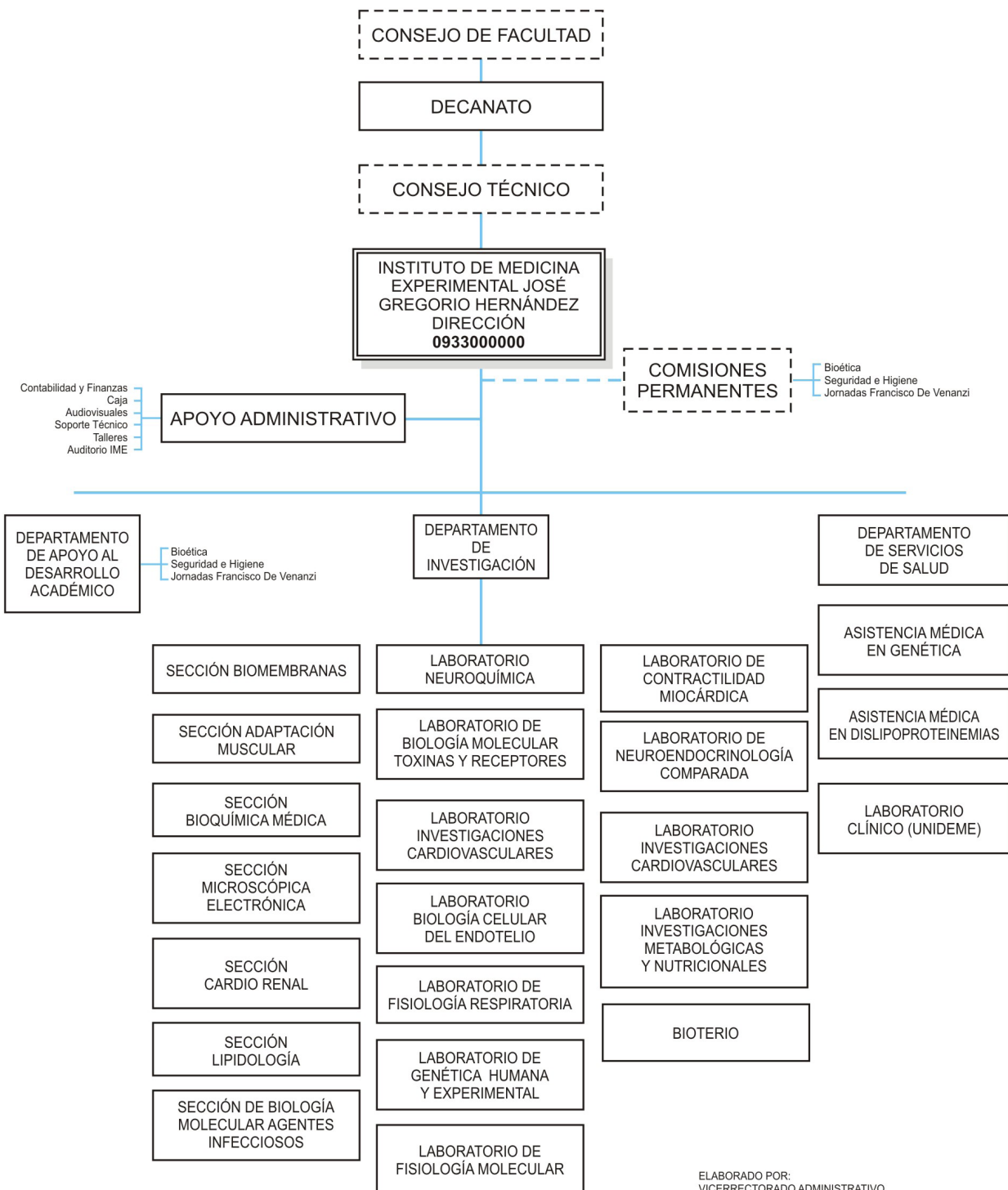
- 1.- *Fisiología molecular:* Dra. Alicia Ponte-Sucre de Vanegas
- 2.- *Fisiología respiratoria:* Dra. Dolores Moreno C.
- 3.- *Genética humana y Experimental:* Dr. Venancio Simosa
- 5.- *Investigaciones metabólicas y nutricionales:* Sin designar
- 6.- *Biología molecular toxinas y receptores:* Dr. Adolfo Borges S.
- 7.- *Neuroendocrinología Comparada:* Dra. Daissy Marcano.
- 8.- *Neuroquímica clínica, Neurofarmacología y Medicina psicosomática:* Dr. Fuad Lechin.
- 9.- *Biología celular del endotelio:* Dra. Zury Dominguez
- 10.- *Contractilidad miocárdica:* Dr. Antonio D'Alessandro (E).
- 11.- *Investigaciones cardiovasculares:* Dra. Candelaria Alfonso Pérez.
- 12.- *Neuroquímica:* Dr. Ernesto Trejo.
- 13.- *Bioterio:* Dr. Manuel Moya A.

Referencias

http://www.med.ucv.ve/escuelas_institutos/IME/index.html



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL “JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ”
ORGANIGRAMA ESTRUCTURAL
C.U.2013-0551 DE FECHA 22 DE ABRIL 2013



ELABORADO POR:
 VICERRECTORADO ADMINISTRATIVO
 DIRECCIÓN DE PLANIFICACIÓN Y PRESUPUESTO
 DIVISIÓN DE ORGANIZACIÓN Y SISTEMAS

Miembros del Personal del IME-2015

INVESTIGACION

Dr. Marcelo J. Alfonzo Rosas
Dra. Itala Lippo de Becemberg
Dra. Ramona González de Alfonzo
Dra. Fabiola Pláceres-Uray
Dra. María F. Correa de Adjounian
Dr. Virgilio Bosch R.
Dra. Zury Domínguez
MSc. María I. Giacomini de Zambrano
Dra. Daissy Marcano
Dra. Hilda Guerrero
Dr. Freddy González Mujica
Dra. Alicia Ponte Sucre
Dra. Nohelina Hernández
Dra. Miriam Rivas
Dra. Sonia Hecker de Torres
Dr. Jacobo Villalobos
Dra. Dolores Moreno Labarcas
Dra. Carmen García
Dr. Venancio Simosa
Dr. Ernesto Trejo
Dr. Adolfo Borges
Dr. Fuad Lechín
Dra. Nilda Negretti
Dr. Antonio D'Alessandro
Dra. Candelaria Alfonso Pérez
MSc. Holger Neftalí Ortiz
Dr. Manuel Moya A.
Dra. Emilia Díaz
Dra. Vanessa Miguel
Dra. María del Rosario Sánchez
Dr. Marcelo A. Alfonzo González

ADMINISTRATIVO, TÉCNICO

Y DE SERVICIOS

Lic. Desiree Inojosa
Lic. Lucia Retortillo
Lic. Jorge Espinoza
Lic. Rosa M. Huppert
Lic. María R. Pérez-Bidó
Lic. Claudia Machuca
Lic. Ninoska Garcia
Sra. Ángela Salazar
Sra. Marionza Cedeño
Sra. Eglis Chirinos
Sr. Daniel Malavé
Sr. Pedro D. Heredia
Sr. Estibens Castro
Sr. Jhon Martínez
Sr. Levi González



Instituto de Medicina Experimental (Secciones)

SECCIONES

(INFORMES DE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS)

Sección para el Estudio de la Adaptación Muscular

Jefe: Dra. Sonia Hecker de Torres

Sección de Biomembranas

Jefe: Dra. Itala Lippo de Bécemberg

Sección de Investigaciones Cardio-renales

Jefe: Dr. Vito Lammanna

Sección de Lipidología

Jefe: Dr. Virgilio Bosch

Sección de Bioquímica Médica

Jefe: Dr. Freddy González-Mujica

SECCIÓN PARA EL ESTUDIO DE LA ADAPTACIÓN MUSCULAR (SEAM)

Por: Dra. Sonia Hecker de Torres, Dra. Noelina Hernández

Resumen

La línea de investigación de la SEAM es el estudio de los cambios metabólicos, tipo de fibras y aporte sanguíneo del músculo esquelético, en diferentes situaciones fisiológicas y patológicas, tanto en sujetos humanos como en diversas especies animales.

Palabras Clave: adaptación muscular, músculo esquelético, cambios metabólicos.

Section for the Study of Muscle Adaptation (SEAM)

Abstract

The research line of SEAM is the study of metabolic changes, fiber types and blood flow in skeletal muscle of humans and some animal species, subjected to different physiological and pathological conditions.

Keywords: skeletal muscle, metabolic changes, muscle adaptation.

La Sección para el estudio de la Adaptación Muscular (SEAM) del IME, surge en el año 1988 por iniciativa de la Dra. Sonia Hecker de Torres, siendo jefe de la misma desde esa fecha hasta el presente. Fue creada como una extensión de su laboratorio donde se investigaban los cambios metabólicos y circulatorios del músculo estriado en pacientes sometidos a rehabilitación cardíaca, y en animales experimentales por efecto de reposo y entrenamiento, evaluados mediante modificaciones del flujo sanguíneo, niveles enzimáticos, tipos de fibras y capilaridad en el músculo.

Los miembros propios de la Sección son Noelina E. Hernández Rojas, Miriam A. Rivas S. y Mercedes Losada M.; actuando en conjunto con otros grupos de investigación de la Facultad de Medicina, a saber, de la Sección de Fisiología Molecular, del Laboratorio de Contractilidad Cardíaca, ambas del Instituto de Medicina Experimental, del Instituto de Inmunología, de la Cátedra de Farmacología y del Bioterio de la Escuela José María Vargas; de la Facultad de Ciencias de la UCV de la Universidad Central. La Sección cuenta además con la participación de profesionales de otras dependencias, entre otros: Cátedra de Neumonología y de Cardiología del Hospital Universitario y otros centros nacionales y extranjeros cuyos nombres aparecen en las diferentes publicaciones que se han originado en esta Sección. Es de destacar la larga y valiosa colaboración de los Dres. María Montes de Oca, Héctor Finol y Juan B. De Sanctis.

Las líneas de investigación originadas en esta dependencia se refieren a las alteraciones musculares presentes en diversas patologías y procesos adaptativos. Se han hecho estudios en músculos de animales sanos para conocer la influencia de la herencia, edad y entrenamiento

(equinos), entrenamiento y reposo (gatos), composición en tipos de fibras (chigüire, caprinos, equinos y vacunos) y en diversos modelos de enfermedades tales Hipertensión Arterial, Hipo e Hipertiroidismo, desnervación y reinervación, Miopatía autoinmune. En patología animal se estudió el Síndrome Parapléjico Bovino y porcinos afectados por Cisticercosis.

En humanos se han estudiado las características musculares en diversos atletas como corredores, ciclistas y escaladores. Por otra parte, se han hecho trabajos sobre el efecto de la rehabilitación por ejercicio en pacientes con enfermedades cardiovasculares (Infarto del miocardio, Hipertensión Arterial Esencial), y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. El daño sobre el músculo y sus posibles mecanismos fisiopatológicos en enfermedades generales como Enfermedad de Fabry, enfermedades autoinmunes, intoxicación mercurial, Diabetes Mellitus y otras endocrinopatías (Hiper e Hipotiroidismo, Síndrome de Turner) o miopatías como la de Steiner, también han sido objeto de estudio.

En la Sección se han producido, totalmente o en un alto grado de colaboración con otros entes, 8 Tesis Doctorales, 8 Tesis de Maestría, 9 Trabajos Especiales de Investigación (para la obtención de especialidad), 8 Trabajos de Ascenso y 7 Trabajos de Grado. Desde el comienzo de la Sección se han publicado 57 trabajos en revistas indexadas, 25 nacionales y 32 internacionales.

Entre 2010 y 2015 esta Sección ha generado 5 publicaciones cuyos detalles se escriben a continuación:

- 1.-Hecker de Torres, Sonia. Tipos de fibras en el músculo esquelético. Revista de la Facultad de Medicina RFM volumen 33, Número 2, 2010: 92-95 Artículo de Revisión.
- 2.-Torres, SH, Montes de Oca, M, Loeb E, Mata A, Hernández, N. Gender and skeletal muscle characteristics in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2011; 105: 88-94
- 3.- Hernández, Noelina, Juan Bautista De Sanctis, Losada Mercedes, Torres, Sonia Hecker de, Sosa Amparo y Rivas Miriam. Estrés oxidativo en los músculos soleo y extensor digitorum longus (EDL) de ratas espontáneamente hipertensas. *Invest. Clin.* 2011; 52: 239-251.
- 4.- Villalobos Jacobo, Febres Celestina, Finol Hector J, Colina Virginia L, Torres Sonia. Efecto de la Agalsidasa B sobre el músculo esquelético en pacientes con Enfermedad de Fabry Clásica. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. Volume 34, número 1. 2015 (en imprenta)
- 5.-Jaqueline Villar, Héctor J. Finol, Sonia H. Torres and Antonio Roschman-González. Myopathy in patients with Hashimoto's Disease. *Invest Clin* 56(1): 33 - 46, 2015.

La siguiente publicación mereció comentario en el editorial: Peter D. Wagner: *Chest* 133, 3-4 2008 DOI 10.1378/chest.07-21: Montes de Oca M, Loeb E, Torres SH, De Sanctis J, Hernández N, Tálamo C. Peripheral Muscle Alterations in Non-COPD smokers *Chest* 2008; 133: 13-18, DOI 10.1378/chest.07-1592 trabajo que mereció el Premio de Investigación de la Facultad de Medicina en investigación básica” Dr. José María Vargas” en su V Edición 2009.

La Doctora Sonia Hecker de Torres ha sido galardonada con el Premio a la Trayectoria Científica Doctor Francisco De Venanzi propiciado por la Asociación Para el Progreso de la Investigación Universitaria (APIU) correspondiente al año 2015.

SECCIÓN DE BIOMEMBRANAS

Por: Dra. Itala Lippo de Bécemberg, Jefe de la Sección

Resumen

Esta Sección se ha dedicado a estudiar algunos fenómenos moleculares y de biología celular que tienen lugar en las membranas celulares y que están relacionados con patologías de canales iónicos, de receptores y de enzimas localizadas en dichas membranas. En este sentido su misión se ha enfocado en el modelo de una enfermedad que constituye un problema global de salud pública como es el Asma bronquial. Adicionalmente hemos incluido otros modelos biológicos donde intervienen canales iónicos que funcionan en las membranas celulares y que tienen relevancia en los procesos fisiopatológicos que ocurren en el envenenamiento escorpiónico (problema de importancia en Venezuela).

Palabras Clave: asma bronquial, canalopatías, receptopatologías y enzimopatías. Envenenamiento escorpiónico.

Biomembranes Section

Abstract

This section have been dedicated to the study of molecular and cellular biology phenomena associated with cell membranes and that are related to diseases as Channelopathies, receptopatologies, enzymopathies, etc. In this sense, it has focused its mission in a disease model that is a global public health problem, such as Bronchial Asthma. Additionally, other biological models are used in which the function of ion channels and associated systems to cell membranes that are relevant to the pathophysiology of nosological processes present in the scorpion envenomation are studied.

Keywords: Channelopathies, receptopatologies, enzymopathies, Bronchial Asthma.

Miembros de la Sección de Biomembranas 2010-2015

- 1.-Dra. Itala Lippo de Bécemberg, Jefa de la Sección;
- 2.-Dr. Marcelo J. Alfonzo-Rosas (actual Director del Instituto);
- 3.-Dra. Ramona Gonzalez de Alfonzo;
- 4.-Dr. Adolfo Borges-Strauss;
- 5.-Dr. Ernesto Trejo;
- 6.-Dra. Fabiola Placeres-Uray y
- 7.-Dr. Marcelo A. Alfonzo-González.

PERSONAL ADMINISTRATIVO:

- 1.-Lic. Jorge Espinoza. Asistente de Investigación
- 2.-Ms. Eglis Chirinos. Auxiliar de Laboratorio
- 3.-Ms. Marionza Cedeño. Secretaria

TESISTAS:

Para Doctorado:

1. MSc. Walid Hassan-Soto.
- 2.- Dra.Patrizia Mastromatteo.
- 3.- Fcta.Katiuska Saravia.
- 4.- Fcto. Darwin Da Costa .

Programa PEI de la Facultad de Medicina para graduarse con Honores:

- 1.- Christopher A Febres-Aldana
- 2.- Ruth Fernández-Ruiz.
- 3.- Giovanni Davogustto

Introducción

La Sección de Biomembranas fue organizada, propuesta y aprobada en el año 1983 a los fines de cumplir con los objetivos que como hemos descrito en párrafos anteriores se relacionan con el estudio de algunos fenómenos moleculares y de biología celular asociados con las membranas celulares y que pueden contribuir a la explicación parcial y/o total de patologías asociadas a estructuras como son canales iónicos, receptores y enzimas localizadas en dichas membranas. En este sentido su misión se ha enfocado en un modelo de enfermedad que constituye un problema global de salud pública como es el Asma Bronquial. Desde 1983 ha publicado 47 artículos en revistas arbitradas tanto nacionales como internacionales en las cuales se ha podido ir disecando el funcionamiento de una serie de modelos bioquímicos funcionantes en el músculo liso traqueobronquial de bovinos así como también, en células en cultivos de músculo liso traqueobronquial de ratas normales y de ratas con asma inducida por ovoalbúmina.

Adicionalmente hemos estado investigando otros modelos biológicos donde intervienen canales iónicos que funcionan en las membranas celulares y que tienen relevancia en los procesos fisiopatológicos que ocurren en el envenenamiento escorpiónico.

Durante el quinquenio 2010-2015, que constituye el objetivo de la presente presentación se han publicado 11 artículos estrechamente relacionados con los objetivos que esta sección se ha propuesto desde 1983, (8 de ellos en el área de músculo liso traqueobronquial y 3 en el campo del Envenenamiento escorpiónico) y 1 artículo publicado como Capítulo de Libro (especializado en el funcionamiento de las células y tejidos musculares desde niveles moleculares hasta los humanos).

Finalmente se informa una publicación sobre Ciencia, Tecnología e Innovación (CTI) en el contexto de MERCOSUR (2012) la cual fue solicitada a su autor.

Publicaciones 2010-2015

1. Fabiola Placeres Uray, Ramona Gonzalez Alfonzo, Itala Lippo Bécemberg and Marcelo J. Alfonzo. Muscarinic Agonists acting through M2 Acetylcholine Receptors Stimulate the Translocation of a NO-sensitive Guanylylcyclase to the Plasma Membrane of bovine Tracheal Smooth Muscle. *J. of Receptors and Signal Transduction*, (2010), 30 (1): 10-23.
2. Borges A, Bermingham E, N Herrera, Alfonzo MJ, Sanjur OI. Molecular Systematics of the neotropical genus *Tityus* scorpion (Buthidae): The historical geography and venom antigenic diversity of toxic Venezuelan Species. *Toxicon* (2010); 55 (2-3): 436-54.
3. Fabiola Placeres Uray, Ramona Gonzalez Alfonzo, Itala Lippo Bécemberg and Marcelo J. Alfonzo. Soluble guanylyl cyclase is reduced in airway smooth muscle cells from a

murine model of allergic asthma WAOJ World Allergy Organization Journal (2010) vol 3-Issue 12, pp. 271-276.

4. Ernesto Trejo; Adolfo Borges, Betty Ñañez, Itala Lippo de Bécemberg, Ramona González Marcelo J. Alfonzo. *Tityus zulianus* venom induces massive catecholamine release from PC12 cells and in a Mouse envenomation model. Toxicon, (2012) 59: 117-123.
5. Ernesto Trejo; Adolfo Borges, Ramona González de Alfonzo, Itala Lippo Bécemberg and Marcelo J. Alfonzo Tityus. Tityus discrepans zulianus and venoms induced autonomic stimulation in mice massive. AVFT (2012) Vol.3, No. 1: 1-5.
6. Walid Hassan-Soto, Lérica Guerra de González, Ramona González Alfonzo, Itala Lippo Becemberg and Marcelo J. Alfonzo. Selective inhibition of Muscarinic mastoparan Activation of Bovine Tracheal Smooth Muscle. AVFT (2012), Vol. 31, No. 4, pp: 72-79.
7. Marcelo J. Alfonzo, Alfonzo Ramona González, Marcelo A. Alfonzo-González and Itala Lippo Bécemberg. Cyclic GMP M3AChR Regulates activity at plasma membranes from airway smooth muscle. Molecular Membrane Biology. (2013), 30 (8): 403-17. ISSN 0968-7688.
8. Fabiola A. Placeres-Uray, Christopher A. Febres-Aldana, Ruth Fernández-Ruiz, Ramona González Alfonzo, Itala Lippo Bécemberg and Marcelo J. Alfonzo. M2 muscarinic acetylcholine receptor modulates rat airway smooth muscle cell proliferation World Allergy Organization Journal (2013), 6 (1). 22 ISSN 1939-4551.
9. Marcelo J. Alfonzo, Alfonzo Ramona González, Marcelo A. Alfonzo-González and Itala Lippo de Bécemberg. Regulate the muscarinic drugs PKG-II dependent phosphorylation of m 3 AChRs at plasma membranes from airway smooth muscle J Recept Signal Transduct Res (2015) 35 (4): 319-28. doi: 10.3109 / 10799893.2014.982826.
10. Patrizia Mastromatteo-A., Fabiola Placeres-Uray, Marcelo A. Alfonzo-González, Ramona González Alfonzo, Itala Lippo Becemberg and Marcelo J. Alfonzo. A novel PDE1A coupled to plasma membranes from M2AChR at bovine tracheal smooth muscle. Journal of Receptor and Signal Transduction. LRST (2015), Oct. 29: 1-10.
11. Febres-Aldana, Christopher A., Fernández-Ruiz, Ruth; Placeres-Uray, Fabiola.A.; Alfonzo González, Ramona; Alfonzo R., Marcelo J. and Lippo Bécemberg, Itala A. Pathobiology of airway smooth muscle remodeling.VITAE. Academia Biomedical Digital October-December ISSN 1317-987X No. 64.

Capítulos de libro

- 1.-Marcelo A. J Alfonzo, Fabiola Placeres-Uray, Walid Hassan-Soto, Adolfo Borges, Ramona González de Alfonzo, and Itala Lippo Bécemberg. Two guanylylcyclases Regulate the muscarinic activation of airway smooth muscle. In Current Basic and Pathological Approaches to the function of muscle cells and tissues from molecules to humans. Edited by Haruo Sugi. INTECH. Chapter 6: 113-1

2.-Marcelo B. J Alfonzo Rosas. Science, Technology and Innovation (CTI) in the context of MERCOSUR. Publicaciones MPPCTI / ONCTI. Bolivarian Republic of Venezuela. Caracas en Diciembre 2012. Chapter IV (Science, Technology and Innovation in the integration processes: ALBA, MERCOSUR, UNASUR and CELAC pp 143-155 (2012) ISBN:.. No. 978-980-126487-3.

Distinciones conferidas a miembros de la Sección, 2010-2015

Marcelo J. Alfonzo:PEI. EMERITUS, Adolfo Borges PEI. C., Ramona G. Alfonzo: PEI A1,

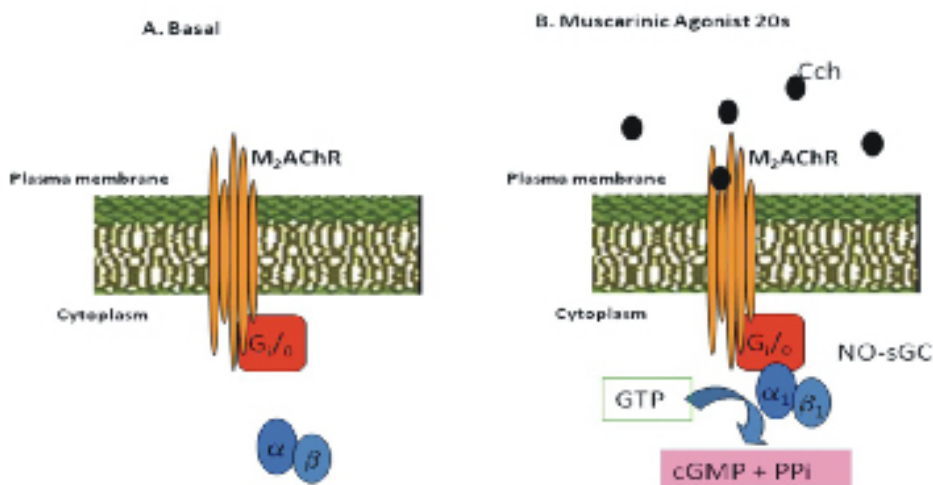
Itala Lippo Bécemberg: PEI: A1, Ernesto Trejo: PEI. A1 , Fabiola Placeres -Uray. PEI. A1.

Premios otorgados 2010-2015

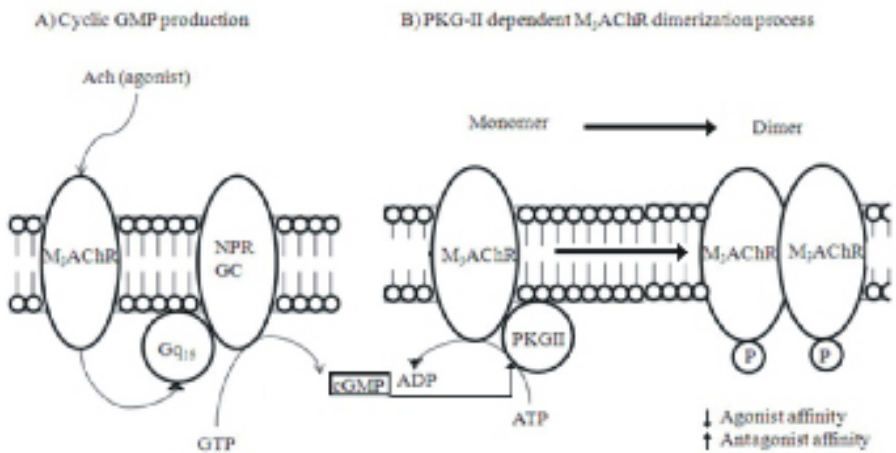
1. Premio en Investigación Básica “Dr. José María Vargas”. Facultad de Medicina edición 2011. J. of Receptors and Signal Transduction, (2010), 30 (1): 10-23.
2. Premio “Augusto Pi-Suñer”. Centro Catalán. Séptima Edición 2010. Toxicon Species (2010). 55 (2-3): 436-54.
3. Mención Honorífica en Investigación Básica “Dr. José María Vargas”. Facultad de Medicina. Edición 2014. World Allergy Organization Journal (2013), 6 (1). 22. ISSN 1939-455.

Principales logros alcanzados por la Sección 2010-2015

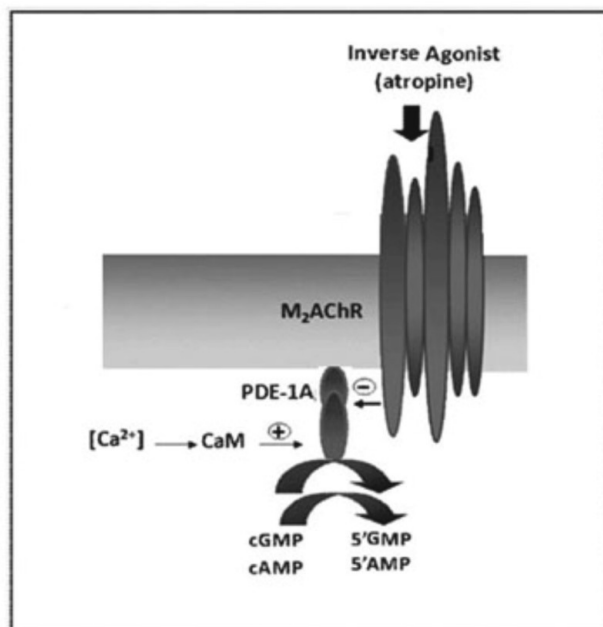
- 1.- La demostración que el receptor M2AChR induce la translocación de la GC soluble (NO-sGC) a la membrana plasmática y es responsable de la primera señal de GMPc durante la activación muscarínica del músculo liso de las vías aéreas. (J Recept Signal Transduct Res 2010 Feb; 30 (1). 10-23 doi: 10.3109 / 10799890903325585).



- 2.- La demostración que el GMPc activa a una PKG-II que fosforila al receptor M3AChR induciendo su dimerización y desensibilización aumentando la unión de drogas antagonistas muscarínicas en el músculo liso de las vías aéreas.



- 3.- La demostración de una novedosa vía de señalización que acopla a una PDE1A al receptor M2AChR en el músculo liso de las vías aéreas.



SECCIÓN DE INVESTIGACIONES CARDIO-RENALES. UN SUEÑO LATENTE

Por: Maritza Padrón-Nieves y Virginia Leticia Colina. mapa2111@gmail.com

Resumen

Se presenta un resumen de las actividades de la Sección en donde se ha conjugado la experiencia personal para la resolución de problemas de investigación en el área cardio-renal con un enfoque multidisciplinario.

Palabras Clave: investigación básica, cardiovascular, renal, enfermedades raras, dieta.

Section of Research Cardio-renal. A dream latente

Abstract

A summary of the activities of the Section where has combined personal experience for solving research problems in the cardio-renal area with a multidisciplinary approach is presented.

Keywords: basic, cardiovascular, renal research, rare diseases, diets.

La Sección de Investigaciones Cardio-Renales fue creada por la Dra. Margarita Pérez de Lamanna a finales de los 80 con el propósito de desarrollar programas de investigación básica y clínica en el área del sistema cardiovascular y del sistema renal o en áreas comunes tales como la hipertensión arterial. Los miembros fundadores fueron: Vito Lamanna, Virginia Leticia Colina, Miguel Ángel Rodríguez y Maritza Padrón. Posteriormente, se incorporaron los profesores Candelaria Alfonso, Holger Ortiz y Jacobo Villalobos.

Esta Sección desde sus inicios ha promovido la realización de investigaciones que permitieron la obtención de grados académicos y ascensos en el escalafón universitario de sus miembros, además de incentivar la investigación en estudiantes de pre y postgrado.

Los Jefes de Sección han sido los profesores Lamanna y bajo su coordinación, las primeras investigaciones fueron desarrolladas principalmente en temas del sistema cardiovascular: 1) búsqueda de un método diagnóstico para la intoxicación digitálica en animales de experimentación y en humanos, 2) estandarización de un método para determinar la actividad de la Na⁺, K⁺ - ATPasa en fantasmas de eritrocitos humanos, 3) efecto de la amilorida sobre el inotropismo cardiaco, 4) seguimiento del monitoreo de fármacos determinados en plasma, 5) efecto diferencial de la amilorida, cromakalim, nitroprusiato de sodio, hidralazina y verapamil en las arterias pulmonar y aorta de rata, 6) efecto de la modulación de los aminoácidos en la dieta para la progresión de la insuficiencia renal aguda, 7) efecto de las dietas sobre el ciclo del calcio en tejido cardiaco y miocardiocitos, y 8) estudio del movimiento del calcio en la arteria pulmonar hipóxica hacia la búsqueda de un conocimiento básico de la hipertensión pulmonar.

Los primeros temas, fueron desarrollados por Maritza Padrón y Virginia Leticia Colina como Asistente de Investigación, con lo cual obtuvieron sus grados académicos de licenciatura, maestría y ascensos hasta la categoría de agregado y el Grado V, mayor escalafón en la escala de los profesionales universitarios, respectivamente.

Sin embargo, con el devenir del tiempo, las investigaciones realizadas se perfilaron hacia otros intereses y en los últimos informes presentados para los anuarios del Instituto de Medicina Experimental se ha planteado como misión de esta Sección, la preparación, el desarrollo, la validación y el uso de herramientas electrofisiológicas, bioquímicas y moleculares, tanto en el área renal como cardiovascular para el diagnóstico e identificación de mecanismos asociados al funcionamiento de la maquinaria contráctil y renal, así como la formación de recursos humanos en investigación básica y aplicada en el área de la salud.

De acuerdo al área de interés de los diferentes investigadores se plantearon en los últimos cinco años, los siguientes objetivos: a) Implementar y validar pruebas de diagnóstico basados en biología molecular y bioquímica de las enfermedades lisosomales de interés por su poco conocimiento a nivel nacional y sus implicaciones en la salud del venezolano, b) Capacitar personal que maneje las técnicas moleculares para el diagnóstico de Fabry, Gaucher, Mucopolisacaridosis y otras enfermedades lisosomales, c) Establecer los determinantes genéticos responsables de las enfermedades lisosomales, d) Estudiar los mecanismos electrofisiológicos y ciclo del calcio en tejido cardíaco y miocardiocitos aislados de animales de experimentación diabéticos y no diabéticos, con diferentes intervenciones dietéticas de sus membranas. e) Estudiar los efectos de las grasas de uso comestible en Venezuela sobre la función cardíaca en tejidos superfundidos y en células miocárdicas aisladas. f) Estudiar el movimiento del calcio en la arteria pulmonar hipóxica y el efecto de drogas para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en animales de experimentación. A continuación, se describen los productos de los últimos cinco años de la Sección.

En el 2010, Candelaria Alfonso y Holger Ortiz llevaron a cabo un proyecto financiado por el CDCH denominado “Potenciación post-reposo de ventrículos aislados de ratas diabéticas con diferente composición de ácidos grasos en el músculo cardíaco”, del cual existe una publicación en la Revista de la Facultad de Medicina, UCV, titulado “Dieta enriquecida con diferentes aceites y sus efectos en la potenciación post-reposo en músculo cardíaco aislado de ratas diabéticas”. En esta línea de investigación la profesora Alfonso, en el 2014, presentó su tesis doctoral del Programa de estudios individualizados de la misma Facultad.

También en el 2010, Jacobo Villalobos, junto con Virginia Leticia Colina y Keybell Díaz, como investigador invitada, iniciaron el proyecto financiado por el CDCH denominado “Caracterización de las enfermedades de depósito lisosomal (Gaucher, Pompé y Mucopolisacaridosis) mediante técnicas de biología molecular”. Posteriormente, para el 2011, Villalobos sometió ante el CDCH, el proyecto titulado “Enfermedad de Fabry Clásica: Efecto de la terapia enzimática sobre los niveles plasmáticos de endotelina-1, homocisteína e interleucina-6 y su comparación con la enfermedad glomerular primaria”. El producto de este último proyecto es su tesis doctoral que defenderá este mes de junio del 2016.

Por su parte, Miguel Ángel Rodríguez se ha desarrollado como investigador en el área de Farmacología Cardiovascular. Con el punto 5 descrito anteriormente, sobre las primeras investigaciones de la Sección, obtuvo su título de Maestría de Farmacología. Además, ha participado en la formación de recursos a nivel de pregrado como tutor en el Programa de Estímulo a Estudiantes Investigadores. En el 2010, la Br. Mary Rodríguez, culminó

un trabajo titulado: “Efecto del sildenafil, tadalafil y vardenafil, sobre anillos de arteria pulmonar principal de la rata en condiciones de normoxia e hipoxia” con el que obtuvo el grado académico con honores del Mérito Estudiantil. En el 2013, dio apoyo a la Br. Karol Labbat, quien inició el trabajo titulado “Comparación del efecto del nitroprusiato de sodio y sildenafil sobre anillos de arterias pulmonar y aorta de la rata”. En la actualidad, el profesor Rodríguez, como producto de su trabajo personal, culminó dos trabajos que están en proceso de publicación y que permitirán su ascenso en el escalafón universitario.

Los miembros de esta Sección participan todos los años en las Jornadas de Investigación “Dr. Francisco De Venanzi” del IME, como expositores y Candelaria Alfonso y Virginia Leticia Colina en la organización.

En cuanto a reconocimientos, cuatro de sus miembros se han mantenido en los últimos años en los programas de estímulo al investigador como son el PEI y el PPI. En el 2015, Maritza Padrón recibió por las autoridades universitarias la Orden Vargas en 3ª Clase, por su trayectoria en investigación y docencia y en 2016 recibirá la Mención Honorífica del Premio a la Investigación Científica Básica “José María Vargas” de la Coordinación de Investigación de la Facultad de Medicina-UCV por un trabajo desarrollado sobre la resistencia a las drogas anti-leishmaniasis para su tesis doctoral en el Laboratorio de Fisiología Molecular.

Podemos concluir que, a pesar de la cada vez más difícil situación para la promoción de la investigación en Venezuela, la Sección de Investigaciones Cardio-Renales ha mantenido una producción aceptable de acuerdo a los objetivos iniciales que fundamentaron su creación.

SECCIÓN DE LIPIDOLOGÍA

Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández”. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela

Jefe de Sección: Dr. Virgilio Bosch Román

Presentado por María Isabel Giacopini de Z. giacopim@gmail.com

Instituto de Medicina Experimental. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Resumen

Se hace referencia a las contribuciones por mejorar las condiciones de salud de la población venezolana, realizadas por los integrantes de la Sección de Lipidología, Instituto de Medicina Experimental. Facultad de Medicina UCV, en el período 2010-2015, a través de sus actividades de investigación, docencia y extensión, en los aspectos bioquímicos, metabólicos y nutricionales de las sustancias grasas y sus constituyentes.

Palabras Clave: Sección de Lipidología; Instituto de Medicina Experimental.

LIPIDOLOGY SECTION

Institute of Experimental Medicine “Dr. José Gregorio Hernández”. Faculty of Medicine. Central University of Venezuela

Abstract

This work summarizes to contributions to improve the health conditions of the Venezuelan population, carried out by members of the Lipidology Section, Institute of Experimental Medicine, in the period 2010-2015 through its research, teaching and extension, in biochemical, metabolic and nutritional aspects of fatty substances and their constituents.

Keywords: Lipidology Section; Institute of Experimental Medicine; Central University of Venezuela.

Introducción

La Sección de Lipidología fue creada en 1978, y desde entonces su Jefe ha sido el Doctor Virgilio Bosch, Profesor Titular Jubilado. Hoy podemos afirmar que con el esfuerzo de sus integrantes, esta Sección se ha convertido en uno de los centros de referencia del país en el área de la lipidología básica y aplicada.

Con la dirección del Dr. Virgilio Bosch y la participación de los integrantes de la Sección, María Isabel Giacopini de Z., Zury Domínguez, Hilda Alonso, Iván Golfetto, Ninoska García, y Claudia Machuca, la Sección de Lipidología incorporó a la línea de investigación original “Metabolismo de los lípidos en Venezuela”, el estudio de los ácidos grasos trans en alimentos de la población venezolana, ácidos grasos esenciales, peroxidación lipídica y la enfermedad cardio-vascular (ECV), así como el desarrollo de métodos y técnicas de determinación del riesgo ECV, líneas desarrolladas con el financiamiento de entes públicos y privados. En el año 2010 fue creado el Laboratorio de Biología Celular del Endotelio, a cargo de la Dra. Zury Domínguez con su propia línea de investigación.

Misión

Desde sus inicios la misión de la Sección de Lipidología ha sido contribuir a mejorar las condiciones de salud de la población Venezolana, a través de la docencia e investigación de aspectos bioquímicos, metabólicos y nutricionales de las sustancias grasas y sus constituyentes. Misión que cumple a través del logro de los siguientes objetivos.

Promover la investigación de los problemas relacionados con la bioquímica y metabolismo de los lípidos, así como de los aspectos relacionados con la nutrición, alimentos y patogenicidad de este complejo conjunto de sustancias.

Contribuir con la enseñanza tanto de aspectos académicos de pre y post grado en la Facultad de Medicina, así como en la formación de personal técnicamente calificado en análisis de lípidos.

Desarrollar metodologías de los lípidos para sus aplicaciones experimentales, clínicas y epidemiológicas.

Promover la divulgación de los conocimientos relacionados con el beneficio y el perjuicio de los lípidos de la dieta al público en general.

Realizar estudios clínicos de las dislipidemias humanas, que nos permitan profundizar nuestro conocimiento de los problemas locales.

Logros y contribuciones

En estos últimos cinco años, podemos afirmar que hemos realizado importantes contribuciones a la salud del venezolano, entre las cuales tenemos:

La participación de los integrantes de la Sección en reuniones con representantes de la Industria de grasas y aceites comestibles en Venezuela, con el objeto de contribuir en que los alimentos grasos de consumo frecuente de los venezolanos, estén libres de ácidos grasos trans, isómeros de toxicidad bien demostrada. Esta contribución se inscribió dentro del marco del nombramiento del Dr. Virgilio Miguel Bosch Román, Jefe de la Sección, como delegado venezolano en el Grupo de Trabajo “Las Américas Libres de Grasas Trans” que se conformó en Washington en el seno de la Organización Panamericana de la Salud. (Organización Panamericana de la Salud. 2007). Además, se incorporó María Isabel Giacopini de Zambrano, como Miembro Académico en la Asociación de Industriales de Aceites y Grasas Vegetales Comestibles (Asograsas), coordinado por el Fondo para la Normalización y Certificación de Calidad FONDONORMA a través del CT10 Productos Alimenticios SC13, entes encargados de la actualización de las Normas de Grasas y Aceites Comestibles en Venezuela; quien además, contribuyó en la elaboración del primer boletín informativo sobre “Ácidos Grasos Trans”, editado por International Life Sciences Institute (ILSI) Nor-Andino. Capítulo Venezuela y la Fundación Bengoa, dirigido a estudiantes, profesionales, entes gubernamentales y en general a todas aquellas personas o instituciones interesadas en temas científicos que mejoren la calidad y vida de la población (Landaeta *et al.* 2011).

En el 2011, un grupo de investigadores, bajo la Coordinación de María Isabel Giacopini de Z, se incorporaron al Proyecto “Revisión de los Valores de Referencia de Energía y Nutrientes de la Población Venezolana. Capítulo Grasas”. Financiado por Fundación Bengoa en alianza con ILSI. Nor. Andino. Capítulo Venezuela, cuyos resultados condujeron a la publicación en físico y digital de la síntesis de la actualización 2012 de los valores de referencia de energía y nutrientes de la población venezolana de acuerdo al informe del comité de expertos FAO/

OMS/UNU, 2004, que recomendó a los países la nueva metodología para cálculo del gasto energético y la ingesta mínima de calorías per cápita para mantener un adecuado estado de salud físico y mental (Fundación Bengoa –ILSI.2014). La versión original se publicó en la revista Archivos Latinoamericanos de Nutrición, trabajo de especial valor en el ámbito político, docente y de investigación relacionada con la alimentación, la nutrición y la práctica clínica nutricional (Giacopini *et al.* 2013).

En el año 2010, se realizó el estudio del aceite extraído por etnias venezolanas de la pulpa del fruto de una palma silvestre denominada *Oenocarpus bataua*, y llamada en Venezuela “seje”, el cual indicó que es una fuente importante de aceite vegetal no convencional con alto contenido en ácido oleico (80g/100), y bajas concentraciones de ácidos grasos saturados, a diferencia de otros aceites de palma. El estudio comparativo entre el aceite de seje y oliva virgen en ratas demostraron que su consumo condujo a lipoproteínas con una concentración menor de linoleico y araquidónico y más resistentes a la oxidación. Estos resultados sugieren que el aceite de seje produce metabolitos con menos actividad inflamatoria que el aceite de oliva, dando así un valor agregado a este aceite extraído artesanalmente por nuestras etnias amazónicas (Giacopini *et al.* 2011). Este trabajo fue acreedor al Premio a la Investigación Básica Dr. José María Vargas. Facultad de Medicina. Edición 2012 (Informe Instituto de Medicina Experimental; 2012).

También, se realizó el estudio de las modificaciones de las lipoproteínas del plasma en voluntarios sometidas a dietas preparadas con aceite de girasol solo o mezclado con oleína de palma; donde se aprovechó la circunstancia de que en el Comedor Universitario de la Universidad Central de Venezuela, se iba introducir el uso de la oleína de palma en reemplazo del aceite de girasol, como una oportunidad de agregar a la experiencia anterior del estudio de aceite de palma (Bosch *et al.* 1995), otro biomarcador de gran importancia de riesgo de ECV tal como es la susceptibilidad a la oxidación de las LDL. Los resultados indicaron modificaciones favorables en el perfil lipídico como el aumento de colesterol de HDL sin modificación de la concentración de la LDL y un claro aumento de la resistencia a la oxidación de la LDL, lo que nos sugiere que la oleína de palma es un aceite vegetal que puede ser utilizado sin mayores riesgos en mezcla con otros aceites que tengan una relación linoleico/palmitico más elevada como los aceites de girasol, maíz, soja y otros. Un hallazgo notorio de este estudio fue corroborar, que la posición estereoquímica de los ácidos grasos con respecto a los tres átomos de carbono del glicerol, influye considerablemente en el comportamiento de los ácidos grasos saturados en su potencial acción sobre la concentración de LDL-C. Según informe técnico de la oleína de palma utilizada, el ácido palmítico está predominantemente en posición 1 y 3 (99%), mientras que en las grasas animales predomina en posición 2, lo que hace que el comportamiento de estos dos tipos de grasas sea diferente. (Giacopini *et al.* 2013).

Otra contribución de la Sección, es el estudio descriptivo y transversal que incluyó a 191 niños en edad preescolar de los Estados Miranda, Nueva Esparta, Bolívar y zona del Orinoquia de diversos estratos socioeconómicos (ESE) según la clasificación de Graffar Méndez Castellano, con el objeto de documentar el nivel de ácidos grasos (AG) en niños preescolares de Venezuela y su relación con el ESE y ubicación geográfica. En este estudio se analizó el contenido de AG de los glicerofosfolípidos de las células de la mucosa bucal con el método de Klinger y colaboradores modificado, demostrándose que existen diferencias regionales importantes y del ESE sobre la concentración de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA). Se implementó por primera vez en Venezuela, una técnica poco invasiva que permite realizar estudios poblacionales a gran escala (Bosch *et al.* 2013).

En la actualidad, se desarrolla un método por resonancia magnética nuclear protónica (1H-RMN) de aplicación clínica para determinar la distribución de los tamaños de las subclases

de LDL en patrón A o patrón B en plasma humano (Giacopini *et al.* 2010), técnica que representa una nueva herramienta para el estudio del metabolismo lipídico y su impacto en la salud, lo cual redundará en la docencia y en la formación de recursos humanos en esta área del conocimiento. Este trabajo está siendo realizado bajo la Coordinación de María Isabel Giacopini y la participación de la Dra. Mary Lares, Dra. Sara Brito y Dr. Jorge Castro, investigadores del Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”; y el Dr. Julio Herrera, Jefe del Departamento de Química, Laboratorio de Fitoquímica Biodirigida, de la Universidad Simón Bolívar.

Además, estudios sobre la comparación de los valores lipídicos, de Apo B y no-HDL en sujetos controles y con infarto al miocardio, indicaron que en individuos con infarto al miocardio (IM), con concentraciones limítrofes de los parámetros de perfil lipídico, la determinación de Apo B, es un indicador más fiable de enfermedad cardiovascular (Lares, 2013).

Proyectos

Estos logros han sido posibles, gracias al financiamiento de entes públicos y privados de los proyectos que mencionamos a continuación, cuyos resultados fueron publicados y presentados en Congresos, nacionales e internacionales, realizados entre 2010-2015 (Informes Instituto de Medicina Experimental; 2010-2015).

Revisión de los Valores de Referencia de Energía y Nutrientes de la Población Venezolana. Capítulo Grasas. Financiado Fundación Bengoa en alianza con ILSI Nor. Andino (International Life Sciences Institute) Capítulo Venezuela.

Sub-Proyecto N° 2: Desarrollo de una metodología rápida por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para determinar factores bioquímicos de riesgo cardiovascular.perteneciente al Proyecto en Red de Misión Ciencias. Desarrollo y aplicación de nuevas tecnologías para el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades cardio-cerebro vasculares. MI Giacopini (Coordinadora Técnica); Herrera, J. (USB); Lares, M. (HMCA); Brito S (HMCA); y Castro J. (HMCA). PMC: FONACIT.

Modificaciones de las lipoproteínas del plasma en voluntarios sometidas a dietas preparadas con aceite de girasol solo o mezclado con oleína de palma. Virgilio Bosch María Isabel Giacopini de Z., Hilda Alonso V., Josefina Sánchez, Ninoska García, Lilia Veliz, Iván Golfetto. PG CDCH.

Estatus de ácidos grasos en niños preescolares de diferentes estratos socioeconómicos y regiones de Venezuela. Virgilio Bosch, Hilda Alonso, Iván Golfetto, Zury Domínguez, Ninoska García, Rafael García, Rafael Quevedo. Pfizer Nutrition.

Efecto de la variación de la relación de ácidos grasos n-6/n-3 en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales. H. Alonso, I. Golfetto, V. Bosch. Sección de Lipidología.

Aceite de seje (*Oenocarpus bataua*): efecto sobre marcadores de inflamación y estrés oxidativo. Fitoquímicos con propiedades antioxidantes. M.I Giacopini. J Herrera. M Moya (FONACIT).

Efecto de las estatinas en la composición de ácidos grasos de lipoproteínas, glóbulos rojos y en la expresión de las enzimas delta 5 y delta 6 desaturasas en pacientes diabéticos. PG. CDCH.

Estudio del hipotiroidismo, perfil lipídico, genotipo y mutaciones del promotor de la ApoE como biomarcadores del desarrollo de demencia senil en ancianos. PG CDCH.

Publicaciones (2010-2015)

Otro de nuestros logros en estos cinco años ha sido la divulgación de la ciencia a través de varias publicaciones en revistas indexadas y capítulo de libro que señalamos a continuación:

BOSCH V. 2010. Una visión general de las publicaciones biomédicas en Venezuela. Editorial. Investigación Clínica. 51 (3). 297-300.

GIACOPINI MI. 2010. LDL pequeñas: importancia de su determinación. Tribuna del Invest. 11:20-26.

GIACOPINI MI. El aceite canola y sus efectos en la salud. An Venez Nutr 2012; 25(2): 94 – 99.

GIACOPINI MI, GUERRERO O, MOYA M, BOSCH V. 2012. Estudio comparativo del consumo de aceite de oliva virgen o seje sobre el perfil lipídico y la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) del plasma de rata. ALAN. 61(2): 143-148.

GIACOPINI MI, ALONSO H, SÁNCHEZ J, GARCÍA N, VELIZ L, GOLFETTO I, BOSCH V. 2013. Modificaciones de las lipoproteínas del plasma en voluntarios sometidas a dietas preparadas con aceite de girasol solo o mezclado con oleína de palma. Investigación Clínica. Vol. 54 No. 2, 171-179.

LARES M, GIACOPINI MI, BRITO S, CASTRO J. 2013. Comparación de los valores lipídicos Apo B y No- HDL en sujetos controles y con infarto al miocardio. Observador del Conocimiento. 1(1). 101-107.

BOSCH V, ALONSO H, GOLFETTO I, DOMÍNGUEZ Z, GARCÍA N, GARCÍA R, QUEVEDO R. 2013. Ácidos grasos esenciales de cadena larga en las células de la mucosa bucal de preescolares venezolanos: diferencias regionales y por estratos socioeconómicos. Arch Venez Puer Ped. 76 (2): 61 – 67.

GIACOPINI DE Z MI, ALONSO VILLAMIZAR H, RUIZ N, OCANTO A, MARTÍNEZ B, BOSCH V. 2013. Valores de referencia de grasas para la población venezolana. Arch Latinoamer Nutr; 63(4): 293-300.

BOSCH V. 2014. El centenario de José María Bengoa. Anales Venezolanos de Nutrición Vol. 27 No1 página (Pág. 5)

Capítulo de libro

GIACOPINI, M. I., ALONSO, H., RUIZ, N., OCANTO, A., MARTÍNEZ, B., BOSCH, V. 2012. Valores de referencia de energía y Nutrientes para la población venezolana. Revisión Fundación Bengoa. Capítulo 3. Grasas. Pág. 35-39.

Acreditaciones

Los integrantes de la Sección fueron acreditados por el Observatorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (Oncti). María Isabel Giacopini de Zambrano. PEI. Nivel B. Hilda Alonso Villamizar. PEI. Nivel A. Dr. Iván Golfetto. PEI. Nivel A. (Informe Instituto Medicina Experimental 2010-2011, 2012, 2013, 2014).

Premios y reconocimientos 2010-2015

Durante este periodo los integrantes de la Sección se han hecho acreedores de varios reconocimientos y premios, los cuales detallamos a continuación:

Dr. Virgilio Bosch reconocimiento de haber contribuido de manera significativa al desarrollo de conocimiento en nutrición en Latinoamérica. Otorgado por la Sociedad Latinoamericana de Nutrición y el Instituto de Nutrición y Salud Kellogg's (INSK) en el XVII Congreso Latinoamericano de Nutrición (SLAN) 2015. Punta Cana, Republica Dominicana, noviembre 2015.

Dr. Virgilio Bosch. Premio Fundación Juan Alberto Olivares (2013).

Reconocimiento otorgado a María Isabel Giacopini de Zambrano, por la Conferencia Episcopal Venezolana, en gratitud de su participación como asesora de la Comisión Celebrativa de los 150 Años del Nacimiento del Dr. José Gregorio Hernández. 23 de marzo de 2015.

Reconocimiento a María Isabel Giacopini de Zambrano como Miembro Académico de la Asociación de Industriales de Aceites y Grasas Vegetales Comestibles (Asograsas), CT10 Productos Alimenticios SC13. Diciembre 2015.

Premio Primer Lugar Categoría Grupal del Concurso de Fotografía Científica, en las LII Jornadas Científicas Nacionales Médicas, odontológicas, Enfermería y Nutrición Hospital Militar "Carlos Arvelo", junio 2015. Sara Brito, Mary Lares, Enma Solano, María Isabel Giacopini, Jorge Castro y Jesús Melero.

Premio a la investigación Básica Dr. José María Vargas. Facultad de Medicina. Edición 2012. MI Giacopini. O Guerrero, M Moya. V Bosch. Estudio comparativo del consumo de aceite de oliva virgen o seje sobre el perfil lipídico y la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) del plasma de rata. ALAN. 2012; 61(2): 143-148.

Otorgamiento de la Orden "José María Vargas", Tercera clase, a María Isabel Giacopini de Zambrano.

Actividades de extensión

Según los Informes Anuales (2010-2014) se publicaron varios trabajos de divulgación y activismo ciudadano en pro de una mejor nutrición de los venezolanos entre los cuales tenemos:

M. I. Giacopini. Grasas y Aceites: Su importancia en la salud (2010), publicado en la página www.fundacionbengoa.org

Maritza Landaeta de Jiménez, Arantza Bilbao, María Isabel Giacopini, Román Mercado, Carla Aliaga, Ct10/ Sub Comité 13 De Aceites y Grasas. Asograsas/ Fondonorma. Boletín Informativo de ILSI, sobre ácidos grasos trans. (2011) y publicado en la página de ILSI www.ilsinorandino.org

M. I. Giacopini: Las grasas trans y la enfermedad cardio-cerebro vascular. El Informador Médico. 2014; 1: 16. www.elinformadormedico.wordpress.com.

M. I. Giacopini. Importancia de la relación de los ácidos grasos n-6/ n-3 en la dieta. El Informador Médico. 2014; 2: 16. www.elinformadormedico.wordpress.com.

M. I. Giacopini. Fitoesteroides: aliados naturales para la protección de la salud CV. El Informador Médico. 2014; 3:16. www.elinformadormedico.wordpress.com.

Formación de Recursos

Los integrantes de la Sección además de dictar las clases de pregrado y post grado relacionadas con los lípidos, han participado en la formación de Recursos Humanos como tutores de tesis y pasantías de los post grados de Ciencias Fisiológicas, Nutrición Clínica, y Endocrinología y Enfermedades Metabólicas de la Facultad de Medicina y del Hospital Dr. Carlos Arvelo, así como de pregrado en Química y Medicina. Durante este periodo (Informes anuales 2010-2014), se culminaron las siguientes tesis:

Tesis de Maestría en Nutrición Clínica. Facultad de Medicina. UCV (2014).

Obesidad: Peroxidación Lipídica Y Su Relación Con Cifras De Tensión Arterial Y Valores De Perfil Lipídico. Patricia Ogly Schachter -Mariela Ramírez Gallegos (Tutora María Isabel Giacopini de Z).

Tesis de Grado en Lic. Química. USB. (2015)

Desarrollo de una metodología por IHRMN, para determinar la diferencia entre LDL (p d) y HDL (g) en plasma humano. Josmery Villavicencio. Julio Herrera (Cotutor). María Isabel Giacopini de Z. (Cotutora)

Cursos

Otras de las actividades desempeñadas por la Sección de Lipidología fue el dictado de los cursos:

Manejo de Desechos Bioinfecciosos: organizado por Hilda Alonso y María Isabel Giacopini conjuntamente con integrantes de la Unidad operativa de desechos sólidos del Ministerio del Poder Popular del Ambiente MPPA (2011).

Aceites y Grasas en la Industria y la Salud, para el Programa de Maestría en Ciencia y Tecnología de Alimentos ICTA, de la Universidad Nacional de Colombia. MI Giacopini. (2014).

Avances en Tecnología de los Alimentos: Aceites y Grasas para el Programa Inter Facultades en Ciencia y Tecnología de Alimentos ICTA, Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela. M. I. Giacopini (Coordinadora y ponente) (2013).

Servicios

La Sección también ofrece el servicio de análisis de ácidos grasos en alimentos y material biológico por cromatografía gas/líquido, y determinación del perfil lipídico para la industria, investigadores y público en general.

Una de las actividades más relevantes de la sección de Lipidología es la atención por el Dr. Virgilio Bosch y Dr. Iván Golfetto de aproximadamente 250 pacientes con dislipidemias por año.

Agradecimientos

Agradecemos, al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV (CDCH), al Fondo Nacional de Ciencia Tecnología e Innovación (FONACIT), a Pfizer Nutrition., Fundación Bengoa, ILSI (International Life Sciences Institute) Nor. Andino Capítulo Venezuela, y a la Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria, por su apoyo durante este periodo 2010-2015, lo cual ha permitido cumplir con la Misión de la Sección de Lipidología.

Referencias

- BOSCH V, ALONSO H, GOLFETTO I, DOMÍNGUEZ Z, GARCÍA N, GARCÍA R, QUEVEDO R.(20013). Ácidos grasos esenciales de cadena larga en las células de la mucosa bucal de preescolares venezolanos: diferencias regionales y por estratos socioeconómicos. Arch Venez Puer Ped; 76 (2): 61 – 67.
- FUNDACIÓN BENGEOA-ILSI (2014). Valores de referencia de energía y nutrientes para la población venezolana. <http://www.fundacionbengoa.org/noticias/2007/11-15.asp>.
- GIACOPINI DE Z, M. I.; ALONSO, H., SÁNCHEZ, J., GARCÍA, N., VELIZ, L., GOLFETTO I, BOSCH (2013).Modificaciones de las lipoproteínas del plasma en voluntarios sometidas a dietas preparadas con aceite de girasol solo o mezclado con oleína de palma. Investigación Clínica. Vol. 54. No. 2.
- GIACOPINI M I, GUERRERO O, MOYA M, BOSCH V. (2012). Estudio comparativo del consumo de aceite de oliva virgen o seje sobre el perfil lipídico y la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) del plasma de rata. ALAN.; 61(2): 143-148.
- INFORME ANUAL (2010-2014). Sección de Lipidología, Instituto de Medicina Experimental Dr. José Gregorio Hernández. Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina. Caracas-Venezuela.
- LANDAETA DE JIMÉNEZ M, BILBAO A, GIACOPINI MI, MERCADO R, ALIAGA C, CT10/SUB COMITÉ 13 DE ACEITES Y GRASAS. ASOGRASAS/FONDONORMA. (2011) Boletín Informativo de ILSI, sobre ácidos grasos trans. www.ilsinorandino.org.
- LARES M, GIACOPINI MI, BRITO S, CASTRO J. 2013. Comparación de los valores lipídicos Apo B y No- HDL en sujetos controles y con infarto al miocardio. Observador del Conocimiento. 1(1).101-107.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. (2007). Grupo de trabajo de la OPS/OMS- Las Américas libres de grasas trans - Conclusiones recomendaciones, 26 y27 de abril de 2007, Washington, D.C. <http://www.fundacionbengoa.org/noticias/2007/11-15.asp>

SECCIÓN DE BIOQUÍMICA MÉDICA

**Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández.
Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela**

Jefe de Sección: Dr. Freddy González-Mújica

Resumen

Esta Sección fue creada en 1987 a los fines de estudiar aspectos bioquímicos de diversas patologías especialmente relacionadas con la regulación de la glicemia siendo los efectos de extractos vegetales de muy variadas plantas los más investigados. Recientemente también se ha reorientado hacia la Aplicación de la Moderna Tecnología Instruccional en la Enseñanza de la Bioquímica.

Palabras Clave: Regulación de glicemia, Extractos de vegetales, Enseñanza de Bioquímica.

MEDICAL BIOCHEMISTRY SECTION

**Institute of Experimental Medicine “Dr. José Gregorio Hernández”.
Faculty of Medicine. Central University of Venezuela**

Abstract

This section was created in 1987 for the purpose of studying biochemical aspects of various pathologies, and since then the regulation of glycemia effect of very different plant extracts one of its main lines of action. Recently it has also been refocused on the Educational Application of Instructional Technology for improving the teaching of Biochemistry.

Keywords: Glycemia regulation, Plant extracts, Instructional Technology, Biomedical Education.

Introducción

Esta Sección fue creada con el nombre de Bases Moleculares de la Patología Médica, en sesión del Consejo Técnico del IME el día 6-3-1987 a proposición del Doctor Carlos Augusto González para ese entonces Director del IME, estando entre sus integrantes el propio Dr. González; la Doctora Olga Lambertus De Marcucci y el Doctor Freddy González Mújica. En 1995 se aprobó cambio de nombre por el de Bioquímica Médica, además de haberse incorporado a la misma, las Profesoras Norma Motta, Vanessa Miguel, María Rosario Sánchez, y Keybell Díaz González, actuando como Asistente de Investigación el Licenciado Jorge Espinoza.

Debido a la desincorporación de la Dra. Marcucci por cambio de residencia al exterior, la Misión, Objetivos y Metas han sido actualizadas recientemente y son las siguientes:

Misión

Estudiar aspectos bioquímicos de algunas patologías especialmente relacionadas con la regulación de la glicemia. Aplicar la Tecnología Instruccional para la modernización de la Enseñanza de la Bioquímica

Objetivos

1. Estudiar el efecto de extractos vegetales sobre algunos mecanismos implicados en la regulación de la glicemia tales como: captación de glucosa intestinal, glucogenolisis, neoglucogénesis, glucogenogénesis y actividad de la enzima glucosa 6P fosfatasa hepática.
2. Purificación a partir de los extractos crudos e identificación de compuestos de aquellas plantas que demuestren efectividad sobre los procesos antes mencionados.
3. Estudiar los factores que afectan el rendimiento estudiantil en Bioquímica.

Metas

- 1.-A partir de extractos vegetales, purificar y caracterizar compuestos con miras al tratamiento de la diabetes.
- 2.-Diseñar, desarrollar, implementar y evaluar entornos virtuales de aprendizaje basados en las teorías cognitivas y constructivistas.
- 3.-Formar Recursos Humanos en las áreas de la Tecnología Instruccional aplicados a la bioquímica y a la Medicina.

Proyectos de investigación en la actualidad

- 1.-Efectos de extractos vegetales sobre la absorción intestinal de glucosa y sobre el GLUT4
- 2.-Efecto de extractos de plantas reportadas como hipoglicemiantes sobre la actividad de la glucosa 6P y la neoglucogénesis hepáticas
- 3.-Efecto de los estudios universitarios de medicina y educación sobre la maduración de las creencias epistemológicas
- 4.-Sistema Generador de Ambientes de Enseñanza-Aprendizaje Constructivistas basados en Objetos de Aprendizaje (AMBAR).

Si algo ha caracterizado a esta Sección ha sido la Tutoría de numerosas tesis de pre y postgrado de estudiantes de muy diversas instituciones nacionales.

Publicaciones en el período 2010-2015

Desde 1974 este grupo ha publicado un total de 92 publicaciones, siendo las que se mencionan a continuación, las publicadas en los últimos 5 años que corresponden al período 2010-2015 objeto de esta presentación:

- 1.-Miguel, Vanessa, Mariano M Fernández Silano, Nora Montaña, Felician Lucci
“Modelo para la Enseñanza en Ciencias, Tecnología y Salud en Entornos Virtuales “
Cuadernos de la Escuela de Salud Pública. Vol 1. No. 86, 92-105. 2013.
http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_edsp/article/view/6211
- 2.-Miguel, Vanessa; Álvarez, María Milagros; De Sousa, Zoraida, Jiménez, Kirmene;
Romero, Carmen Raquel; Salazar, Yoraima y Yerena, Maribel. “Rediseño del Diplomado
en Formación Integral para el Docente de la Universidad Central de Venezuela (UCV)
Aletheia”. Ponencia in extenso presentada en la IX Reunión Nacional de Currículo y III
Congreso Internacional de Calidad e Innovación Universitaria, Caracas, Universidad
pedagógica Experimental Libertador (UPEL), Noviembre 2013.
- 3.-Miguel, Vanessa, Kirmene Jiménez, María Milagros Álvarez, María Rita Amelii,
Zoraida De Sousa, Pedro Rodríguez, Carmen Raquel Romero, Yoraima Salazar y Maribel
Yerena

“Evaluación de Diplomado en Formación Integral para el Docente de la Universidad Central de Venezuela (UCV) Aletheia.” Ponencia in extenso presentada en la XIII Jornadas de Investigación Educativa y IV Congreso Internacional, Escuela de Educación, UCV, Mayo 2013.

4.-Keybell Díaz, Vanessa Miguel, Isis Landaeta, Miguel Ortiz Bezara y Mariano Fernández. “Evaluación de la Satisfacción Estudiantil Frente a las Estrategias Instruccionales Tradicionales y Apoyadas en Nuevas Tecnologías para la Enseñanza de la Bioquímica Médica”. Ponencia in extenso presentada en la XIII Jornadas de Investigación Educativa y IV Congreso Internacional, Escuela de Educación, UCV, Mayo 2013.

5.-Mario J. Patiño Torres, Juan F. Pérez González, Zobeida Uzcátegui, Mauricio Salazar, Jorge Insignares, Nelson Mederos, Vanessa Miguel, María Esperanza Martínez y María Lucy De Gouveia.” El Currículo en la Educación Médica: Diseño de un Currículo por Competencia, Integrado e Interdisciplinario”. Ponencia in extenso presentada en la X Reunión Nacional de Currículo y III Congreso Internacional de Calidad e Innovación Universitaria, Caracas, Universidad pedagógica Experimental Libertador (UPEL), Noviembre 2013.Revista de la Facultad de Medicina. Vol. 36, Número 1, 2013 (25-33)

6.- Glendys Muñoz, Milagros Barrera, Vanessa Miguel, Nora Montaña, Haydemar Núñez, Esmeralda Ramos.”An ontology learning and teaching techniques for competency-based curricula design.”Ponencia in extenso presentada en el XXI Congreso Iberoamericano de Educación Superior en Computación CLEI 2013, Naiguatá; Venezuela, Octubre 2013.

7.-Miguel, Vanessa; Sojo, Elisabeth y Álvarez, María Milagros Desarrollo de Competencias de Investigación en el Diplomado Integral de Formación Docente Aletheia. Ponencia in extenso presentada en Ciclo de Encuentros “Competencias Genéricas y Transversales: ¿Qué enseñamos?, ¿Qué debemos enseñar? Universidad Central de Venezuela, Marzo 2013.

8.-Díaz, Keybell, Vanessa Miguel, Isis Landaeta, Miguel Ortiz, Mariano Fernández “Satisfacción Estudiantil con el uso de Estrategias Instruccionales Apoyadas en Tic para el Aprendizaje de Bioquímica”. Docencia Universitaria 15 (2), 4-16-(2014)

.-Flores, José M. y Miguel, Vanessa. “Modelos para el análisis de la construcción social del conocimiento en foros de discusión académicos en línea”. Docencia Universitaria 15 (1) 79-104. (2014).

9.- A.H. Márquez, K. Noris-Suárez F. González-Mujica. “El efecto osteogénico sobre células mesenquimales en ratas Sprague Dowley del extracto acuoso foliar de Bauhinia megalandra”. Acta Científica Venezolana, 65(2):1-8, 2014

10.-Vanessa Miguel, Kirmene Jiménez, María Milagros Álvarez, María Rita Amelii, Zoraida De Sousa, Pedro Rodríguez, Carmen Raquel Romero, Yoraima Salazar y Maribel Yerena. “Evaluación del Diplomado en Formación Integral para el Docente de la Universidad Central de Venezuela (UCV) Aletheia”. En La educación en el cambio de época en América Latina y el Caribe desde las perspectivas pedagógicas, Tomo II, E. Martínez (Compiladora), pp. 280-288. Caracas, Venezuela:-Publicaciones del Centro de Investigaciones Educativas. Escuela de Educación, Universidad Central de Venezuela. 2015.

11.-Keybell Díaz, Isis Landaeta y Vanessa Miguel. “Webquest como estrategia para la integración del conocimiento de bioquímica médica.” Edutec. Revista Electrónica de

Tecnología Educativa. 52, junio 2015. <http://www.edutec.es/revista/index.php/edutec-e/article/view/297>.

12.-Vanessa Miguel, José Miguel Flores, Nora Montaña, Mariano Fernández. "Evaluación de aprendizajes mediante rúbricas utilizando rubricarte ". Revista Areté, Revista Digital del Doctorado en Educación de la Universidad Central de Venezuela 1(2), 2015
http://190.169.94.12/ojs/index.php/rev_arete/article/view/9868.

13.-Cabrera Gustavo, Guaramato MA, Rodríguez M, Méndez J, Rodríguez-Ortega M, Carvajal Z, & González-Mujica F. "Couepia paraensis: Estudio fotoquímico, ensayos de citotoxicidad y de inhibición de la glucosa-6-fosfatasa." Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas 11 (3): 241-248. 2012.

14.-Bermúdez J, Rodríguez M, Hasegawa M and González-Mujica F.
“(6R,9S)-6”- (4”-Hydroxybenzoyl) –Roseoside, a new megastigmane derivative from Ouratea polyantha and its effect on hepatic glucose-6-phosphatase.” NPC. Natural Product Communications. Vol 7, N°8: 973-976. 2012.

Distinciones

Clasificación como Miembro del Programa del Estimulo a la Investigación en la Categoría de INVESTIGADOR NIVEL C, por el Período 2015-2017. Ministerio del Poder Popular para Ciencia y Tecnología-Observatorio Nacional de Ciencia y Tecnología. Doctora Vanessa Miguel.



Instituto de Medicina Experimental (Laboratorios)

LABORATORIOS

(INFORMES DE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS)

Fisiología Molecular

Jefe: Dra. Alicia Ponte-Sucre de Vanegas

Fisiología Respiratoria

Jefe (E): Dra. Dolores Moreno C.

Genética Humana y Experimental

Jefe: Dr. Venancio Simosa

Investigaciones Metabólicas y Nutricionales

Jefe: sin designar

Biología Molecular toxinas y receptores

Jefe: Dr. Adolfo Borges S.

Neuroendocrinología Comparada

Jefe: Dra. Daissy Marcano

Neuroquímica Clínica, Neurofarmacología y Medicina Psicosomática

Jefe: Dr. Fuad Lechin

Biología Celular del Endotelio

Jefe: Dra. Zury Domínguez

Contractilidad Miocárdica

Jefe (E): Dr. Antonio D'Alessandro

Investigaciones Cardiovasculares

Jefe: Dra. Candelaria Alfonso Pérez

Bioterio

Jefe: Dr. Manuel Moya A.

LABORATORIO DE FISIOLÓGIA MOLECULAR CANTERA DE RECURSOS HUMANOS

Alicia Ponte-Sucre¹, Maritza Padrón Nieves² y Emilia Díaz López¹

Cátedras de ¹Fisiología y ²Farmacología y Toxicología

Escuela Luis Razetti, Instituto de Medicina Experimental

Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela

aiponte@gmail.com

Resumen

En este escrito se resume la labor cumplida por los estudiantes de pregrado que en los últimos cinco años completaron su formación académica realizando investigación en el Laboratorio de Fisiología Molecular.

Palabras Clave: Laboratorio de Fisiología Molecular, Instituto de Medicina Experimental, Investigación académica, Recursos humanos, Investigación universitaria, UCV, Venezuela.

Laboratory of Molecular Physiology Spring of Human Resources

Abstract

This paper summarizes the work performed by undergraduate students during the last five years, with the aim of completing their academic education and career doing research in the Laboratory of Molecular Physiology.

Keywords: Laboratory of Molecular Physiology, Institute of Experimental Medicine, Academic Research, Human Resources, University Research, UCV, Venezuela.

Informe

Intrínseca a la actividad universitaria es la labor de formación de los recursos humanos que el país necesita. El fomento y desarrollo del pensamiento libre, tolerante y diverso se consolida en nuestros estudiantes a través del proceso enseñanza-aprendizaje, pero también a través de su participación en labores de investigación y de extensión. En las áreas de las ciencias de la salud, el estudiante (futuro profesional) necesita adquirir competencias académicas que le permitan enfrentar los retos propios de su profesión de forma racional, y fundamentar sus diagnósticos clínicos en la argumentación científica que sustenta el conocimiento de los estados de salud y enfermedad.

En el caso de los estudiantes del pregrado de la Facultad de Medicina es por lo tanto esencial propiciar su incorporación a actividades de investigación básicas y/o aplicadas en el área de su interés, con el objetivo de permitirles desarrollar habilidades y destrezas intelectuales cardinales para su incorporación y éxito en el mundo cambiante y competitivo en el cual les toca ejercer su profesión. Esta labor se cumple en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela a través del requisito de un trabajo especial de grado al culminar sus estudios de pregrado, o mediante el Programa de Estímulo al Estudiante Investigador

Es indudable que el gran tema de las universidades en cuanto al desarrollo de los recursos humanos tiene que ver con el estamento académico.

Éste es el elemento central que permite el desempeño del trabajo de docencia, investigación y extensión, que se vincula a cualquier institución universitaria, independiente del carácter de sumisión: nacional o regional, de espíritu tolerante o destinado a la propagación de una determinada fe espiritual, con tareas privadas o públicas, etc.

Luis A. Riveros, Rector de la Universidad de Chile,

29 de julio de 1999

ofrecido por la Coordinación de Investigación, para aquellas carreras que no tienen como requisito este trabajo especial de grado.

El laboratorio de Fisiología Molecular del Instituto de Medicina Experimental, cumple desde su fundación en 1994 una labor tesonera en este sentido, con estudiantes de las carreras de Bioanálisis y Medicina, al orientar a los diversos discípulos en el diseño y la realización de sus proyectos de investigación, garantizar el financiamiento del proyecto de investigación escogido para su ejecución, orientar y apoyar financieramente a los estudiantes para que asistan a eventos científicos nacionales e internacionales que redunden en beneficio de su formación académica, y garantizar la inclusión de los estudiantes como coautores de los trabajos que se publiquen.

En este escrito se resume la labor cumplida por los estudiantes que bajo esta condición pertenecieron al Laboratorio de Fisiología Molecular en los últimos cinco años.

Durante el período 2010-2015 tuvimos la dicha de contar con los estudiantes de la Escuela de Medicina Luis Razetti Oriana Vanegas, Michelle Giammarresi, Adrián Silva y Anthony Febres y las estudiantes de la Escuela de Bioanálisis Ana Karina Zacarías y Stefany Pérez. Caso especial es el de Arturo Ríos, quien no culminó sus labores de investigación en el laboratorio, pero sus resultados están incluidos en una publicación. Hoy en día todos son profesionales que ejercen exitosamente las labores propias de su profesión, como es el caso de Ana Karina, Stefany y Adrián, o están culminando el artículo 8 de la carrera de medicina, como es el caso de Michelle, o están en la vía de la especialización, como es el caso de Oriana y de Anthony.

Todos fueron miembros del Laboratorio de Fisiología Molecular por al menos dos años, período en el cual demostraron su alto nivel de compromiso y dedicación a las múltiples tareas que les correspondía realizar y que incluyen pasantías de pregrado, internados rotatorios, materias electivas, y adicionalmente, sus labores de investigación. Los trabajos realizados por ellos se enmarcan dentro de las líneas de investigación del Laboratorio de Fisiología Molecular a saber: Interacción parásito-hospedero en Leishmania y Desarrollo de fármacos contra Leishmania y Trypanosoma.

Interacción parásito-hospedero en Leishmania

Los fenómenos que subyacen la motilidad de Leishmania constituyen un proceso fisiológico fundamental para el desarrollo de una infección exitosa. Ellos se basan en procesos de taxis. La quimiotaxis es por lo tanto un mecanismo esencial para la supervivencia de Leishmania en su hospedero (invertebrado y vertebrado), puesto que permite al parásito modular la respuesta fisiológica del hospedador en la piel infectada y promover su supervivencia o permitir la migración del parásito hacia sus fuentes nutricionales. La motilidad se relaciona con la biología celular del parásito; en la piel con los niveles de moléculas mediadoras (ej. citoquinas, neuropéptidos, etc.) que afectan el proceso infeccioso, en el vector con los niveles y la calidad de nutrientes presentes en el mismo.

Los trabajos desarrollados por Oriana Vanegas y Michelle Giammarresi son pioneros al incluir un análisis del papel de los neuropéptidos presentes en piel y sus receptores específicos, en el reconocimiento, taxis, internalización, y proceso de infección por Leishmania (Vanegas. 2011; y Giammarresi. 2015). Los resultados encontrados nos ayudan a comprender los mecanismos fisiológicos implicados en el proceso inflamatorio que se presenta en la piel e identificar moléculas -del parásito-, que podrían afectar la interacción

parásito-hospedador y eventualmente ser utilizadas como herramientas para disminuir la internalización del parásito por la célula hospedera, y de esta forma, la infección. Oriana Vanegas fue merecedora al premio al mérito estudiantil por sus trabajos de investigación en los años 2009 y 2010 y Michelle Giammarresi en los años 2012 y 2014. El trabajo de Oriana Vanegas ha contribuido a varias publicaciones del Laboratorio de Fisiología Molecular (Díaz *et al.* 2011; 2013; 2015).

Los trabajos desarrollados por Ana Karina y Stefany son pioneros en incluir un análisis novedoso del problema que representa la infección por *Leishmania* en sus etapas iniciales (Zacarias *et al.* 2014). Su aporte fue el estudio, por primera vez, del efecto de algunos aminoácidos sobre la quimiotaxis de *Leishmaniaspp*, y sobre los cambios morfológicos que pudieran provocar las variaciones osmóticas en el medio, cuando los promastigotes son expuestos a concentraciones quimiotácticas de dichos aminoácidos. Este abordaje podría profundizar los conocimientos existentes relacionados con los cambios sufridos por *Leishmania* frente al impacto osmótico. Este proyecto fue innovador en cuanto a la hipótesis de que los aminoácidos no solamente participarían en el metabolismo de *Leishmania*, sino que podrían afectar su motilidad y morfología. El trabajo de Ana Karina Zacarías y Stefany Pérez ha contribuido a una publicación del Laboratorio de Fisiología Molecular (Díaz *et al.* 2015).

Desarrollo de fármacos contra *Leishmania* y *Trypanosoma*

Los trabajos desarrollados por Adrián Silva han consolidado un área de trabajo del laboratorio que tiene como finalidad identificar nuevas herramientas terapéuticas contra *Leishmania* y caracterizar su actividad y mecanismo de acción contra dianas específicas en contra de estos parásitos (Silva. 2014). El enfoque principal de esta investigación ha sido además la comprensión de los mecanismos fisiológicos responsables de la susceptibilidad a fármacos, o resistencia a ellos, en este parásito metabólicamente flexible. Adrián Silva fue merecedor al premio al mérito estudiantil por sus trabajos de investigación en los años 2011 y 2012. El trabajo de Adrián Silva ha contribuido a varias publicaciones del Laboratorio de Fisiología Molecular (Díaz *et al.* 2013; Alcázar *et al.* 2014).

Los trabajos desarrollados por Anthony Febres son pioneros al incluir la identificación en *Leishmania* de proteínas específicas de humano, haciendo uso de métodos bioquímicos y el manejo de herramientas bioinformáticas para la realización de análisis *in silico*, con la finalidad de identificar en el genoma y el proteoma teórico del parásito alineamientos probables con las secuencias de los ortólogos humanos de las RAMPs, proteínas asociadas a los receptores de neuropéptidos, cuya expresión en eucariotas inferiores no ha sido demostrada previamente (Febres. 2015). Este análisis permitirá dilucidar eventos biológicos pertinentes a la vida del parásito, extrapolables a la comprensión de los mecanismos que garantizan la supervivencia del parásito en el hombre y que podrían servir como dianas para el diseño de medicamentos. Anthony Febres fue merecedor al premio al mérito estudiantil por sus trabajos de investigación en los años 2012 y 2014.

En resumen, la labor desarrollada por los estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina en los últimos cinco años en el Laboratorio de Fisiología Molecular (IME) ha contribuido a la comprensión de los mecanismos fisiológicos responsables de la resistencia a los medicamentos y la susceptibilidad a los mismos, así como al estudio de los procesos de taxis que se disparan durante la interacción parásito-hospedero, todo ello mediante la integración del uso de herramientas de bioquímica, biofísica, biología celular y la farmacología.

Referencias

- ALCAZAR W, SILVA LÓPEZ A, ALAKURTTIS, TUONONEN ML, YLI-KAUHALUOM J, PONTE-SUCRE A., (2014). Betulin derivatives impair *Leishmaniabraziliensis* viability and host-parasite interaction. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22:6220-6226.
- DÍAZ E, KÖHIDAI L, RÍOS A, VANEGAS O, PONTE-SUCRE A., (2011). Ensayos de quimiotaxis in vitro en *Leishmaniasp.* Evaluación de la técnica de los capilares-dos cámaras en promastigotes. *Revista de la Facultad de Farmacia UCV* 74: 31-40.
- DÍAZ E, KÖHIDAI L, RÍOS A, VANEGAS O, SILVA A, SZABÓ R, MEZ G, HUDECZ H, PONTE-SUCRE A., (2013). *Leishmaniabraziliensis*: Cytotoxic and chemotactic effects of branched chain polypeptide conjugates with poly [L-Lysine] backbone. *Experimental Parasitology*, 135(1):134-141.
- DIAZ E, ZACARIAS AK, PÉREZ S, VANEGAS O, KÖHIDAI L, PADRÓN-NIEVES M, PONTE-SUCRE A., (2015). Effect of aliphatic, monocarboxylic, dicarboxylic, heterocyclic and sulphur-containing amino acids on *Leishmaniasp.* chemotaxis. *Parasitology* 142(13):1621-1630.
- FEBRES A., (2015). Identificación in vitro y caracterización in silico de un homólogo de ramp-2 en *Leishmania* y otros tripanosomatídeos. Trabajo de grado para optar al título de grado con honores, pregrado en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
- GIAMMARRESI M., (2015). Papel de los receptores de NPY, VIP, CGRP y SP en la respuesta quimiotáctica inducida en *Leishmania (viannia) braziliensis*. Trabajo de grado para optar al título de grado con honores, pregrado en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
- SILVA LÓPEZ, A., (2014). Evaluación in vitro de la actividad de derivados del ácido betulínico en la interacción parásito-hospedero en *Leishmaniabraziliensis*. Trabajo de grado para optar al título de grado con honores, pregrado en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
- VANEGAS, O., (2011). Efecto de los aminoácidos (DL-Alanina, L-Prolina, L-Glutamina) y los neuropéptidos (CGRP, VIP, NPY, SP) sobre la quimiotaxis in vitro de *Leishmaniabraziliensis*. Trabajo de grado para optar al título de grado con honores, pregrado en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
- ZACARIAS, AK, PÉREZ, S., (2014). Efecto de los aminoácidos alifáticos monocarboxílicos, dicarboxílicos, heterocíclicos y sulfurados sobre la quimiotaxis en *Leishmaniasp.* Trabajo de grado para optar al título de grado con honores, pregrado en Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

LABORATORIO DE GENÉTICA HUMANA Y EXPERIMENTAL

Jefe: Dr. Venancio Simosa

Resumen

Este Laboratorio fue creado en 1978, permaneciendo actualmente como uno de los pocos laboratorios que opera en el país y que ofrece sus servicios a muy bajo costo: Consulta de asesoramiento genético, y ensayos de cariotipo en sangre periférica, líquido amniótico, cordón umbilical y en biopsias gonadales.

Palabras Clave: Genética, cariotipo, sangre periférica; líquido amniótico; cordón umbilical; la biopsia gonadal; consulta de asesoramiento genético.

Laboratory of Human Genetics and Experimental

Abstract

This Laboratory was created in 1978, remains one of the few currently operating in the country that offers very low cost: consultation genetic counseling and tests like karyotype in peripheral blood, amniotic fluid, umbilical cord, and gonadal biopsies.

Keywords: Genetic, karyotype, peripheral blood; amniotic fluid; umbilical cord; gonadal biopsies; consultation genetic counseling.

Informe

El Laboratorio de Genética del IME fue creado bajo la denominación de Centro Nacional de Genética Humana y Experimental por el entonces Director del IME, hoy fallecido, Dr. Enrique Pimentel, y un grupo de ilustres Profesores de la Escuela Luis Razetti de la Facultad de Medicina, en abril de 1978, a través de un Acta Convenio entre el MSAS y la UCV. Sus objetivos fueron desarrollar un Laboratorio de Citogenética con labores científicas y docentes, rama de la Genética que apenas tenía unos 8 años de desarrollo en nuestro país y otros tantos en el resto del mundo.

En la actualidad presenta las siguientes características:

MISIÓN DEL LABORATORIO

Centro Nacional de referencia de enfermedades genéticas con labores asistenciales, docentes, de entrenamiento de personal técnico y profesional y de investigación clínica-epidemiológica. Los estudios de Laboratorio se realizan en Citogenética convencional pre y postnatal y además cuenta con una Consulta Externa de Genética Médica que incluye estudios de Ecografía Obstétrica y riesgo prenatal, además del Asesoramiento Genético.

OBJETIVOS DEL LABORATORIO

1. A nivel asistencial ofrecer la posibilidad de estudios cromosómicos pre y postnatales y la detección de malformaciones fetales no cromosómicas por ecografía en embarazos de alto riesgo a todas aquellas personas que así lo requieran. De igual forma ofrecer el asesoramiento

genético necesario en los casos de enfermedades genéticas referidos a la consulta externa. En el presente año comenzarán a realizarse estudios ecográficos en tercera dimensión ampliando así nuestra capacidad de detección de anomalías fetales in útero.

2. A nivel de investigación, se incluye la detección clínica multidisciplinaria de enfermedades génicas, caracterización de entidades monogénicas focales en el país, diagnóstico, registro y clasificación clínica-epidemiológica de síndromes monogénicos o malformativos cromosómicos y no cromosómicos y evaluación de riesgo fetal por estudios serológicos, ecográficos y citogenéticos.

3. A nivel docente, implementar programas de docencia en Genética Médica a nivel de pre y postgrados biomédicos y ofrecer el entrenamiento clínico básico a nivel técnico para el profesional de Obstetricia y Pediatría, en Genética Clínica prenatal y en Citogenética, Sindromología Clínica y Asesoramiento Genético respectivamente. Al respecto, en la actualidad contamos con la asistencia regular del personal médico asignado a la Consulta de Genética del Hospital J.M. de Los Ríos, con quienes estamos reorganizando la casuística y clasificación de enfermedades genéticas de ese centro.

METAS DEL LABORATORIO

1. Expansión de los estudios de investigación y de asistencia en las áreas bioquímicas y moleculares (ADN) a través de la coordinación multidisciplinaria con otras secciones o laboratorios de nuestro Instituto y de otras Universidades.

2. Incrementar las labores docentes y de investigación a través de la capacitación y formación de un mayor número de profesionales y técnicos en las áreas de Genética Clínica y Citogenética.

3. Ofrecer la posibilidad de disponer de las muestras biológicas de nuestro laboratorio (cultivos celulares) para estudios biológicos o biomédicos avanzados de todo tipo (enzimología, bancos de tejidos, obtención de células madres, estudios de polimorfismos genéticos, estudios de ADN, etc.) en coordinación con otros laboratorios locales o nacionales.

4. Modernizar procedimientos de diagnóstico clínico a nivel prenatal con la adquisición de equipos avanzados en ecografía y en laboratorio (Ecografía en tres dimensiones, FISH, PCR, etc.). Al respecto, en el primer trimestre del 2009 comenzó el diagnóstico prenatal a través de la Ecografía Tridimensional.

IDENTIFICACIÓN DEL PERSONAL ADSCRITO AL LABORATORIO

Venancio Simosa: Docente Investigador

Ricardo Hernández: Docente Investigador

Freddy González: Docente Investigador

Lina Ángel: Técnico Citogenetista

Rosamary Hoppert: Técnico Citogenetista

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN VIGENTES

Detección de Genes Anormales

Anomalías cromosómicas en Líquido Amniótico

Diagnóstico prenatal de malformaciones y cromosomopatías por parámetros directos ecográficos, estimación ecográfica de pliegue nucal y huesos nasales y ecografía TD

El número de consultas atendidas entre los años 2010-2014 fue de 2976 el año 2010, 2963 el año 2011, 2550 el año 2012, 2158 el año 2013 y 1850 el año 2014, siendo los Cariotipos en líquido amniótico las pruebas más practicadas.

ACTIVIDADES DE EXTENSIÓN Y RELACIÓN CON OTRAS INSTITUCIONES

1. Hospital San Juan de Dios (Asesoramiento y apoyo Técnico y de Laboratorio). Servicios de Traumatología y Ortopedia, Endocrinología y Odontopediatría.
2. Consulta de Genética del Hospital de Niños de Caracas. (Dra. Liliana Vera. Jefe del Servicio).
3. Hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar y Centro de Salud de Juan Griego, Nueva Esparta. Dra. Liliana Jolay. Dr. Otto Sánchez. Proyecto Detección de Genes y Enfermedades Focales en Venezuela.
4. Dpto. de Genética Molecular Universidad Simón Bolívar. Dra. Liliana Vera. Postgrado de Genética.
5. Proyecto de Displasia Ectodérmica "Margarita Type". Convenio de Investigación con la Universidad de Wisconsin, Madison, WI, USA.
6. Hospital General del Oeste. MPPS.
7. Hospital Pediátrico 23 de Enero.
8. Hospital Dr. Domingo Luciani. IVSS. S. de Genética. Dr. Frank Pérez.
9. Instituto Nacional de Puericultura. Consulta de Genética. MPPS.
10. Centro de Recuperación Nutricional MPPS.
11. Hospital Central de las FF.AA. Min. Defensa y Fundacardín.
12. Centros de Desarrollo Infantil a nivel Nacional. MPPE.
13. Hospital Universitario de Caracas. Dra. Isabel Fernández. Genética (*).

Todos estos Centros utilizan nuestro Laboratorio como Unidad de Referencia y Contra referencia de enfermedades genéticas, asesoría genética o evaluación en el sitio.

ACTIVIDAD DOCENTE

Dr. Venancio Simosa:

Genética Médica Básica. Facultad de Odontología
UCV. Postgrados de Odontopediatría y de Ortodoncia.
Hospital General del Oeste. Pediatría. UCV
Hospital de Niños Dr. J.M. de Los Ríos

Dr. Freddy González y Dr. Venancio Simosa

LABORATORIO DE INVESTIGACIONES METABÓLICAS Y NUTRICIONALES

Resumen

Este laboratorio fue creado en 1978, y su jefe inicial fue el Dr. Francisco De Venanzi. La línea de investigación de este laboratorio fue la nutrición, metabolismo y endocrinología, haciéndose énfasis en el problema de bocio endémico en Venezuela y su prevención a través de la yodación de la sal, el metabolismo de los carbohidratos y la diabetes. En la actualidad, este laboratorio está esperando la reposición de personal para continuar con sus funciones.

Palabras Clave: bocio; diabetes; deficiencia de fósforo; investigaciones metabólicas.

Laboratory of Metabolic and Nutritional Research

Abstract

This laboratory was created in 1978, and its initial chief was Dr. Francisco De Venanzi. The research of this laboratory was nutrition, metabolism and endocrinology, making emphasis on the problem of endemic goiter in Venezuela and prevention through the iodization of salt, carbohydrate metabolism and diabetes. Currently, this laboratory is awaiting replacement staff to continue with its duties.

Keywords: goiter; diabetes; phosphorus deficiency; metabolic investigations.

Informe

Este laboratorio fue creado en 1978, y su Jefe inicial fue el Dr. Francisco De Venanzi, teniendo como otros integrantes la Dra. Candelaria Alfonso, el Dr. Bolívar Pereyra y la Dra. Jinny Sánchez, contando con la ayuda técnica del Lic. Francisco Peña Perelli; y la Lic. Elinor D'Andrade. De un total de 99 publicaciones de este grupo, las primeras 20 y las dos últimas están relacionadas con el área de la Nutrición.

En 1956, De Venanzi junto con Roche y Coll-García, publican un artículo sobre la planificación de un Programa de Profilaxis del Bocio Endémico en Venezuela, a través de la yodificación de la sal de consumo humano, el cual fue puesto en vigencia por ENSAL en 1976, y su evaluación comenzó a realizarse en 1984 en un programa en conjunto entre el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel y este Laboratorio dirigido por De Venanzi en el Instituto de Medicina Experimental. De Venanzi y su grupo legaron unas 16 comunicaciones en el campo de la deficiencia de yodo y el bocio endémico en Venezuela (Roche *et al.* 1958).

La investigación sobre el metabolismo de los carbohidratos y la diabetes, así como las relaciones existentes entre el fósforo inorgánico que circula en el plasma y la utilización de los azúcares por los diferentes órganos tomando en cuenta los efectos de hormonas como la

insulina y el glucagon, fue el tema por el que De Venanzi mostró singular preferencia.

La presencia de una ampliamente difundida deficiencia de fósforo y de calcio en el ganado de Los Llanos venezolanos quedó bien demostrada por De Venanzi. (De Venanzi *et al.* 1988).

Por último H. Finol *et al.* 2001, demuestran diversas alteraciones en las estructuras subcelulares de fibras musculares aisladas del músculo extensor digitorum longus (EDL) de ratas sometidas a dietas deficientes de fósforo, modelo experimental que puede acercarse a la deficiencia de fósforo y de calcio en el ganado de Los Llanos venezolanos.

En la actualidad, este laboratorio está esperando la reposición de personal para continuar con sus funciones.

Referencias

ROCHE M, DE VENANZI F. 1958. Estudio sobre el bocio endémico venezolano. Revista de la Sociedad Colombiana de Endocrinología. 2: 123-136

DE VENANZI, F.; PEÑA, F.; ALFONZO, C. ; D' ANDREA, E. 1988. Contenido de fósforo y calcio y densidad en el hueso del ganado bovino de ciertos estados de Venezuela. Su posible relación con el Síndrome Parapléjico. Interciencia. 13:138-190.

FINOL H, DE VENANZI†, BOLÍVAR PEREYRA, ALFONSO C , SÁNCHEZ J 2001. Effects Of Phosphorus Deficiency On The Ultrastructure Of The Rat Fast Twitch Skeletal Muscle. Interciencia. 26: 62-67.

LABORATORIO DE NEUROQUÍMICA CLÍNICA, NEUROINMUNOFARMACOLOGÍA Y MEDICINA PSICOSOMÁTICA

Jefe: Dr. Fuad Lechín

Resumen

Hemos podido concluir que un desbalance entre la actividad de los núcleos centrales A5 (productor de Norepinefrina) y C1 (responsable de la producción de Epinefrina por parte de las glándulas suprarrenales), explican la fisiopatología de dos síndromes como son: La Anorexia Nervosa y el Hiperinsulinismo. Este binomio autonómico y antagónico ha sido también observado en muchas otras entidades nosológicas estudiadas por nosotros desde hace más de 20 años.

Palabras Clave: Actividad Simpática Neural y Adrenal; Anorexia Nervosa; Hiperinsulinismo.

CLINICAL LABORATORY NEUROCHEMISTRY, NEUROINMUNOPHARMACOLOGY AND PSYCHOSOMATIC MEDICINE

Abstract

Both pathophysiological syndromes Anorexia Nervosa and hyperinsulinism depend on an imbalance between the activity of the central cores A5 (producer Norepinephrine) and C1 (responsible for the production of epinephrine by the adrenal glands). This regional and antagonistic pairing has been observed in other disease entities that has been studied by us since more 20 years.

Keywords: Sympathetic Neural Hyperactivity Syndrome, Adrenal Sympathetic Hyperactivity Syndrome, Anorexia Nervosa and hyperinsulinism.

Informe

Este Laboratorio fue creado en 1978 a los fines de estudiar y descubrir los desórdenes fisiológicos neuroquímicos y neuroautonómicos que subyacen en las diferentes enfermedades y lograr implementar tratamientos orientados científicamente. Esto ha permitido haber encontrado tratamientos neurofarmacológicos eficaces en una serie de afecciones: Asma Bronquial, Hipertensión Esencial, Hiperinsulinismo, Depresión, Psicosis, Miastenia Gravis, Esclerosis Múltiple, Rectocolitis Ulcerativa, Enfermedad de Crohn, Anorexia Nervosa y otras.

En los últimos 5 años nuestras investigaciones han permitido demostrar la existencia de dos grandes vertientes neuroautonómicas responsables de la mayoría de los procesos patológicos que afectan al ser humano: Síndrome de Hiperactividad Simpática Neural y Síndrome de Hiperactividad Simpática Adrenal. Ejemplo de ello son los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en las dos opuestas afecciones clínicas: Anorexia Nervosa e Hiperinsulinismo.

Ambas son dependientes de opuestos desordenes neuroendocrinos, neurofisiológicos y neuroautonómicos. La Anorexia Nervosa es dependiente de una Hiperactividad Simpática Adrenal expresada por elevadas cifras de epinefrina y bajos valores de norepinefrina en tanto que en el Hiperinsulinismo se registra una Hiperactividad Simpática Neural con un perfil opuesto al anterior, es decir: bajas cifras de epinefrina y una importante actividad de la norepinefrina. Ambos síndromes fisiopatológicos dependen de un desbalance entre la actividad de los núcleos centrales A5 (productores de Norepinefrina) y C1 (responsables de la producción de Epinefrina por parte de las glándulas suprarrenales). Este binomio autonómico y antagónico ha sido también observado en otras entidades nomológicas como en los síndromes hipertensivos tipificados como esencial y no-esencial.

Otras investigaciones permitieron profundizar dentro de los mecanismos fisiopatológicos que permiten entender la interacción Insulina vs Glucagon en el balance final de los valores de glicemia. Además, nuestras investigaciones han permitido profundizar dentro de los mecanismos referentes que permiten el funcionamiento alternativo de los núcleos antagónicos C1(Ad) vs A5(NA). A este respecto, especial significación concierne al efecto antagonista que ejerce el amantadine, antagonista de los receptores glutámicos NMDA, sobre la actividad de el núcleo C1(Ad) responsable de la secreción de epinefrina por parte de las glándulas adrenales. Este poderoso efecto permite anular abruptamente la hiperactividad de dichas glándulas - Hiperactividad Simpática Adrenal - responsable de las afecciones infecciosas y neoplásicas malignas.

En la actualidad adelantamos una investigación sobre el perfil autonómico presente en los niños con Síndrome del Espectro Autista y el importante rol que en ellos juega la serotonina.

Referencias más significativas

- LECHIN F, VAN DER DIJS B, PARDEY-MALDONADO B, BAEZ S, LECHIN ME. (2011) ..Anorexia nervosa versus hyperinsulinism: Therapeutic effects of neuropharmacological manipulations. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 7: 53-58.
- LECHIN F, VAN DER DIJS B, PARDEY-MALDONADO B, BAEZ S, LECHIN ME. (2012)..Anorexia nervosa versus hyperinsulinism: The two opposite faces of the coin. Therapeutic effects of neuropharmacological manipulation. *Neuroscience & Medicine*; 3 (1). DOI: 10.4236/nm.2012.31001.
- LECHIN F, VAN DER DIJS B, PARDEY-MALDONADO B. (2013). Insulin versus Glucagon Crosstalk: Central plus peripheral mechanisms.. *Am J Therapeutics*; 20:349-362.
- LECHIN F, VAN DER DIJS B, PARDEY-MALDONADO B; RIVERA JE; BAEZ S, LECHIN ME.(2010) Anorexia nervosa depends on adrenal sympathetic hyperactivity: the opposite neuroautonomic profile of hyperinsulinism syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* . 3: 311-317 DOI 10.2147/DMSOTT.S10744.
- LECHIN F, VAN DER DIJS B.(2011) Neural sympathetic and adrenal sympathetic overactivities underly essential and non-essential hypertensive syndromes, respectively.. Congress Reports of the First Latin American Congress of Hypertension and Metabolic Syndrome. September 7-9, Maracaibo, Venezuela.

LABORATORIO DE BIOLOGÍA CELULAR DEL ENDOTELIO DE LA SECCIÓN DE LIPIDOLOGÍA DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL

Jefe: Dra. Zury Domínguez

Resumen

El laboratorio de Biología Celular del Endotelio de la Sección de Lipidología del Instituto de Medicina Experimental se proyecta como una unidad de investigación de referencia en interacción celular con capacidad para la formación académica de estudiantes de pre- y postgrado a nivel nacional e internacional y para generar un banco de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC).

Palabras Clave: células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC) prostaciclina I_2 (PGI_2); laboratorio de Biología Celular.

LABORATORY OF THE ENDOTHELIUM CELL BIOLOGY OF THE LIPIDOLOGY SECTION AT THE INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE

Abstract

The laboratory of the Endothelium Cell Biology of the Lipidology Section is projected as a research unit reference on cell interaction with academic capacity for training undergraduate and graduate students at national and international level and to generate a bank of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC).

Keywords: human umbilical vein endothelial cells (HUVEC); prostacyclin I_2 (PGI_2).

Informe

El Laboratorio de Biología Celular del Endotelio de la Sección de Lipidología del Instituto de Medicina Experimental se crea con la finalidad de reunir las líneas de investigación que estudien los mecanismos de producción de prostaciclina I_2 (PGI_2) endotelial inducida por el contacto de linfocitos humanos. Su aprobación por el Consejo de la Facultad de Medicina e incorporación al organigrama del Instituto de Medicina Experimental data del 2010.

Objetivos del laboratorio

- Producir cultivos primarios de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC).
- Generar un Banco de HUVEC a través de la Criopreservación y restitución de las HUVEC al cultivo evaluando la viabilidad.
- Aislar y purificar las células mononucleares de sangre periférica humana en sus poblaciones linfocitarias T, B, NK y monocitos.
- Estudiar la comunicación intercelular endotelio-linfocito a través de experimentos de coincubación evaluando la capacidad agonista de la población linfocitaria con especial interés en los linfocitos T sobre la producción de PGI_2 endotelial.

- Definir el mecanismo molecular del contacto intercelular linfocito-endotelio que induce el aumento exponencial de la producción de PGI₂ endotelial.
- Describir el mecanismo de producción y las vías de señalización que conducen al aumento de la PGI₂ endotelial y el perfil genético relacionado a citocinas inducido por el contacto directo entre la célula endotelial y los linfocitos de sangre periférica.
- Estudiar el efecto del enriquecimiento de las células endoteliales en los AGPI n-3 sobre la síntesis de prostanoides y de citocinas; las células endoteliales serán cultivadas solas o co-incubadas con linfocitos de sangre periférica (L), o con los subtipos LTCD4+ y LTCD8+.
- Estudiar el efecto del enriquecimiento de las células endoteliales en los AGPI n-3 sobre las cinasas reguladas por señales extracelulares ERK -1/-2 así como sobre la expresión de la prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (PGHS-2) en condición basal y luego del contacto directo con los L.
- Estudiar el efecto del enriquecimiento de los adipocitos 3T3-L1 en los AGPI n-3 sobre la secreción de adipocitocinas.
- Poner en evidencia los mecanismos implicados.
- Formar la generación de relevo para asegurar un recurso humano con posibilidad de inserción a centros de investigación y docencia.

El laboratorio cuenta con el apoyo de varios investigadores de la UCV y de otras instituciones, una asistente de investigación, estudiantes en tesis de pre-grado, doctoral y pasantías de investigación.

Apellidos y Nombres	Tipo de Personal (*)	Dpto. Adm. (* *)	Sección / Lab.
DOMÍNGUEZ Zury	Docente Investigador adscrito al IME	IME-Facultad de Medicina UCV	Lipidología. Laboratorio de Endotelio e Interacción Celular
BLANCA Isaac	Investigador Colaborador	IDI-Facultad de Medicina UCV	Director del IDI
BOSCH Irene	Investigador Colaborador	Massachusetts Institute of Technology	The Gehrke Lab Harvard + MIT
MARCHI Rita	Investigador Colaborador	IVIC	Centro de Medicina Experimental- Laboratorio de Fisiopatología
HUBAC-BERNOUD Nathalie	Investigador Colaborador	INSA de Lyon INSERM 870 France	Laboratoire de Régulations Métaboliques, Nutrition et Diabètes. Unidad: UMR
MACHUCA Claudia	Asistente de Investigación Científica	IME	Lipidología. Laboratorio de Endotelio e Interacción Celular
MONTERO Maglynert	Estudiante de Doctorado en Proyecto de Tesis	Postgrado en Ciencias Fisiológicas Facultad de Medicina	Laboratorio de Endotelio e Interacción Celular
LUCENA Eva	Estudiante de Doctorado en Tesis	IVIC	Centro de Biofísica y Bioquímica
ACOSTA Edgar	Estudiante de Doctorado en Tesis	Universidad Simón Bolívar	Laboratorio de Nutrición
LEFILS Jennifer	Estudiante de Doctorado	INSA de Lyon	Laboratoire de Régulations Métaboliques, Nutrition et Diabètes
ALCÁNTARA Daniel	Bedel	Cátedra de Patología General y Fisiopatología	Lipidología. Laboratorio de Endotelio e Interacción Celular

Proyectos de Investigación

Título	Investigador	Procedencia	Línea de Investigación	Financiamiento
Perfil de Citocinas inducido por la interacción Linfocito-endotelio	DOMINGUEZ Zury	IME	Biología celular	CDCH-UCV
Interacción linfocitos-células endoteliales. Estimulación de la Producción de Prostaciclina	DOMINGUEZ Zury	IME	Biología celular	CDCH-UCV
Endotelio Vascular. Mecanismo(s) de intercomunicación con subpoblaciones linfocitarias	DOMINGUEZ Zury, BLANCA Isaac, GARCÍA Ninoska	IME-IDI	Biología celular	CDCH-UCV
Papel de los ácidos grasos n-3 en el estado inflamatorio y el estrés oxidante	DOMINGUEZ Zury, BERNOUD-HUBAC Natalie, LAGARDE Michel	INSA de Lyon	Biología celular	FONACIT- ECOS NORD
Cotutoría de Tesis Doctoral: Estudio del efecto de la estructura de la malla de fibrina en la actividad fibrinolítica de la células endoteliales de microvasculatura humana	MARCHI Rita DOMINGUEZ Zury CASTILLO Oscar (Tesista)	IVIC	Biología celular	IVIC CDCH-UCV
Cotutoría de Tesis Doctoral: “Análisis de eicosanoides por cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas en experimentos in vitro y ex-vivo”	ESTRADA Omar DOMINGUEZ Zury LUCENA Eva (Tesista)	IVIC	Química Biología celular	IVIC CDCH-UCV

El laboratorio de Biología Celular del Endotelio ha permitido el desarrollo de 2 tesis de pregrado en Bioanálisis y en Medicina en el marco del programa Estudiante Investigador, 5 tesis de Doctorado, 4 finalizadas (PGCF, IVIC, USB) y una en curso (PGCF, IVIC) los resultados de estos proyectos han permitido lograr varios de los objetivos planteados en el laboratorio de los cuales algunos ya han sido publicados en revistas especializadas.

El laboratorio se proyecta en los próximos años como una unidad de investigación de referencia en interacción celular con capacidad para la formación académica de estudiantes de pre- y postgrado a nivel nacional e internacional y para generar un banco de HUVECs capaz de dar suministro a los grupos de investigación a nivel nacional que así lo requieran. Alineado con el Modelo de la Facultad de Medicina-UCV socialmente comprometida, será reconocido por la significativa participación que, en el desarrollo integral del Instituto de Medicina Experimental, tendrá en el área de la biología celular gracias a la ejecución de proyectos de investigación financiados y a la cooperación con centros de investigación extranjeros.

Publicaciones recientes

1. OSCAR CASTILLO, HECTOR ROJAS, ZURY DOMINGUEZ, EDUARDO ANGLES-CANO, RITA MARCHI. Endothelial fibrinolytic response onto an evolving matrix of fibrin. BMC Hematology BMC Hematology 16:9. DOI 10.1186/s12878-016-0048-6.
2. EDGAR ACOSTA GARCÍA, DIAMELA CARÍAS, MARÍA PÁEZ VALERY, GLORIA NADDAF, ZURY DOMÍNGUEZ (2015). Marcadores de inflamación en adolescentes púberes. Acta Bioquím Clín Latinoam 49 (2): 201-7.

3. DOMINGUEZ ZURY (2014). Relación de ácidos grasos omega 6/omega 3. Rev. Digit. Postgrado vol. 3(2) 14-22.
4. VIRGILIO BOSCH, HILDA ALONSO, IVÁN GOLFETTO, ZURY DOMÍNGUEZ, NINOSKA GARCÍA, RAFAEL GARCÍA, RAFAEL QUEVEDO (2013). Ácidos grasos esenciales de cadena larga en las células de la mucosa bucal de preescolares venezolanos: diferencias regionales y por estratos socioeconómicos. Arch Venez Puer Ped 76 (2): 61 – 67.
5. EDGAR ACOSTA GARCÍA, DIAMELA CARÍAS, MARÍA PÁEZ VALERY, GLORIA NADDAF, ZURY DOMÍNGUEZ (2013). Factores de Riesgo, Estado Nutricional e Índices HOMA-IR, QUICKI y TG/c-HDL en Adolescentes Púberes. Acta Bioquím Clín Latinoam 47 (3): 485-97).
6. LEFILS-LACOURTABLAISE J, SOCORRO M, GÉLOËN A, DAIRA P, DEBARD C, LOIZON E, GUICHARDANT M, DOMINGUEZ Z, VIDAL H, LAGARDE M, BERNOUD-HUBAC N. (2013) The eicosapentaenoic acid metabolite 15-deoxy- δ 12,14-prostaglandin j3 increases adiponectin secretion by adipocytes partly via a PPAR γ -dependent mechanism. PLoS ONE 8(5): e63997. doi:10.1371/journal.pone.006399.
7. EDGAR ACOSTA GARCÍA, DIAMELA CARÍAS, MARÍA PÁEZ VALERY, GLORIA NADDAF, ZURY DOMÍNGUEZ (2012). Exceso de peso, resistencia a la insulina y dislipidemia en adolescentes. Acta bioquím. clín. latinoam. 46 (3):65-373.

LABORATORIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR DE TOXINAS Y RECEPTORES, INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA. AVANCES EN EL MAPA DE REACTIVIDAD ANTIGÉNICA DE VENENOS DE OFIDIOS Y ESCORPIONES DE LA REGIÓN NEOTROPICAL

Jefe: Dr. ADOLFO BORGES¹ Y ALBA M. VARGAS²

¹Laboratorio de Biología Molecular de Toxinas y Receptores, Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. borges.adolfo@gmail.com

²Unidad de Biotecnología, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. HYPERLINK "mailto:avapino1104@gmail.com" avapino1104@gmail.com

Resumen

El presente trabajo trata sobre las investigaciones realizadas en el Laboratorio de Biología Molecular de Toxinas y Receptores (LBMTR), Instituto de Medicina Experimental (IME-UCV) en el período 2011-2016 en el área de los envenenamientos por serpientes y escorpiones de importancia médica en Venezuela y en la región Neotropical.

Palabras Clave: Escorpionismo. Ofidismo, Venezuela, Neotrópico, Serpientes, Escorpiones.

ADVANCES IN THE ANTIGENIC REACTIVITY MAP OF SNAKE AND SCORPION VENOMS FROM THE NEOTROPICAL REGION: ROLE PLAYED BY THE LABORATORY OF MOLECULAR BIOLOGY OF TOXINS AND RECEPTORS, INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE, CENTRAL UNIVERSITY OF VENEZUELA

Abstract

This work summarizes the research carried out at the Laboratory of Molecular Biology of Toxins and Receptors (LBMTR), Institute of Experimental Medicine, Central University of Venezuela (IME-UCV) in the period 2011-2016 in the field of venomous snakes and scorpions of medical importance in Venezuela and the Neotropical region.

Keywords: Scorpionism. Ophidism, Venezuela, Neotropical, Snakes, Scorpions.

Introducción

El Laboratorio de Biología Molecular de Toxinas y Receptores (LBMTR) es una dependencia del Instituto de Medicina Experimental (IME, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela), cuya creación fue aprobada por el Consejo Universitario de la UCV en fecha 22-04-2013, aunque en funciones desde 2003 cuando estaba adscrito a la Sección de Biomembranas de dicho Instituto. El LBMTR tiene como misión el estudio molecular, inmunológico y farmacológico de las toxinas producidas por animales de importancia médica en Venezuela y en el Neotrópico en general, con énfasis en la comprensión de su mecanismo

de acción, así como en la generación de antígenos recombinantes útiles en la producción de vacunas y/o nuevos antivenenos. En el LBMTR se han formado 16 profesionales, con trabajos de grado desarrollados en las mencionadas líneas de investigación. Este trabajo se presenta a manera de resumen de las actividades del LBMTR en los últimos cinco años (2011-2016), el cual fue presentado durante las Jornadas de Investigación celebradas con motivo del LXXV aniversario del IME en noviembre de 2015, en conjunto con la Unidad de Biotecnología de la Facultad de Farmacia de esta Universidad, dependencia con la cual se ejecutan varios proyectos de investigación y se han obtenido importantes resultados, como se describen a continuación.

Primera Etapa: Caracterización Bioquímica y Farmacológica del Veneno de *Tityus zulianus*

Los escorpiones pertenecientes al género *Tityus* son los responsables de los casos más severos y letales asociados al envenenamiento por estos arácnidos en el país (Borges, 1996). En el caso de los envenenamientos ocurridos al sur del Lago de Maracaibo (estados Zulia, Mérida y Táchira, occidente de Venezuela), los mismos habían sido subestimados en importancia dado el desconocimiento de las especies involucradas y la casuística de estos accidentes (Borges *et al.*, 2002). La identificación de *Tityus zulianus* como la especie responsable (Figura 1) llevó a la determinación de la letalidad de su veneno y a la caracterización de la toxina Tz1, una molécula peptídica de 7367.16 Da de masa molecular, como el componente más abundante obtenido mediante fraccionamiento del veneno crudo a través de cromatografía líquida a alta presión en fase reversa (Borges *et al.*, 2004a). En colaboración con la Unidad de Biofísica de la Universidad Friedrich Schiller, en Jena, Alemania (doctores Stefan H. Heinemann y Enrico Leipold), se ha caracterizado a la toxina Tz1 como herramienta útil para comprender el mecanismo de compuerta del canal de sodio sensible al voltaje, específicamente de la isoforma Nav1.4, la cual se expresa de manera diferencial en músculo esquelético, la cual es modificada de manera selectiva por el péptido de *T. zulianus* (Leipold *et al.*, 2012; Leipold *et al.*, 2006). La alteración significativa del funcionamiento del páncreas de ratón por el veneno de *T. zulianus* también ha sido demostrado en el laboratorio, así como el potente efecto liberador de catecolaminas tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*, en colaboración con los doctores M.A. Alfónzo y E. Trejo de este Instituto (Borges *et al.*, 2004b; Trejo *et al.*, 2012), contribuyendo con la elucidación del mecanismo de acción del veneno en humanos. El clonaje molecular de las toxinas producidas por *T. zulianus* y por *Tityus discrepans*, especie esta última endémica del centro-norte del país, en conjunto con la caracterización de los venenos crudos mediante espectrometría de masas de estos venenos, han puesto



Figura 1. *Tityus zulianus*, especie responsable de los accidentes severos en niños de la región Sur del Lago de Maracaibo (occidente de Venezuela). Izquierda; ejemplar adulto, barra, 1 cm). Derecha; ejemplar subadultos, nacido en el laboratorio y mantenido en cautiverio, alimentándose de grillos *Acheta domesticus*, barra, 1 cm.

de manifiesto la existencia de diferencias en composición. En conjunto con el Instituto de Ciencias Biológicas de la Universidad Federal de Minas Gerais, Brasil, también pudo determinarse el reconocimiento diferencial de los venenos de varias especies del género *Tityus* que habitan Venezuela, incluyendo *T. zulianus*, por parte del antiveneno preparado en contra de *T. discrepans* (Borges *et al.*, 2008).

Segunda etapa: Sistemática Molecular de las especies del género *Tityus* que habitan Venezuela y Epidemiología del Ofidismo y Escorpionismo en Venezuela

En vista de la complejidad taxonómica del género *Tityus* en Venezuela, con más de 70 especies descritas (Rojas-Runjaic y De Sousa, 2010) y de la posible existencia de diferencias en composición y en actividad de sus venenos (Borges *et al.*, 2006b; Guinand *et al.*, 2004), el LBMTR se ha involucrado en la descripción de nuevas especies de escorpiones en los géneros *Tityus*, *Opisthachantus* y *Ananteris* (Borges *et al.*, 2006a; Rojas-Runjaic *et al.*, 2008a, 2008b), en conjunto con la Universidad de Oriente, Núcleo de Anzoátegui (Dr. Leonardo De Sousa) y el Museo de Historia Natural La Salle, en Caracas, Venezuela (Dr. Fernando Rojas-Runjaic). En particular, la especie *Tityus imei*, endémica de la Sierra de Portuguesa, fue nombrada en homenaje al Instituto de Medicina Experimental, revelándose que corresponde genéticamente al grupo de especies del género que corresponde a la región centro-norte, a pesar de habitar un territorio muy cercano al ocupado por las especies andinas (Borges *et al.*, 2006a). En colaboración con el Dr. De Sousa, de la Universidad de Oriente, se evaluaron las diferencias entre escorpiones machos y hembras pertenecientes a la especie *Tityus nororientalis*, en términos de la letalidad y antigenicidad del veneno, revelándose una mayor toxicidad del veneno de las hembras (De Sousa *et al.*, 2010). En conjunto con el mismo grupo, se han realizado estudios epidemiológicos que han permitido localizar geográficamente las áreas de mayor incidencia de ofidismo y escorpionismo en el país, identificándose la región Nor-oriental y la Andina como las de mayor casuística por estas patologías (De Sousa *et al.*, 2013, 2014).

Una contribución significativa del LMBTR ha sido la evaluación de las relaciones evolutivas existentes entre las especies del género *Tityus* que habitan Venezuela y la posible utilidad de una clasificación basada en herramientas filogenéticas para la predicción de la reactividad del veneno de las diferentes especies hacia los antivenenos comerciales. Con estos estudios se ha puesto de manifiesto la existencia de diferentes provincias toxinológicas en el país, incorporando las especies de conocida importancia médica, para cuya definición se han empleado evidencias clínicas, inmunoquímicas y genéticas: (1) la región centro-oriental (que incorpora a Trinidad y Tobago) y comprende las especies *T. discrepans*, *T. nororientalis* y *T. trinitatis*; (2) la región Andina (con *T. falconensis* y *T. zulianus* como especies representativas), y (3) Sierra de Perijá (comprendiendo hasta los momentos a *T. perijanensis*) (Borges *et al.*, 2010a, 2010b).

Hacia la comprensión unificada de los envenenamientos ofídicos y escorpiónicos en la América Tropical: El Proyecto de la Organización de Estados Americanos

En los últimos cinco años, el LBMTR ha participado en un estudio multicéntrico, financiado por la Organización de Estados Americanos, que envuelve instituciones académicas de Costa Rica, Panamá, Colombia, Venezuela, Ecuador, Perú, Brasil, Bolivia y Argentina, con el objetivo de introducir mejoras en la terapia a base de antivenenos antiofídicos y antiescorpiónicos con la ayuda de herramientas de la genómica y la proteómica funcional. El estudio correspondiente a la diversidad de venenos de escorpiones de importancia médica ha sido liderado por el LBMTR, mientras que los estudios sobre el posible uso del suero antiofídico venezolano en países vecinos han sido dirigidos por la Unidad de Biotecnología

de la Facultad de Farmacia, de esta Universidad. Ambas dependencias representan al país en dicha iniciativa, participación aprobada por los respectivos Consejos de Facultad de la UCV. Los estudios revelan, en el caso del veneno de escorpiones, la existencia de tres grupos de especies del género *Tityus* endémicas de tres áreas, diferenciables taxonómica e inmunológicamente: (1) el corredor Colombo-centroamericano, incluyendo la costa de Ecuador, (2) la región amazónica común a Brasil, Venezuela, Colombia, Perú y Ecuador, (3) La región sureste de Brasil y noreste de Argentina, y (4) Venezuela (centro-oriente y occidente). La evaluación ha puesto de manifiesto la necesidad de preparar nuevos antídotos para la fauna de la región amazónica, con la mayor incidencia de escorpionismo en el continente (60-90 casos/100.000 habitantes) (Chippaux y Goyffon, 2008) y cuyas toxinas no comparten determinantes antigénicos con el resto de las áreas evaluadas. En el caso de los venenos de ofidios, se ha comparado la neutralización de la actividad coagulante del veneno de *Bothrops asper*, la serpiente de importancia médica que habita desde el sur de México hasta Ecuador (incluyendo el occidente de Venezuela), con varios antivenenos antibothrópicos. Estos estudios han evidenciado que la capacidad neutralizante de dichos antídotos depende de la procedencia geográfica de la población de *B. asper*, indicando variaciones intraespecíficas asociadas a proteínas tipo trombina. Tomados en conjunto, los resultados contribuyen con la generación del mapa de riesgo para ofidismo y escorpionismo en América Latina. En el citado período, el LBMTR también ha finalizado proyectos sobre y la caracterización epidemiológica y taxonómica del escorpionismo en las islas de Trinidad y Tobago (Borges, 2013), Ecuador (Borges *et al.*, 2015), América Central y la región del Caribe en general (Borges, 2015; Borges *et al.*, 2012). Igualmente, se ha realizado por vez primera y en colaboración con la Universidad de Eastern Connecticut (Dr. Matthew Graham), el análisis de las especies de escorpiones de importancia médica a nivel global, conjuntamente desde los puntos de vista filogenético y de la evolución de sus moléculas tóxicas (Borges and Graham, 2016).

Se espera poder concluir el estudio combinando herramientas inmunológicas, taxonómicas y genéticas a fin de generar alternativas terapéuticas comunes para los países afectados por estas patologías en la América Latina.

Reconocimientos

Los fondos para la realización de las investigaciones expuestas han provenido del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT), del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV, y de la Organización de Estados Americanos. Los autores expresan su agradecimiento a la Universidad de Guayaquil, Ecuador, por haber permitido, bajo el patrocinio de la Organización de Estados Americanos, la realización de investigaciones interrumpidas en el LBMTR a consecuencia de fallas eléctricas sucedidas en el IME-UCV. La Unidad de Biotecnología de la Facultad de Farmacia agradece al Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT) y al Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, UCV, por el financiamiento otorgado.

Referencias

- BORGES, A., 1996. "Escorpionismo en Venezuela". *Acta Biológica Venezuelica* 16, 65-75.
- BORGES, A., 2013. "New solutions to an Old problem: Integrating Evidence to assess the envenomation by noxious scorpions in Trinidad and Tobago". *Caribbean Medical Journal* 75, 13-19.
- BORGES, A., 2015. "Scorpionism and Dangerous Scorpions in Central America and the

- Caribbean area". En: Gopalakrishnakone, P., Rodriguez de la Vega, R., Schwartz, E.F., Possani, L.D. (Eds.) *Scorpion Venoms*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 215-244.
- BORGES, A., ALFONZO, M. J., GARCÍA, C. C., WINAND, N. J., LEIPOLD, E., HEINEMANN, S. H., 2004a. "Isolation, molecular cloning and functional characterization of a novel beta-toxin from the Venezuelan scorpion, *Tityus zulianus*". *Toxicon* 43, 671-684.
- BORGES, A., ARANDIA, J., COLMENARES DE ARIAS, Z., VARGAS, A. M., ALFONZO, M. J., 2002. "Caracterización Epidemiológica y Toxicológica del Envenenamiento por *Tityus zulianus* (Scorpiones, Buthidae) en el Estado Mérida, Venezuela". *Revista de la Facultad de Medicina* 25, 76-79.
- BORGES, A., BERMINGHAM, E., HERRERA, N., ALFONZO, M. J., SANJUR, O. I., 2010a. "Molecular systematics of the neotropical scorpion genus *Tityus* (Buthidae): The historical biogeography and venom antigenic diversity of toxic Venezuelan species". *Toxicon* 55, 436-454.
- BORGES, A., DE SOUSA, L., ESPINOZA, J., MELO, M. M., SANTOS, R. G., KALAPOTHAKIS, E., VALADARES, D., CHÁVEZ-OLÓRTEGUI, C., 2008. "Characterization of *Tityus* scorpion venoms using synaptosome binding assays and reactivity towards Venezuelan and Brazilian antivenoms". *Toxicon* 51, 66-79.
- BORGES, A., DE SOUSA, L., MANZANILLA, J., 2006a. "Description of a new *Tityus* species (Scorpiones: Buthidae) from Sierra de Portuguesa, western Venezuela, based on morphological and mitochondrial DNA evidence". *Zootaxa* 1107, 49-68.
- BORGES, A., GARCÍA, C. C., LUGO, E., ALFONZO, M., JOWERS, M. J., OP DEN CAMP, H.J.M., 2006b. "Diversity of long-chain toxins in *Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* venoms (Scorpiones, Buthidae): Molecular, immunological, and mass spectral analyses". *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 142, 240-252.
- BORGES, A., GRAHAM, M. J., 2016. "Phylogenetics of Scorpions of Medical Importance", En: Gompalanokrishnanone, P., Calvete, J.J. (Eds.) *Venom Genomics and Proteomics*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 81-103.
- BORGES, A., MIRANDA, R. J., PASCALE, J. M., 2012. "Scorpionism in Central America, with special reference to the case of Panama". *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* 18, 130-143.
- BORGES, A., MORALES, M., LOOR, W., DELGADO, M., 2015. "Scorpionism in Ecuador: First report of severe and fatal envenomings in northern Manabí by *Tityus asthenes* Pocock". *Toxicon* 105, 56-61.
- BORGES, A., ROJAS-RUNJAIC, F.J.M., DIEZ, N., FAKS, J. G., OP DEN CAMP, H.J.M., DE SOUSA, L., 2010b. "Envenomation by the Scorpion *Tityus breweri* in the Guayana Shield, Venezuela: Report of a Case, Efficacy and Reactivity of Antivenom, and Proposal for a Toxinological Partitioning of the Venezuelan Scorpion Fauna". *Wilderness and Environmental Medicine* 21, 282-290.

- BORGES, A., TREJO, E., VARGAS, A.M., CÉSPEDES, G., HERNÁNDEZ, A., ALFONZO, M., 2004b. "Pancreatic toxicity in mice elicited by *Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* scorpion venoms". *Investigación Clínica* 45, 269-276.
- CHIPPAUX, J.P., GOYFFON, M., 2008. "Epidemiology of scorpionism: A global appraisal". *Acta Tropica* 107, 71-79.
- DE SOUSA, L., BASTOURI-CARRASCO, J., MATOS, M., BORGES, A., BÓNOLI, S., A, V.-S., GUERRERO, B., RODRÍGUEZ-ACOSTA, A., 2013. "Epidemiología del ofidismo en Venezuela (1996-2004)". *Investigación Clínica* 54, 123-137.
- DE SOUSA, L., BORGES, A., VÁSQUEZ-SUÁREZ, A., OP DEN CAMP, H. J., CHADEE-BURGOS, R. I., ROMERO-BELLORÍN, M., ESPINOZA, J., DE SOUSA-INSANA L., 2010. "Differences in venom toxicity and antigenicity between females and males *Tityus nororientalis* (Buthidae) scorpions". *Journal of Venom Research* 1, 61-70.
- DE SOUSA, L., BORGES, A., AVELLANEDA, E., BÓNOLI, S., MATOS, M., PARRILLA-ÁLVAREZ, P., 2014. "Mortalidad causada por Animales Venenosos en Venezuela: 1980-1999". *Saber (Universidad de Oriente)* 26, 441-457.
- GUINAND, A., CORTÉS, H., D'SUZE, G., DÍAZ, P., SEVCIK, C., GONZÁLEZ SPONGA, M., EDUARTE, G., 2004. "Escorpionismo del género *Tityus* en la sierra falconiana y su correlación con la liberación de mediadores inflamatorios y enzimas cardíacas". *Gaceta Médica de Caracas* 112, 131-138.
- LEIPOLD, E., BORGES, A., HEINEMANN, S. H., 2012. "Scorpion β -toxin interference with NaV channel voltage sensor gives rise to excitatory and depressant modes". *The Journal of General Physiology* 139, 305-319.
- LEIPOLD, E., HANSEL, A., BORGES, A., HEINEMANN, S.H., 2006. "Subtype Specificity of Scorpion beta-Toxin Tz1 Interaction with Voltage-Gated Sodium Channels Is Determined by the Pore Loop of Domain 3". *Molecular Pharmacology* 70, 340-347.
- ROJAS-RUNJAIC, F.J.M., BORGES, A., ARMAS, L. F., 2008a. "Nueva especie de *Opisthacanthus* Peters, 1861 (Scorpiones, Hemiscorpiidae) de la Sierra de Perijá, Venezuela, basada en criterios morfológicos y moleculares". *Boletín de la Sociedad Entomológica Aragonesa* 43, 49-59.
- ROJAS-RUNJAIC, F.J.M., DE SOUSA, L., 2010. "Catálogo de los Escorpiones de Venezuela (Arachnida: Scorpiones)". *Boletín de la Sociedad Entomológica Aragonesa* 40, 281-307.
- ROJAS-RUNJAIC, F.J.M., PORTILLO-QUINTERO, C., BORGES, A., 2008b. "Un nuevo escorpión del género *Ananteris* Thorell, 1891 (Scorpiones, Buthidae) para la Sierra de Perijá, Venezuela". *Memorias de la Fundación La Salle de Ciencias Naturales* 169, 65-81.
- TREJO, E., BORGES, A., GONZÁLEZ DE ALFONZO, R., LIPPO DE BECEMBERG, I., ALFONZO, M., 2012. "*Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* venoms induced massive autonomic stimulation in mice". *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 31, 1-6.

MEMORIAS DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES

Jefe: Dra. CANDELARIA ALFONSO PÉREZ¹ Y HOLGER ORTIZ²

¹ Universidad Central de Venezuela (UCV), Facultad de Medicina, Instituto de Medicina Experimental, Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares. *cande51@gmail.com*

² Universidad Central de Venezuela (UCV), Facultad de Medicina, Escuela de Enfermería. *ortizholgern@gmail.com*

Resumen

El Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares del Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina de la UCV fue creado a solicitud de la Dra. Candelaria Alfonso Pérez y aprobado por el Consejo Universitario de la Universidad Central de Venezuela el 21 de noviembre de 2011. Su misión es el estudio de las funciones cardiovasculares en presencia de fármacos, dietas, toxinas, extractos, parásitos o patologías que afecten este sistema, así como la investigación de métodos de diagnóstico clínico, también la búsqueda de causas o efectos asociados a patologías cardiovasculares de la población, la formación académica para estudiantes de pregrado, posgrado y para la capacitación de docentes e investigadores a nivel nacional e internacional, además de contribuir como un centro de apoyo para los investigadores del área.

Palabras Clave: Cardiovascular, ciclo calcio, laboratorio, capacitación, salud.

MEMORIES OF CARDIOVASCULAR RESEARCH LABORATORY

Abstract

The Laboratory for Cardiovascular Research Institute of Experimental Medicine, Faculty of Medicine of the UCV was created at the request of Dr. Candelaria Alfonso Pérez and approved by the University Council of the Central University of Venezuela on 21 November 2011. Its mission is the study of cardiovascular in the presence of drugs functions, diets, toxins, extracts, parasites or diseases affecting this system, as well as researching methods of clinical diagnosis, also the search for causes or effects associated with cardiovascular disease in the population, academic training for undergraduate, graduate and teacher training and research at national and international level, and contribute as a support center for researchers in the field.

Keywords: Cardiovascular, calcium cycle, laboratory, training, health.

Introducción

El Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares (LICV) del Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina de la UCV fue creado a solicitud de la Dra. Candelaria Alfonso Pérez con el aval del jefe de la Sección Cardio-Renales Dr. Vito Lamanna y aprobado por el Consejo Universitario de la Universidad Central de Venezuela el 21 de noviembre de 2011. El LICV está ubicado en el Instituto de Medicina Experimental (IME) de la Facultad

de Medicina, en el laboratorio 201, 107 y oficina 105, en relación directa con la Sección de Investigaciones Cardio-Renales en lo administrativo y el desarrollo científico. Al pasar el tiempo, algunos miembros de la Sección Cardio-Renales se jubilaron, otros se dedicaron a trabajos en otras área de investigación en el mismo Instituto IME, sin embargo, el grupo que trabaja en el área cardiovascular continúan trabajando en el LICV. Con la nueva reforma del organigrama de los Institutos de la Facultad de Medicina, los laboratorios quedaron administrativamente separados de las Secciones.

Las dificultades mundiales y nacionales han repercutido en el desarrollo en los actuales momentos en la investigación en la Facultad de Medicina, pero como personas de ciencias sabremos vencer las dificultades y obstáculos para continuar con la labor que hemos elegido.

Personal del Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares

Miembros y colaboradores del Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares.

Noviembre 2015

Alfonso Pérez Candelaria. Investigadora-Docente. Instituto de Medicina Experimental. MED-UCV. Miembro Sección Cardio-Renales. Jefa del Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares. Dedicación Exclusiva. Escalafón Universitario Asociado.

Ortiz Holger. Docente-investigador. Escuela Enfermería. MED-UCV. Adscrito al Instituto de Medicina Experimental. Tiempo Completo. Escalafón Universitario Agregado.

Rodríguez Miguel Ángel. Docente-investigador. Escuela de Medicina Luis Razetti. MED-UCV. Adscrito a la Sección Cardio-Renales. Dedicación Exclusiva. Escalafón Universitario Agregado.

Álvarez Marco. Investigador-Docente. Instituto Anatómico. MED-UCV. Sección Microscopía. Dedicación Exclusiva. Escalafón Universitario Titular. Colaborador en el LICV.

De Sanctis Juan. Investigador-Docente. Instituto de Inmunología. MED-UCV. Inmunología. Dedicación Exclusiva. Escalafón Universitario Titular. Colaborador en el LICV.

Borges Adolfo. Investigador-Docente. Instituto de Medicina Experimental. MED-UCV. Laboratorio de Biología Molecular Toxinas y Venenos. Dedicación Exclusiva. Escalafón Universitario Titular. Colaborador en el LICV.

Misión

Es el estudio de las funciones cardiovasculares en presencia de fármacos, dietas, toxinas, extractos, parásitos o patologías que afecten este sistema, así como la investigación de métodos de diagnóstico clínico, también la búsqueda de causas o efectos asociados a patologías cardiovasculares de la población, así como el desarrollo, la validación y el uso de herramientas electrofisiológicas, bioquímicas y farmacológicas en el área cardiovascular para el diagnóstico e identificación de mecanismos asociados al funcionamiento de la maquinaria contráctil, además de contribuir con la formación de recursos humanos en investigación básica y aplicada.

Visión

El Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares se proyecta como un laboratorio de investigación en el área de la salud relacionada con el área cardiovascular y de formación académica para estudiantes de pregrado, posgrado y para la capacitación de docentes e investigadores a nivel nacional e internacional, además contribuirá como un centro de apoyo para los investigadores que requieran el uso de la metodología de la superfusión de tejidos cardiovasculares y está dispuesto a participar en la coordinación de proyectos comunitarios.

Metas

Desarrollar nuevas técnicas experimentales dentro del laboratorio de investigaciones cardiovasculares tales como: ecocardiografía en animales de experimentación, la perfusión de corazón aislado y transducción de presión in vivo en animales de experimentación y la cuantificación de parámetros de muestras biológicas en humanos asociadas a las patologías cardiovasculares en relación con las dietas y el metabolismo.

Objetivos

- 1.-Evaluar la recaptación del calcio a nivel de cardiomiocitos en animales de experimentación con diabetes tipo 1 y distintas dietas de aceites comestibles.
- 2.-Evaluar los efectos de drogas vasodilatadoras en la vasoconstricción pulmonar hipóxica y determinar los mecanismos moleculares asociados.
- 3.-Capacitar a estudiantes de pregrado y posgrado en el uso de polígrafo y transductores de fuerza-desplazamiento.
- 4.-Participar en la formación de la generación de relevo a nivel cardiovascular para los centros de investigación y docencia que requiere el país.
- 5.-Evaluar métodos de laboratorio que ayuden al diagnóstico de patologías cardiovasculares o dosificación de fármacos.
- 6.-Implementar la ecocardiografía, la perfusión de corazón aislado y transducción de presión in vivo en animales de experimentación.
- 7.-Contribuir y participar en servicio comunitario con proyectos relacionados en el área
- 8.-Contribuir con los programas de la Facultad de Medicina en lo que se refiere a la pertinencia social y la prevención de enfermedades.
- 9.- Colaborar a esclarecer situaciones de afecciones agudas o crónicas que se relacionen con la función cardiovascular cualquiera sea la causa, efectos por toxinas, medicamentos, dietas u otras.
- 10.-Desarrollar proyectos de investigación en el área cardiovascular, en cooperación con otros institutos de investigación dentro y fuera de campus universitario, a nivel nacional e internacional.
- 11.-Estudiar los efectos de fármacos en la aorta y arterias pulmonar hipóxica para evaluar mecanismos moleculares asociados.
- 12.-Definir el mecanismo molecular de la acción de fármacos, toxinas y antioxidantes a nivel cardíaco y vascular.

Actividades realizadas

I.-POSTGRADO: TESIS DOCTORAL EN CIENCIAS DE LA SALUD PRESENTADA Y APROBADA CON MENCIÓN HONORÍFICA.

ALFONSO PÉREZ CANDELARIA (2012). “Efecto del consumo de distintos aceites en la potenciación post-reposo y calcio intracelular en miocitos aislados de ratas diabéticas”. Laboratorio de Investigaciones Cardiovascular y Laboratorio de Contractilidad Cardíaca. Postgrado Individualizado de la Facultad de Medicina, UCV. Biblioteca de la Facultad de Medicina UCV. Tutora: Dra. Nilda Negretti.

II.-PREGRADO: TRABAJOS ESPECIAL DE GRADO PRESENTADOS Y APROBADOS. TUTOR ORTIZ HOLGER.

AGUDELO I, LUGO M (2015). “Efecto de los gases anestésicos residuales en los profesionales de Enfermería adscritos al área de quirófano de adulto de la ciudad hospitalaria. “Dr. Enrique Tejera” Valencia-Carabobo, año 2014”. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. Biblioteca Escuela Enfermería UCV.

PINTO G (2012). “Información que posee el personal que labora en el área quirúrgica del Hospital José Gregorio Hernández – Magallanes de Catia sobre los efectos biológicos que producen los gases anestésicos residuales”. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. Biblioteca Escuela Enfermería UCV.

CAMARGO A, GONZÁLEZ G, MONTES M (2011). “Información sobre riesgo ocupacional ante las radiaciones ionizantes que posee el personal de Enfermería que labora en el Departamento diagnóstico por imagen del Hospital Clínicas Caracas, durante el primer semestre de 2011”. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. Biblioteca Escuela Enfermería UCV.

BELTRE A, LOZANO, F. (2010). “Información sobre radiaciones ionizantes (rayos x) que posee el profesional de enfermería que labora en el departamento de imágenes del Centro Médico Docente La Trinidad-Municipio El Hatillo”. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. Biblioteca Escuela Enfermería UCV.

III. Publicaciones

ORTIZ H, MONTILLA J, ALFONSO-PÉREZ C, RODRÍGUEZ O (2010). “Contenido de ácidos grasos trans: eláidico y linoeláidico en margarinas expandidas en Caracas, año 2010 al 2015”. Enviado a la Revista APIU, año 2016.

ZÚÑIGA E, ALFONSO-PÉREZ C (2012). “Efecto de la margarina en la función cardíaca”. Libro editado por Editorial Académica Española, Comunidad Europea. ISBN-13: 978-3659034442.

ORTIZ H, MONTILLA J, ALFONSO-PÉREZ C, RODRÍGUEZ O (2011). “Contenido de ácidos grasos trans: eláidico y linoeláidico en alimentos consumidos en Caracas y Guayaquil” Revista Diabetes Internacional 3(4): 98-102.

ZÚÑIGA E, ALFONSO-PÉREZ C (2010). “Efectos de las dietas enriquecidas con margarinas en el cronotropismo auricular y la potenciación post-reposo ventricular derecha de la rata” Revista Facultad de Medicina 21(2) 15-19.

IV. Reconocimiento internacional

RODRÍGUEZ M, ALFONSO-PÉREZ C, LAMANNA V (2003). “Efecto de la Hipoxia sobre el movimiento del calcio durante la contracción en la arteria pulmonar principal de la rata” Premio al mejor trabajo Científico en Investigación Ciencias Básicas: Federación Argentina de Cardiología. III Congreso Internacional de Cardiología por Internet.

V. Reconocimientos nacionales

ORTIZ H, GIACOPINI MI, ALFONSO PEREZ C, BOSCH V (2003). “Efecto antioxidante del tomate (*Lycopersicon esculentum* mill) en la lipoproteína de alta densidad (HDL) y en los microsomas hepáticos de la rata”. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica 22: 46-52. Mención Especial al artículo publicado, otorgado por la Coordinación de Investigación UCV 2004.

ALFONSO PÉREZ C (1988) “Efectos de las dietas enriquecidas con aceite de palma Africana, maíz, ajonjolí, y mezcla de aceites, sobre la composición de los ácidos grasos

esterificados a los fosfolípidos de las plaquetas, lípidos plasmáticos, tejido adiposo y la función plaquetaria”. Premio al mejor Trabajo Científico “Lic. Ana Mónquez de Cadenas.” otorgado por el Colegio de Bioanalistas del Distrito Federal y Estado Miranda.

BOSCH V, ORTIZ H, AULAR A, MEDINA C (1995). “Efectos del consumo de aceite de palma en la salud humana”. Premio Nacional otorgado por FUNDESOL.

VI. Proyectos del Laboratorio

ALFONSO PÉREZ C, ORTIZ H. “Efecto de la insulina en la potenciación post-reposo en auricular y ventrículos aislados de ratas”.

ALFONSO PÉREZ C, ORTIZ H. “Consumo de grasas trans en Venezuela y sus efectos en la potenciación post-reposo del ventrículo”.

ORTIZ H, ALFONSO PÉREZ C, GUTIÉRREZ H, RODRÍGUEZ O “Evaluación del estrés oxidativo en pacientes diabéticos, mediante la determinación de las vitaminas antioxidantes a,e,c,glutation reducido y malonilaldehído en sangre”.

RODRÍGUEZ M, ALFONSO PÉREZ C. “Efectos de drogas vasodilatadoras y vaso constrictoras en la contracción del músculo liso (arteria pulmonar o arteria torácica) en hipoxia y condiciones normales”.

LABORATORIO DE NEUROENDOCRINOLOGÍA COMPARADA DE LA FACULTAD DE MEDICINA: MÁS DE 30 AÑOS DE PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Jefe: Dra. Daissy Marcano

HILDA Y. GUERRERO¹, NATHALIE GAGO¹, ELIZABETH CARDILLO¹, ANABEL ESPINOZA-LUNA¹, GERMÁN POLEO², GILMER VANEGAS¹, RUBÉN CARVAJAL¹ Y DAYSSI MARCANO¹.

Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina hilda.guerrero@ucv.ve

Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, Decanato de Agronomía gpoleo@ucla.edu.ve

Resumen

En esta comunicación se presentan los principales resultados de las investigaciones realizadas en el Laboratorio de Neuroendocrinología Comparada de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Son el producto de los proyectos de investigación desarrollados en el área de la neuroendocrinología de la reproducción de peces, desde sus inicios, hace más de 30 años, hasta hoy, enfatizando en los producidos en los últimos diez años.

Palabras Clave: reproducción; teleosteo; GnRH; melatonina; ritmos; circadiano.

LABORATORY OF COMPARATIVE NEUROENDOCRINOLOGY OF THE FACULTY OF MEDICINE: MORE THAN 30 YEARS OF SCIENTIFIC PRODUCTION

Abstract

This paper shows the main results of research conducted at the Laboratory of Comparative Neuroendocrinology of the Faculty of Medicine of the Central University of Venezuela. They are the product of research projects developed in the area of Neuroendocrinology of fish reproduction since its foundation, over 30 years ago, until today, emphasizing those produced in the last ten years.

Keywords: reproduction; teleost; GnRH; melatonin; rhythm; circadian.

Una de las áreas de investigación desarrolladas en el Laboratorio de Neuroendocrinología Comparada desde su creación, hace más de 30 años, se enfoca en el estudio del control de la función reproductiva en algunas especies de teleosteos de nuestra región, que tienen potencial para el cultivo (acuicultura) con fines alimenticios. En esta área se estudian específicamente los cambios que ocurren en el eje cerebro/hipotálamo-hipófisis-gónadas a lo largo del ciclo reproductivo anual y su relación con el ciclo hidrológico anual del Río Orinoco -por tratarse de especies que habitan la cuenca de este Río- definido por las estaciones de lluvia y de sequía en el llano venezolano.

Como productos de este estudio, en una primera etapa, se demostró el papel primario que juegan algunos factores fisicoquímicos externos como señales iniciadoras de los eventos fisiológicos reproductivos. Estos factores externos constituyen señales sincronizadoras de la reproducción con los eventos cíclicos del ambiente, ya que se presentan en el período del año cuando las condiciones ambientales favorecen el éxito reproductivo.

Los resultados de esos estudios se recogen en varias publicaciones del Laboratorio (Gentile *et al.* 1986; Guerrero *et al.* 1990; González *et al.* 1991; Cáceres-Dittmar *et al.* 1993; Díaz-Barberán *et al.* 1994; Marcano *et al.* 2007; Cardillo *et al.* 2008), sin embargo, un buen resumen de los hallazgos más relevantes se presenta en las Figuras 1 y 2 (Guerrero *et al.* 2009). En la Figura 1 se observa la relación mensual, a lo largo de cuatro años consecutivos, entre un parámetro fisiológico reproductivo como el Índice Gonadosomático (IGS), que expresa la relación porcentual entre el peso de las gónadas y el peso corporal y dos parámetros ambientales como la temperatura y las precipitaciones. Se observa claramente que la maduración gonadal en ambos sexos comienza cada año en el período que abarca entre el fin de la estación de sequía, cuando se registran las más altas temperaturas, y el inicio de la temporada de lluvias. La maduración alcanza valores máximos en el primer tercio del periodo de lluvias para luego caer abruptamente, debido al proceso de desove.

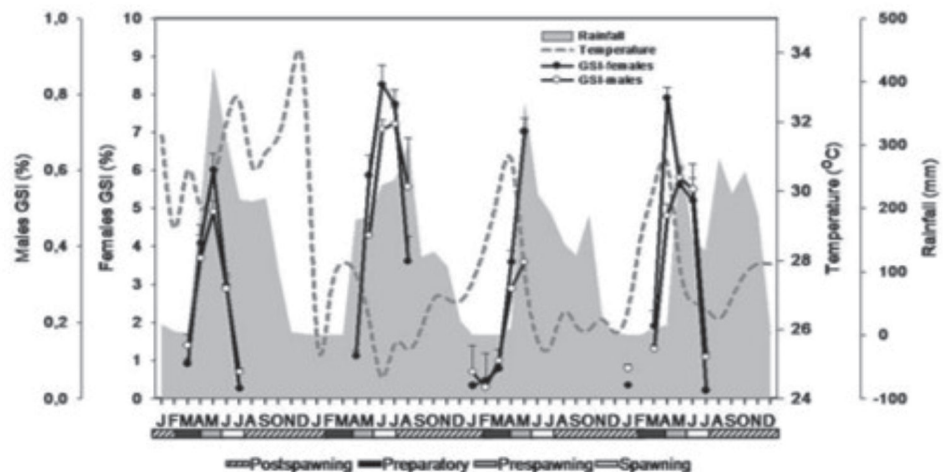


Figura 1. Variación anual de las precipitaciones, la temperatura y el Índice Gonadosomático (GSI) de *Pygocentrus cariba* durante el ciclo reproductivo en los llanos venezolanos (tomado de Guerrero *et al.* 2009).

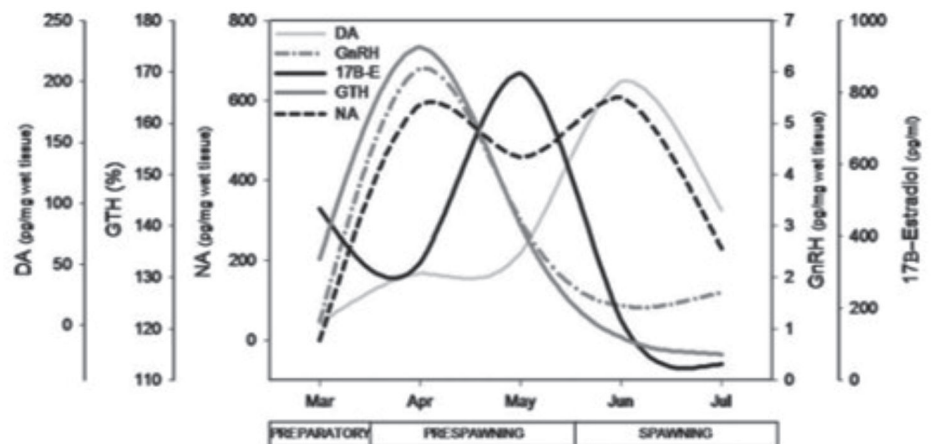


Figura 2. Variación estacional en el contenido de noradrenalina (NA), dopamina (DA), GnRH y Gonadotropinas (GTH), y niveles plasmáticos de 17beta-estradiol (17B-E) del teleosteo *Pygocentrus cariba* durante el ciclo reproductivo (tomado de Guerrero *et al.* 2009).

La Figura 2 muestra el comportamiento hormonal del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas durante las diferentes etapas de la maduración gonadal de las hembras de *P. cariba*. Allí se observa que el inicio de la maduración gonadal (aumento del IGS) es precedido de un aumento en la concentración de dos neurohormonas hipotalámicas, la noradrenalina (NA) y la hormona liberadora de las gonadotrofinas (GnRH), las cuales estimulan la activación del eje reproductivo al aumentar la producción por la adenohipófisis de las hormonas gonadotróficas (GTH). La GTH es la hormona que estimula la activación del tejido gonadal y participa estimulando todos los pasos en la producción y la maduración de los gametos sexuales en ambos sexos, incluida la producción de las hormonas esteroideas sexuales: estrógenos, andrógenos y progestágenos. En la Figura 2 también se observa un marcado aumento en la producción de 17beta-Estradiol (17b-E), principal estrógeno en los teleósteos, que alcanza su valor máximo en el último tercio del periodo de predesove. En ese momento, el grado de maduración alcanzado por los ovocitos es alto lo que permite la producción de mayores cantidades de 17b-E. La dopamina (DA) hipotalámica reportada como una hormona inhibitoria de la actividad del eje reproductivo en muchas especies de teleósteos, aparece aumentada durante la fase de desove, cuando el proceso de maduración ya ha concluido. Esta coincidencia podría indicar su participación en la disminución de la síntesis de la GTH en la adenohipófisis que ocurre previo al periodo de reposo reproductivo, iniciado luego del desove y que se mantiene hasta el comienzo de la siguiente estación de sequía (Guerrero *et al.* 2009).

La sincronización temporal de un evento fisiológico tan importante para todos los seres vivos como es la reproducción, ha demostrado ser un proceso muy complejo, organizado desde el nivel genético. El estudio de las señales y de los mecanismos fisiológicos involucrados en la sincronización de las funciones orgánicas con los ciclos geofísicos diarios y/o anuales (ritmos circadianos y circanuales o estacionales) constituye actualmente un área de investigación muy importante internacionalmente.

En los mamíferos y otros vertebrados está bien documentado el papel de la hormona melatonina producida por la glándula pineal debido a su participación en el control de las funciones circadianas y estacionales. En la mayoría de las especies de peces estudiadas, la glándula pineal es un órgano fotoneuroendocrino, el cual sintetiza y secreta melatonina en respuesta a un generador de ciclos de 24h, endógeno (reloj circadiano) y/o en respuesta a la alternancia de los ciclos diarios luz-oscuridad en el exterior (fotoperíodo). Sin embargo, en las especies tropicales este aspecto ha sido muy poco estudiado. En este sentido, en el Laboratorio decidimos investigar la participación de la melatonina y de los ritmos circadianos y estacionales en la sincronización de las señales externas con la actividad del eje reproductivo. Esta investigación fue posible gracias a la colaboración del Dr. Germán Poleo de la Estación de Acuicultura de la Universidad Centro Occidental "Lisandro Alvarado" en Yaritagua, y para ella se utilizó como modelo de estudio una especie de teleósteo mantenido en la Estación, perteneciente a la familia *Doradidae*, el Bagre Sierra Negra, *Oxydoras sifontesi* (Fernández-Yépez, 1968), presente en toda la cuenca del Río Orinoco y muy apreciado por el sabor de su carne.

El trabajo se inició con una caracterización morfológica, histológica y subcelular del órgano pineal de *O. sifontesi*, empleando los protocolos histológicos clásicos de fijación y contrastación para microscopías de luz y electrónica de transmisión (Chávez-Aponte *et al.* 2009). El estudio reveló la presencia de un órgano pineal cuya vesícula terminal se une al diencefalo por un pedúnculo muy largo y delgado, de aproximadamente 2 cm de longitud, formado por ejes neuronales que se originan en la línea media entre el diencefalo y

el telencéfalo, región que en esta especie queda cubierta por la porción distal del cerebelo el cual se haya plegado dorsalmente en dirección postero-anterior.

Así, la vesícula pineal se ubica en el extremo distal del tallo pineal, en dirección anterior, debajo de la ventana pineal, un foramen situado en la cara dorsal del cráneo, recubierto por un tejido pigmentado pero traslúcido (Figura 3). Ese estudio también permitió poner en evidencia, en cortes ultrafinos de la vesícula pineal analizados por microscopía electrónica, que los pinealocitos (células especializadas en la síntesis de la hormona melatonina) de *O. sifontesi* presentaban un sistema de membranas multilamelar semejante al observado en los conos y bastones de la retina, presente en otras especies de teleósteos que se ha denominado “polo fotorreceptor” del pinealocito (Figura 4) (Chávez-Aponte *et al.* 2009; Carvajal, 2016). Las evidencias halladas en el estudio morfológico señalaban la presencia de una glándula pineal con capacidad fotorreceptora que podría formar parte del mecanismo de regulación de la síntesis y secreción de melatonina.

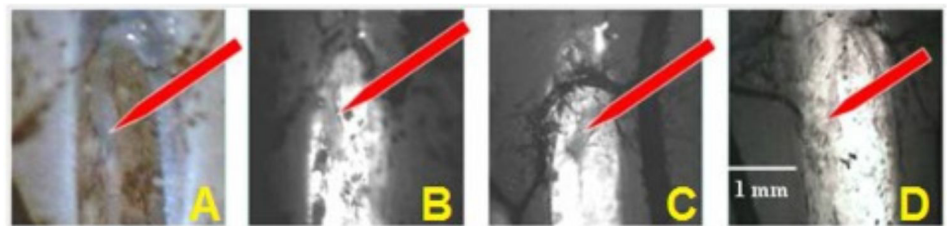


Figura 3. Imágenes de la ventana pineal en tres ejemplares adultos de *O. sifontesi*. A y B corresponden al mismo ejemplar. A. Vista con luz directa. B, C y D. Vista a trasluz, con luz a través de la ventana pineal. Las flechas señalan la ubicación de la vesícula pineal, la cual se observa como un cuerpo opaco ubicado en la zona posterior de la ventana pineal. (tomado de Chávez-Aponte *et al.* 2009).

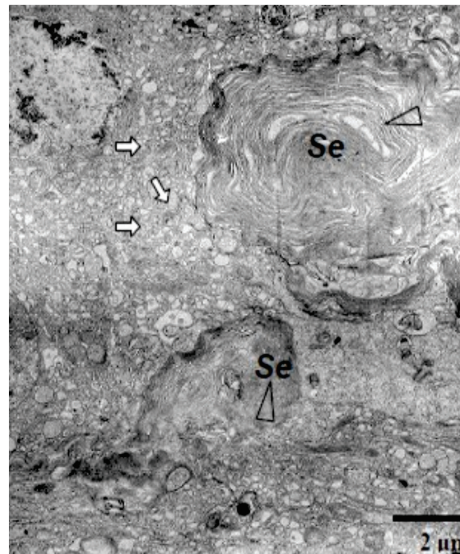


Figura 4. Micrografía electrónica del fotorreceptor del órgano pineal de *Oxydoras sifontesi* en la fase diurna. El segmento interno (Se) está internalizado (tomado de Chávez-Aponte *et al.* 2009).

El siguiente fue un estudio *in vivo* donde se registró la concentración plasmática de melatonina en periodos de 24h en peces sometidos a diferentes condiciones de iluminación. Los resultados reportaron la presencia de oscilaciones diarias en los niveles de melatonina, con valores máximos durante la noche, tanto en el grupo de peces expuesto al fotoperiodo natural, como en el grupo mantenido en oscuridad continua por varios días previo al ensayo (Figura 5) (Guerrero *et al.* 2008a).

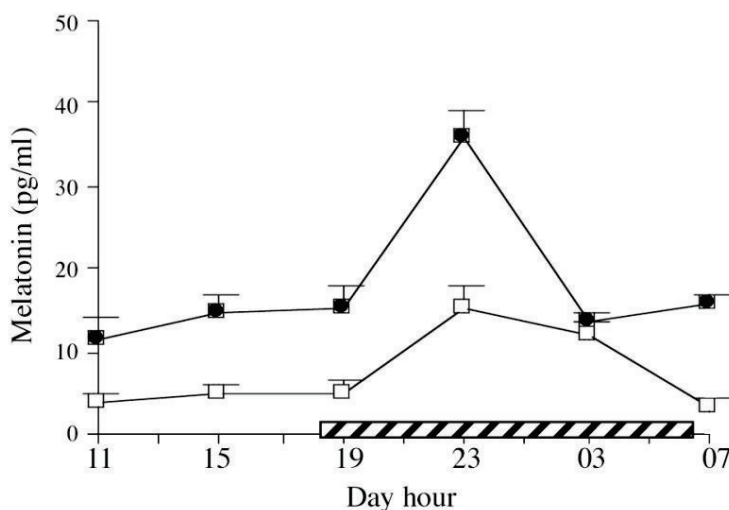


Figura 5. Variación diaria y circadiana de la concentración de la melatonina plasmática en el Bagre Sierra *Oxydoras sifontesi*. Cuadrados blancos: peces mantenidos bajo fotoperiodo natural. Cuadros negros: peces mantenidos en oscuridad total por 72 horas antes del experimento. La barra horizontal rayada representa el período de noche real y subjetiva (tomado de Guerrero *et al.* 2008a).

Ese resultado en particular indica claramente que la secreción diaria de melatonina en esta especie fluctúa con características de un verdadero ritmo circadiano ya que se mantiene en ausencia de la señal luminosa el cual, por definición, estaría controlado por un “reloj circadiano” endógeno.

En paralelo con el estudio que demostró la presencia tanto de las estructuras anatómicas responsables de la secreción de melatonina como de la presencia de la hormona en el plasma de *O. sifontesi*, también se llevó a cabo en el laboratorio una extensa investigación que tenía como objetivo el estudio de la distribución y la caracterización cinética y farmacológica de los receptores de melatonina en el eje cerebro completo y en algunas estructuras cerebrales relacionadas con el control del eje reproductivo como el hipotálamo (Vanegas, 2012a y b). Así, se caracterizaron los sitios de unión de melatonina presentes en cerebro y diversas estructuras cerebrales mediante ensayos de unión con el radioligando 2-[¹²⁵I]iodomelatonina (¹²⁵I-Mel). Los experimentos cinéticos demostraron que la unión específica de este ligando es tiempo-dependiente y reversible en presencia de melatonina. Por otro lado, los experimentos de saturación demostraron que la ¹²⁵I-Mel se une a un receptor de alta afinidad, con una *Kd* de 49,4 pM y una *Bmax* de 4,09 fmol/mg de proteína (Tabla 1).

Tabla 1. Constantes de unión de los receptores de ¹²⁵I-Mel presentes en el cerebro de *O. sifontesi*.

Región	<i>Kd</i> (pM)	<i>Bmax</i> (fmol/mg prot.)
Cerebro completo	49,4 ± 1,12	4,086 ± 0,32
Hipotálamo	95,47 ± 2,24	1,279 ± 0,12
Techo óptico	113,9 ± 2,32	11,34 ± 1,03

Los datos son presentados como la media ± SEM. (tomado de Vanegas, 2012b)

Los experimentos de competencia usando diversos análogos de melatonina, revelaron que estos sitios de unión son altamente específicos para la melatonina. El tratamiento con un análogo de GTP, significativamente redujo la unión específica del radioligando (Figura 6), indicando que los receptores de melatonina en el cerebro de *O. sifontesi* están acoplados a proteína G.

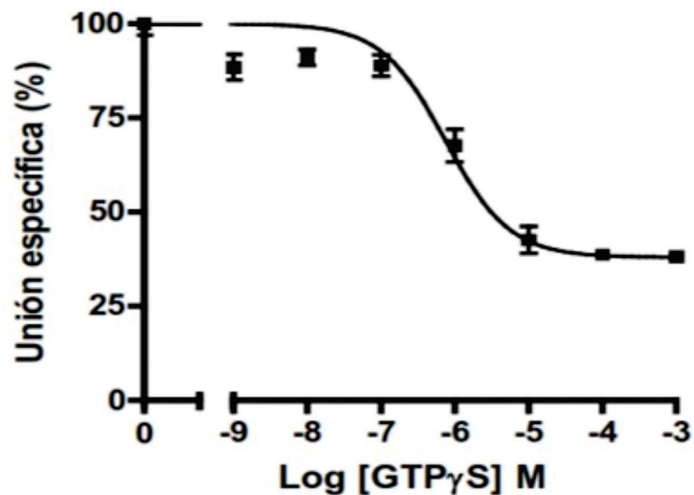


Figura 6. Inhibición de la unión específica de la ^{125}I -Mel a membranas de cerebro completo por GTP γ S. La unión es expresada como el porcentaje de la unión específica obtenida en ausencia de GTP γ S. Esta curva fue ajustada por la ecuación de una curva sigmoide dosis-respuesta ($R_2 = 0,92$). (tomado de Vanegas, 2012).

Actualmente se conoce que la mayoría de los peces presentan tres subtipos de receptores de Melatonina (MelR): Mel1a, Mel1b y Mel1c, cuya distribuciones bastante amplia, e incluye muchos tejidos y órganos. Así, nos propusimos investigar la distribución de los diferentes subtipos de receptores de melatonina en el eje reproductivo para lo cual se utilizaron diferentes metodologías, desde técnicas histológicas clásicas como la inmunohistoquímica y la autorradiografía de receptores, hasta la clonación parcial de receptores e hibridación *in situ*.

Los estudios de autorradiografía del receptor mostraron que la distribución de los receptores de melatonina en el cerebro es similar a lo reportada en otras especies de teleósteos. Sin embargo, el fuerte marcaje observado en el área anterior del hipotálamo, evidencia la posibilidad de una acción directa de la melatonina como regulador de la actividad hipofisiotrópica. También se detectó marcaje en la hipófisis (Figura 7), uno de las estructuras del sistema endocrino clave para el control de la reproducción por su papel productor de GTH (Guerrero *et al.* 2008b)

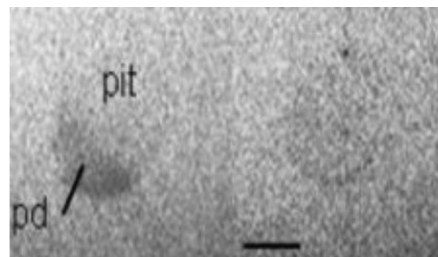


Figura 7. Localización autorradiográfica de los sitios de unión de $[^{125}\text{I}]$ -Iodomelatonina en la pituitaria de *O. sifontesi*. Izquierda: Unión específica de melatonina; Derecha: Unión no específica. Barra: 30 μm (tomado de Guerrero *et al.* 2008b).

Se realizó la clonación parcial de los receptores Mel1a y Mel1c, mas no la del subtipo Mel1b, de la cual, a pesar del análisis de numerosos clones, no se encontró una secuencia equivalente a dicho receptor.

El estudio por RT-PCR reveló una amplia distribución de la expresión de ambos subtipos de receptores tanto a nivel del cerebro como en otras estructuras y órganos de la periferia,

especialmente se encontró, en consistencia con los hallazgos anteriores, una clara expresión en el eje telencéfalo/hipotálamo-hipófisis-gónadas (Tabla 2).

Tabla 2. Valores densitométricos relativos de la expresión de Mel1a y Mel1c en tejidos involucrados en la reproducción..

		Tejidos			
		Tel	Hip	Pit	Ova
Mel _{1a}	♀ III MD	0,47	0,43	0,55	0,60
	♀ III MN	ND	0,45	0,29	0,54
Mel _{1c}	♀ III MD	0,40	0,20	0,00	0,55
	♀ III MN	ND	0,37	0,00	0,62

Abreviaciones: Tel, telencéfalo; Hip, hipotálamo; Pit, hipófisis; Ova, ovarios.

Estados de desarrollo gonadal (Marcano *et al.* 2007): III, en maduración.

Otras abreviaciones: MD, mediodía; MN, medianoche; ND, no determinado.

Los resultados muestran la expresión de los receptores de melatonina tipo Mel1a y Mel1c, en áreas cerebrales involucradas al control neuroendocrino, como el área preóptica y el hipotálamo anterior. En la hipófisis se encontró expresión del ARNm del receptor subtipo Mel1a pero no de Mel1c. En las gónadas de ambos sexos, se encontró la expresión de los dos subtipos estudiados.

La ubicación de los sitios de expresión celular de Mel1c en el cerebro y en las gónadas de *O. sifontesi* fue examinada por hibridación *in situ*. Este estudio permitió detectar señales fuertes de expresión en varios núcleos del telencéfalo, diencefalo, mesencéfalo y cerebelo; mientras que en gónadas se observó una expresión en poblaciones de células germinales con diferentes grados de madurez. La expresión reiterativa de los diferentes subtipos de receptores de melatonina en todos los niveles del eje reproductivo puesta en evidencia con diferentes aproximaciones metodológicas apoya la hipótesis sobre la participación de la melatonina en el control de la función reproductiva también en especies de peces del Neotrópico.

Más recientemente hemos querido profundizar en el funcionamiento del sistema fotoneuroendocrino de *Oxydoras sifontesi*. Para ello hemos desarrollado un sistema de cultivos *ex vivo* del órgano pineal bajo diferentes condiciones de iluminación artificial. La producción de melatonina secretada al medio de cultivo se cuantificó por HPLC con detección por fluorescencia. Las concentraciones de melatonina producidas en las diferentes condiciones de iluminación se agruparon y se compararon con base a diferentes criterios. A partir de estos resultados logramos demostrar que el órgano pineal de *O. sifontesi* si es una estructura fotorreceptora, y es capaz de sintetizar la melatonina, únicamente durante la fase oscura del fotoperiodo. Este estudio también nos reveló que la producción de melatonina por las glándulas aisladas, si bien presenta claramente un patrón nocturno de secreción, dicha fluctuación no corresponde a un verdadero ritmo circadiano ya que no es sostenido en condiciones de oscuridad continua, sino que depende de la alternancia de los periodos de oscuridad/iluminación de 12h cada uno. Es decir, los resultados obtenidos niegan la existencia de un reloj circadiano en las células pineales, como ha sido demostrado en otras especies de teleósteos. Este trabajo constituyó el primer estudio de este tipo realizado en un pez Neotropical y nos llevó a proponer a *O. sifontesi* como una variante filogenética del

sistema fotoneuroendocrino diferente a las descritas en los teleósteos (Carvajal, 2016).

Es importante añadir que como producto de una colaboración internacional con el Dr. J. Falcón de la Universidad Paris6 de Francia, se logró incluir la especie *O. sifontesi* en un estudio comparativo internacional sobre las características cinéticas de la enzima arilalquilamina N-acetil transferasa (AA-NAT), responsable de la síntesis de la hormona melatonina en la pineal en peces que habitan diferentes latitudes, frente a diferentes sustratos y diferentes temperaturas (Cazaméa-Catalan *et al.* 2012). Ello requirió la clonación completa de la AA-NAT y su reconstitución en sistemas *in vitro*. La AA-NAT mostró una gran afinidad por la serotonina y una falta de inhibición por el sustrato. Se reportó que su actividad variaba en función de la temperatura, pero su eficiencia catalítica era prácticamente constante, por lo que los efectos de la temperatura que han sido descritos sobre la producción pineal de melatonina parecen ser mediados no sólo por modificaciones en la cinética de la AANAT, sino también a través del AMP cíclico. La AA-NAT mostró igualmente ser extremadamente termoestable, lo que le confiere la propiedad de producir melatonina a las altas temperaturas en que habita *O. sifontesi*.

Con base a estos hallazgos hemos logrado avanzar en la estructuración de un esquema sobre los posibles factores y mecanismos de control del eje reproductivo en especies de peces del Neotrópico, el cual resume parte de nuestro aporte en esta área de investigación (Figura 8). Finalmente, queremos resaltar que esta importante productividad científica se ha logrado gracias al trabajo de todos los miembros del Laboratorio, los temporales y los fijos, constituidos por los estudiantes de pregrado y de postgrado, el personal de apoyo técnico y administrativo y por los investigadores y colaboradores. Igualmente, gracias al apoyo financiero recibido del CDCH-UCV y de las diferentes entidades oficiales y privadas que han apoyado la investigación científica en Venezuela como el Conicit/Fonacit, la OPSU y el Proyecto BID-Fonacit II.

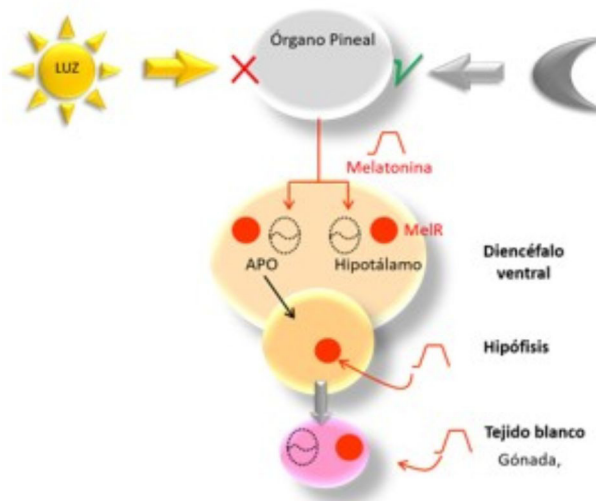


Figura 8. Esquema hipotético del eje neuroendocrino reproductivo de *O. sifontesi* como modelo de pez neotropical. Durante el día, la luz solar inhibe la producción de melatonina actuando sobre los fotorreceptores de la pineal. La producción de melatonina ocurre durante el periodo de oscuridad, modulando a través de receptores de alta afinidad la actividad de los núcleos hipofisiotrópicos hipotalámicos, de la adenohipófisis y de las glándulas sexuales. La producción de melatonina diaria es mayor durante el periodo de reposo sexual (estación lluviosa) y disminuye en la estación seca, por lo cual es muy probable que su efecto general sobre la maduración gonadal sea modulador negativo. Este esquema fue modificado de Falcón *et al.* 2007.

Referencias

- Cáceres-Dittmar, G., Tapia, F. J., Guerrero, H. Y., Paiva, C. L., and Marcano, D. (1993). "Gonadotrophin-releasing Hormone immunoreactivity in the brain of the tropical freshwater fish, *Pygocentrusnotatus* (Teleostei-Characidae)". *Histol. Histopath.* 8: 133-138.
- Cardillo E., Marcano D., Poleo G., and Guerrero H. Y. (2008). "Reproductive cycle of the Venezuelan catfish "Sierra Negra" (*Oxydoras sifontesi*)". *Cybium(suppl)* 32:172-173.
- Carvajal, R (2016). "Órgano pineal del Bagre Sierra *Oxydoras sifontesi* como posible oscilador circadiano: Estudio de la secreción de melatonina mediante HPLC". Tesis de Maestría. Facultad de Medicina. Postgrado en Ciencias Fisiológicas. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.
- Cazaméa-Catalan D, Magnanou E, Helland R, Vanegas G, Besseau L, Bœuf G, Paulin CH, Jørgensen EH, Falcón J. (2012). "Functional diversity of teleost *AANAT2*: is the timezyme evolution driven by habitat temperature?". *Molecular Ecology* 21(20):5027–5041.
- Chávez-Aponte, E. O., Guerrero, H.Y., Cardillo, E., Marcano, D., Poleo, G.A., Finol, H.J., Bello, B., Velasco, E y Mejía, E. (2009). "Anatomy, histology and ultrastructure of pineal gland of the sawing catfish, *Oxydoras sifontesi* (Siluriformes:Doradidae): Some morphofunctional implications". *Acta Microscópica* 18:67-75.
- Díaz-Barberán, R., Guerrero, H. Y., Manrique, R., and Marcano, D. (1994). "Changes on plasma levels of 17β -Estradiol after administration of an analogue of the luteinizing hormone releasing hormone (LHRH-A) and pimozide in *Diplectrumformosum* (Teleostei: Serranidae)". *Gen. Comp. Endocrinol.* 96: 172-178.
- Falcón, J., Besseau, L., Sauzet, S., and Bœuf, G. (2007). "Melatonin effects on the hypothalamo–pituitary axis in fish". *TEMS* 18(2):81-88.
- Gentile, F., Lira, O., and Marcano de Cotte, D. (1986). "Relationships between brain gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and seasonal reproductive cycle of "caribecolorado", *Pygocentrusnotatus*". *Gen. Comp. Endocrinol.* 64: 239-245.
- González, J., Guerrero, H., Cáceres, G. y Marcano, D. (1991). "Reproducción inducida de la Cachama, *Colossoma macropomum*, con extracto hipofisiario (EH) y un análogo de la hormona liberadora de las gonadotropinas (LHRH-A)". *Acta Cient. Venez.* 42: 229-231.
- Guerrero H. Y., Cardillo E., Poleo G., and Marcano D. (2008a). "Daily and annual variations of plasma melatonin in the tropical catfish "Sierra Negra" (*Oxydoras sifontesi*), related to the annual gonadal maturation". *Cybium (suppl)* 32:22-24.
- Guerrero H. Y., Cardillo E., Poleo G., Marcano D. (2009). "Reproductive biology of freshwater fishes from the Venezuelan floodplains". *FishPhysiolBiochem.* 35(1):189-196.
- Guerrero H. Y., Cardillo E., Vanegas G., Poleo G., Marcano D. (2008b). "Melatonin receptors in the brain and the pituitary of a Venezuelan catfish, "Sierra Negra" (*Oxydoras sifontesi*): Apreliminary 2-[^{125} I]-iodomelatonin binding study". *Cybium(suppl)* 32:38-39.

- Guerrero, H., Cáceres, G., Paiva, C. L. y Marciano, D. (1990). "*Hypothalamic and telencephalic catecholamine content in the brain of the teleosts fish, Pygocentrusnotatus, during the annual reproductive cycle*". Gen. Comp. Endocrinol. 80: 257-263.
- Marciano D, Cardillo E, Rodríguez Ch, Poleo G, Gago N and Guerrero H.Y. (2007). "*Seasonal reproductive biology of two species of freshwater catfish from the Venezuelan floodplains*". Gen. Comp. Endocrinol. 153:371-377.
- Vanegas Toro, G (2012a). "*Caracterización de los receptores de melatonina en el cerebro del teleósteo venezolano Oxydoras sifontesi (Bagre Sierra)*". Trabajo de Ascenso. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.
- Vanegas Toro, G (2012b). "*Caracterización de los receptores de melatonina y estudio del efecto de la temperatura sobre la actividad de la arilalquilamina N-acetiltransferasa pineal del bagre Sierra Negra, Oxydoras sifontesi*". Tesis de Doctorado. Facultad de Ciencias. Postgrado de Biología Celular. Universidad de Los Andes.

LABORATORIO DE FISIOLÓGÍA RESPIRATORIA

Jefe (E): Dra. Dolores Moreno

Resumen

La Doctora Dolores Moreno ha colaborado en la reconducción de este Laboratorio de Fisiología Respiratoria luego del fallecimiento de su fundador (en 1977) Doctor Roberto Sánchez De León. Durante los últimos 5 años ha publicado 19 trabajos especialmente orientados hacia la fisiopatología y farmacología del asma bronquial y la enfermedad obstructiva crónica lo cual forma parte de las líneas de investigación del equipo latinoamericano para el estudio de estas patologías denominado grupo PLATINO.

Palabras Clave: Asma Bronquial; Enfermedad Obstructiva Crónica (EPOC); Niveles séricos de metaloproteínasa 9; Fisiopatología respiratoria; Grupo PLATINO.

RESPIRATORY PHYSIOLOGY LABORATORY

Abstract

Dra. Dolores Moreno belongs to PLATINUM Group, and has worked on the renewal of the Respiratory Physiology Laboratory after the death of its founder (1977) Dr. Roberto Sánchez De Leon. For these reasons the publications of Dra. Moreno made in the last 5 years they are part of the scientific heritage of the Institute of Experimental Medicine: Over the past 5 years he has published 19 works specially oriented pathophysiology and pharmacology of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease especially.

Keywords: Bronchial Asthma, Obstructive Chronic Disease (EPOC) ; Serum Level from Metaloproteinase 9; Respirative Physiopathology: PLATINO GROUP.

Dolores del C. Moreno Cabarcas: Profesora a Tiempo Completo de la Cátedra de Patología General y Fisiopatología del Departamento de Ciencias Fisiológicas, de la Escuela de Medicina Luis Razetti. Facultad de Medicina.UCV.

Además realiza actividades de Asistencia médica y exploración funcional pulmonar a pacientes ambulatorios y hospitalizados en el hospital Universitario de Caracas, Servicio de Neumonología, y donde realiza fundamentalmente todas sus actividades de Investigación en el área de Neumonología. Aunque no se encuentra adscrita oficialmente todavía al Instituto de Medicina Experimental realiza actividades propias de esta Institución además de haberse responsabilizado de concluir todas las actividades inherentes a la conclusión exitosa de los Proyectos de Investigación que habían quedado inconclusos en el Laboratorio de Fisiología Respiratoria del cual era Jefe el fallecido Doctor Roberto Sánchez De León.

Por estas razones las publicaciones de la Doctora Moreno realizadas en los últimos 5 años forman parte del acervo científico del Instituto de Medicina Experimental en su Aniversario N° 75 para ser anexadas en la prestigiosa Revista Tribuna del Investigador editada por la

Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria (APIU) y que presentamos a continuación:

1.-De Sanctis JB, Mijares M, Suárez A, Campagnone R, Garmendia J, Moreno, D Salazar-Bookman, M. Pharmacological properties of thalidomide and its analogues. Recent Pat. Inflamm Allergy Drug Discov, 2010, 4 (2): 144-148.

2.-Montes de Oca María, Pérez-Padilla Rogelio, Tálamo Carlos, Halbert Ronald, Moreno Dolores, López María Victorina, Muiño Adriana, José Roberto B Jardim, Valdivia Gonzalo, Pertuzé Julio, Ana María B Menezes. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. Pulmonary pharmacology & therapeutics 2010; 23(1): 29-35.

3.-Nancy Elizabeth Larocca G, Dolores Moreno, Jenny Garmendia, Juan Bautista De Sanctis. Niveles séricos de metaloproteinasa 9 (MMP-9) y del inhibidor tisular de MMP tipo 1 (TIMP-1) en pacientes venezolanos con asma o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Revista de la Facultad de Medicina 33, Número 1, 2010: 6-10.

4.-Dolores Moreno, Nancy Elizabeth Larocca, Gur Levy, Juan Bautista De Sanctis. Estudio piloto de marcadores inflamatorios en el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Revista de la Facultad de Medicina RFM volumen 33, Número 2, 2010: 118-123.

5.-López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muino A, Pérez-Padilla R, Tálamo C, Jardim JR, Valdivia G, Pertuzé J, Moreno D, Menezes AM. Sex-related differences in COPD in Five Latin American cities: the PLATINO study. Eur Respir J (2010); 36: 1034-1041.

6.-Nancy Elizabeth Larocca, Dolores Moreno, Jenny V. Garmendia, Juan Bautista De Sanctis. New Pharmacological treatments for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech repub. 2011; 155 (1):43-50

7.- Nancy Elizabeth Larocca, Dolores Moreno, Jenny V. Garmendia, Juan Bautista De Sanctis. Role of Beta 2 agonists in Respiratory Medicine with particular attention to novel patents and effects on endocrine' system and immune response. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2011, 5(3): 230-236.

8- Nancy Elizabeth Larocca, Dolores Moreno, Jenny V. Garmendia, Juan Bautista De Sanctis. Inhibitors of phosphoinositol 3 kinase and NFkB for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2011, 5(3): 178-183.

9.- M. Montes de Oca, R. J. Halbert, C. Tálamo, R. Pérez-Padilla, M. V. López, A. Muiño, J.R.B. Jardim, G. Valdiia, J. Pertuzé, D. Moreno, A.M.B. Menezes and the PLATINO team. Paid employment in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities: the PLATINO study. Int. J. Tuberc. Lung dis 15(9): 1259-1264.2011.

10.-Garmendia, JV, Moreno D, Tálamo C, De Sanctis JB. Reactividad a aeroalergenos em pacientes com EPOC em Caracas-Venezuela. Pulmón, 2011, 4, 25-28.

11.-Nancy Larocca, Dolores Moreno D, Jenny Valentina Garmendia, Olga V Velásquez, Joana Martin-Rojo, Carlos Tálamo, Alexis García, Juan Bautista De Sanctis. Beta 2 adrenergic receptor polymorphisms, at codons 16 and 27, and bronchodilator responses in

adults Venezuelan asthmatic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012, 156.

12.-María Montes de Oca, Halbert RJ, López MV, Pérez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, Muiño Adrianna, José Roberto B. Jardim, Valdivia Gonzalo, Pertuzé Julio, and Menezes Ana María The Chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *European Respiratory Journal* 2012. 40:28-36.

13.-Alexis H. García, Dolores Moreno, Jenny V. Garmendia, Juan B. De Sanctis. Revisión de biomarcadores en asma y EPOC. *Neumol. Cir Torax.* Vol. 72-Nº 4. 299-305. Octubre-Diciembre 2013.

14.-Caraballo J, Gutiérrez J, Castro I, Trejo H, Pezzulo A, Cano C, Moreno D, Sánchez De León R Daño pulmonar inducido por aspiración de ácido: cambios vasculares tempranos. *Pulmón Año* 4, Nº 8, julio-Diciembre 2013: 13-20.

15.-Adriana Dáger, Victoria Medina-Carbonel, Luis Vargas y Dolores Moreno. Efectos del ácido acetilsalicílico en un modelo de tromboembolismo pulmonar agudo- *Pulmón.* Año 5, Nº9, Enero-Junio 2014,29-37.

16.-Jenny V. Garmendia, Dolores Moreno, Alexis H. García and Juan B. De Sanctis. Metabolic Syndrome and Asthma. *Recent Patents on Inflammation & Immune Drug Discovery* 2014,8,1-7.

17.-Dolores Moreno, Alexis García, Diego Lema, and Juan B. De Sanctis. Surfactant protein D in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Recent Patents on Inflammation & Immune Drug Discovery* 2014,8,1-5.

18.- Dolores Moreno, Judith Barroso and Alexis García. Vaccines for patients with COPD. *Recent Patents on & Allergy Drug Discovery* 2015,9:0-0.

19.- Vargas L, Dager A, Melone A, Mc Quattie A, Sánchez de León R †, Moreno D. Embolismo pulmonar graso autólogo en pulmones aislados y perfundidos de conejo: modelo de daño pulmonar agudo. *Revista Pulmón* 2015. Año 6. No 11. Enero-Junio 2015.

Distinciones

Clasificación como Miembro del Programa del Estimulo a la Investigación en la Categoría de INVESTIGADOR NIVEL A2, por el Período 2014-2016. Ministerio del Poder Popular para Ciencia y Tecnología-Observatorio Nacional de Ciencia y Tecnología. Doctora Dolores Moreno.

LABORATORIO DE CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA

Jefe (E): Dr. Antonio D'Alessandro Martínez

Resumen

Este laboratorio creado en 1998 por la Doctora Nilda Negretti teniendo como Misión la de estudiar el manejo del calcio en células cardíacas en condiciones normales y su manipulación en el mejoramiento de condiciones patológicas, tarea a la cual se le ha sumado más recientemente el Profesor Antonio D'Alessandro M quien en los últimos 5 años ha publicado 9 trabajos en revistas arbitradas, en temas tales como Mecánica de la difusión del ión calcio (Ca^{2+}) y generación de fuerza en bioestructuras contráctiles y Modelaje y Simulación computacional del Sistema Cardiovascular.

Palabras Clave: Células cardíacas, Manejo del calcio, Simulación computacional del Sistema Cardiovascular.

LABORATORY MYOCARDIAL CONTRACTILITY

Abstract

This laboratory was created in 1998 by Dr. Nilda Negretti and the Lic. Maria Rafaela Perez B. as Research Assistant with the mission of studying the calcium handling in cardiac cells under normal conditions and handling in improving pathological conditions. A task, which most recently joined Professor Antonio D'Alessandro M, who in the last 5 years has published 9 papers in journals, on topics such as mechanics diffusion of calcium ions (Ca^{2+}) and contractile force generation in biostructures and computer-assisted modeling and simulation of Cardiovascular System.

Keywords: cardiac cells, calcium handling, simulation of Cardiovascular System.

El laboratorio de Contractilidad Miocárdica fue creado en 1998, con la Dra. Nilda Negretti como Jefe y la Lic. María Rafaela Pérez B. como Asistente de Investigación. En el año 2009 fue adscrito a este Laboratorio el Profesor de la Cátedra de Fisiología Antonio D'Alessandro Martínez.

A continuación se presentan las actividades de investigación realizadas en los últimos 5 años

Proyectos:

1 Mecánica de la difusión del ión calcio (Ca^{2+}) y generación de fuerza en bioestructuras contráctiles. Universidad Central de Venezuela y San Diego State University (USA). En desarrollo.

2. Didáctica de la Fisiología Renal. En desarrollo.

3.-Modelaje y Simulación computacional del Sistema Cardiovascular. Financiado por

la Dirección de Investigación de la Universidad Simón Bolívar. Núcleo del Litoral. Culminado

4. Efectividad del computador en la enseñanza de la fisiología humana a nivel superior. Financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV. Proyecto No. 09-10-4366-1999. Etapa 1. Informe aprobado por el CDCH-UCV. 18-07-05. Culminado.

Publicaciones en los últimos 5 años

1. Dinámica de fluidos computacional aplicada al estudio del flujo sanguíneo en el cayado aórtico humano y sus principales ramas. William Bracamonte-Baran, Johane Bracamonte, Miguel Baritto, Antonio D'Alessandro-Martínez. Ingeniería, Investigación y Tecnología. Vol. XVII. No. 1. Enero- Marzo. 2016. Pp: 45-60. Universidad Autónoma de México (UNAM). Formato: Impreso y Digital.

2.-La memoria cardíaca en perspectiva: mecanismos e implicaciones clínicas. Christopher A. Febres-Aldana, Ruth Fernández-Ruiz, Anthony J. Febres-Aldana, Antonio D'Alessandro Martínez. Avances Cardiol. 2015; 35(4):230-239. Formato: Digital.

3.- Electrofisiología, mecanismos moleculares y '-ómicas' de la fibrilación atrial. Bases para una medicina personalizada. Christopher A. Febres-Aldana, Ruth Fernández-Ruiz, Anthony J. Febres-Aldana, Antonio D'Alessandro Martínez. Insuf. Card. 2015; 10 (4): 169-202. Formato: Digital.

4.-Análisis de seis textos de Fisiología consultados por los estudiantes del segundo año de Medicina, de la Escuela Luis Razetti, de la Universidad Central de Venezuela. Antonio D'Alessandro-Martínez, Ana Blanco Díaz y Jacobo Villalobos. Revista de Pedagogía. No. 99. Pp175-199. 2015. Formato: Digital.

5.-Lamina-specific loss of inhibition may lead to distinct neuropathic manifestations: a computational modeling approach. Erick J. Argüello P., Ricardo J. Silva B., Mónica K. Huerta, Antonio D'Alessandro M. Research Biomedical Engineering. Vol. 31, No. 2, p. 133-147, 2015. Formato: Impreso y Digital.

6.- Los paradigmas en la Física, retardos difusionales e implicaciones didácticas. Antonio D'Alessandro Martínez, José Luis Michinel, Manuel Malaver de la Fuente. Revista de Investigación de la UPEL-IPC. Vol. 39. No. 86. Pp 191-219. 2015. Formato: Digital.

7.-Fundamentos para la elaboración de un libro electrónico de fisiología humana para estudiantes de medicina. Antonio D'Alessandro Martínez, Miriam Rivas Salazar, Noelina Hernández, Adelaida Crespo-Armas, Venezuela Azavache, María de Lew, Vladimir Peña. VITAE. Academia Biomédica Digital. Enero-marzo 2013. No.53. Formato: Digital.

8.- Modelaje físico-matemático unidimensional de la Difusión-Reacción del ión Ca^{2+} en estructuras biocontráctiles (caso: célula de músculo liso). A. D'Alessandro Martínez, Robert Córdova Rangel y Engels D'Alessandro Cáceres. Revista de la Facultad de Ingeniería de la UCV. Vol 27, No.1, pp. 7-17, 2012. Formato: Digital.

9. Modelaje matemático unidimensional del efecto de la Calmodulina y SERCA en la Difusión del Ca^{2+} citosólico en una célula de músculo liso. A. D'Alessandro Martínez, Robert Córdova Rangel y Engels D'Alessandro Cáceres. VITAE. Academia Biomédica

Material docente

1.-Libro: Biofísica y Fisiología de la circulación sanguínea periférica humana. Vol. I. Ediciones de la Biblioteca de la UCV (EBUC). Reimpresión con Revisión. 2014. ISBN: 980-00-2119-1. Depósito Legal: If17520036101925. Formato: Impreso.

2. Libro: Enseñanza de las Ciencias Físicas. Antonio D'Alessandro Martínez. Ediciones Nueva Física. 2013. ISBN: 978-980-7565-02-8. Depósito Legal: If25220135304357. Formato: Digital.

3. Libro: Tópicos de Biofísica. Antonio D'Alessandro Martínez y Luis Lara Estrella. Ediciones Nueva Física. 2013. ISBN: 978-980-7565-01-1. Depósito Legal: If25220135743496. Formato: Impreso.

4. Libro: Biofísica y Fisiología de la circulación sanguínea periférica humana. Vol. II. Ediciones Nueva Física. 2013. ISBN: 978-980-7565-00-4. Depósito Legal: If25220125744261. Formato: Impreso.

Distinciones

Clasificación como Miembro del Programa del Estimulo a la Investigación en la Categoría de INVESTIGADOR NIVEL A, por el Período 2011-2013. Ministerio del Poder Popular para Ciencia y Tecnología-Observatorio Nacional de Ciencia y Tecnología. Licenciada María Rafaela Pérez -Bido.

LOGROS DEL LABORATORIO BIOTERIO DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL. UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA (2010-2014)

Jefe (E): Manuel Jesús Moya Acosta

Laboratorio Bioterio, Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández” - UCV. mesumoya@yahoo.es

Resumen

La experimentación animal es un componente esencial en la investigación biomédica. El Laboratorio de Bioterio del Instituto de Medicina Experimental-UCV tiene como misión producir animales de laboratorio, en calidad y cantidad, requeridos por la Institución, de acuerdo a los proyectos de investigación y programas de docencia, garantizando los principios éticos en su uso. El objetivo del presente trabajo es dar a conocer los principales logros obtenidos por este Laboratorio durante el periodo 2010-2014.

Palabras Clave: Bioterio, producción, ratas de laboratorio, logros, actividades científicas.

ACHIEVEMENTS IN THE ANIMAL FACILITIES. INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL. UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA (2010-2014)

Abstract

Animal experimentation is an essential component in biomedical investigation. The laboratory animal center of the Instituto de Medicina Experimental UCV has the mission of producing animals for research uses with the quantity and quality required by the institution, meeting necessities of: research projects, and teaching programs, guaranteeing the ethic principles in their use. The objective of the present work, is showing the achievements made by this Section during de 2010-2014 period.

Keywords: Laboratory animal center, production, laboratory rats, achievements, scientific activities.

Introducción

El uso de animales de laboratorio en estudios de investigación biomédica, docencia y producción de reactivos biológicos en general, representan un elemento fundamental en el desarrollo de importantes avances para entender, prevenir y tratar un extenso rango de patologías, en beneficio de la salud humana y también está enfocado en las Ciencias Veterinarias. El Bioterio es una Unidad de servicio con una estructura física y organizacional especialmente diseñada para la cría, mantenimiento de animales de laboratorio destinados a los fines docentes y de investigación. El Bioterio del Instituto de Medicina Experimental nace con la creación del Instituto en el año 1939.

Antecedentes

El Bioterio inicia sus actividades en la antigua Casona que fungía de sede a la Escuela de Medicina ubicada en la parroquia de San Juan del actual Municipio Libertador, recibiendo el nombre de Cuadras de Animales. Desde su fundación ha transitado por diferentes fases: En el año 1950 el Instituto de Medicina Experimental se muda a su nueva sede ubicada en la Ciudad Universitaria, En marzo del año 60 se inician los trabajos de ampliación del ala sur de la actual sede. Para el año 61, específicamente en el piso 3 del edificio se acondicionó un amplio recinto destinado a la Cuadra de Roedores en Experimentación de forma transitoria, mientras se concluía la ampliación sur del edificio. Así, se procedió al acondicionamiento de los salones 333, 334 y 335 convirtiéndolos en un sólo recinto amplio y con las instalaciones adecuadas para ubicar en ella la Cuadra de Roedores. (Instituto de Medicina Experimental 1956-1960).

A comienzos del año 1963 el Ministerio de Obras Públicas (MOP) reinicia los trabajos encaminados a la construcción de la cuadra de animales y talleres en la zona sur. La culminación de esta obra permitió mantener la cría de animales en condiciones higiénicas, con suficientes espacios y adecuada protección, todo lo cual redundó en el progreso de la investigación científica que se cumple en la institución. (Historia del Instituto de Medicina Experimental 1960-1973).

La obra estaba destinada a la ubicación de la Cuadra de Animales y se culminó en mayo del año 1964, la cual consta de dos secciones: una destinada a otros mamíferos y la otra destinada a roedores. (Historia del Instituto de Medicina Experimental 1974-1980). Actualmente recibe el nombre de Bioterio “Emilia Pérez Ayuso”, el cual fue conferido por el Consejo Técnico del IME con la unidad ejecutora (UE: 0933000300) del Instituto de Medicina Experimental; es el Bioterio más antiguo y de mayor capacidad de los cinco (05) que existen en la Facultad de Medicina.

Actualmente cuenta con los siguientes integrantes: MV, MSc. Manuel Jesús Moya Acosta, Jefe del Laboratorio, y los Br.(es) Pedro Heredia, Estibens Castro, Auxiliares Técnicos de Investigaciones Científicas de Bioterio.

Misión

El Bioterio del Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández”-UCV tiene como misión producir animales de laboratorio, en calidad, cantidad y tiempos requeridos por la Institución, de acuerdo a los proyectos de investigación y programas de docencia, y/o centros de investigación pública y privada, garantizando los principios éticos en su uso. Cuenta con personal capacitado e identificado con los principios de ética y responsabilidad, asimismo con la infraestructura y equipos necesarios para la ejecución de los procesos propios de la actividad.

Dentro de sus objetivos están:

- Aplicar métodos de reproducción reconocidos a nivel internacional.
- Organizar la entrega de los animales de laboratorio de acuerdo con la demanda para proyectos de investigación y programas de docencia.
- Asesorar al personal académico usuario que lo requiera, tanto en el área, como en investigación y docencia para el mejor aprovechamiento del material biológico producido en la unidad de bioterio.
- Impartir Docencia a estudiantes pre-y post grado, en el uso y manejo del animal de laboratorio.

Para poder responder a estas necesidades, durante el periodo 2010-2014 se produjeron

6.127 unidades ratas de la cepa Sprague Dawley se entregaron 4.687 unidades (Gráfico 1), distribuidas en Secciones, Cátedras, Laboratorios y otras dependencias de la UCV, así como a otras universidades nacionales y laboratorios privados.

Principales logros durante el periodo 2010-2015

En atención al plan de acción para mejorar las condiciones sanitarias del Bioterio, se dotó de un sistema de ventilación forzada de 5 toneladas, climatizando dos salas de producción, equipo donado por el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, (INHRR) en el marco de la Ley de Responsabilidad Social. De manera relevante posee una cepa de las ratas Sprague-Dawley que es utilizada por una gran cantidad de usuarios en el país.

Actualmente, el Bioterio del IME aloja parte del núcleo de expansión de la cepa de ratones NIH, principal sustrato biológico requerido para la producción y control de biológicos, medicamentos y diagnóstico entre otros., pertenecientes al INHRR, mientras se concluye los trabajos de adecuación y remodelación de Bioterio de Cría de dicho Instituto.

En el ámbito de salud del pueblo venezolano, se contó con el desarrollo de 5 proyectos de investigación entre personal de la institución y de otras facultades:

- Diseño de un polímero biodegradable para osteosíntesis de huesos largo”. Investigadores Natalia Cuervo, Ernesto Trejo, Moya A. Manuel J. y Paul Coronel Instituto Nacional de Bioingeniería(INABIO) Facultad de Medicina.
- Aceite de seje (*Oenocarpus bataua*): efecto sobre marcadores de inflamación y estrés oxidativo. Fitoquímicos con propiedades antioxidantes. Investigadores María Isabel Giacopini, Manuel Moya, Herrera Julio, Moncada Pedro y Muñoz E., Yeny. Categoría PEI. Facultad de Medicina. UCV. Instituto de Medicina Experimental. Sección de Lipidología.
- Caracterización hemato-química y curva de crecimiento de la rata Sprague Dawley (SD) del Instituto de Medicina Experimental –UCV, en condiciones convencionales. Investigador: Moya A. Manuel J. Instituto de Medicina Experimental. Bioterio.
- Evaluación de la calidad genética de las ratas consanguíneas cepa Sprague Dawley (SD) a través del extracto de ADN y análisis de dos marcadores moleculares. Investigadores: Moreno Melcenia, Milani Nadia, Espinoza María, Moya A. Manuel J. y De Jesús Rosas Bioterio Instituto de Biomedicina UCV-MPPS.
- Proyecto. G200600132 “Desarrollo de la Red de Bioterio para la Producción y uso de Biomodelos de Laboratorio. (Reto Bioterio) Coordinador Nacional Manuel Moya Acosta. FONACIT. Misión Ciencia.

Publicaciones

- 1) Estudio comparativo del consumo de aceite de oliva virgen o seje sobre el perfil lipídico y la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) del plasma de ratas. Rev. Archivos Latinoamericanos de Nutrición Vol. 61 N° 2, 2011 Autores María Isabel Giacopini, Guerrero Omaira, Moya Manuel y Virgilio Bosch.
- 2) Manual de Bioseguridad para un Bioterio de Experimentación. Rev Zoocriaderos Vol. 5 Art. 2 2012, Autores Briceño Egleé & Manuel Moya
- 3) Evaluation of genetic quality of Outbred Sprague Dawley rats through extraction DNA with Ananase and analysis of two molecular markers RevTrangenic Res(2013) 22:201-250 Autores Moreno Melcenia, Milani Nadia, Espinoza María, Moya Manuel y De Jesús Rosas.

Actividades de extensión y docencia

Doce presentaciones en reuniones científicas nacionales y 2 internacionales, 11 conferencias nacionales y 2 internacionales, participación en 17 reuniones técnicas (3 internacionales)

relacionadas con equipamiento y diseño de Bioterio, Delegado de la Federación de Sociedades Sudamericanas en Ciencias de Animales de Laboratorio (FESSACAL), se impartieron 164 horas docentes a estudiantes pre y post grado, en el uso y manejo del animal de laboratorio. Con fines de implementar normativas en bioseguridad en Bioterio, se realizó la tutoría de la tesis de Maestría: Manual de Bioseguridad para un Bioterio de Experimentación, Universidad Central de Venezuela. Facultad de Farmacia, Escuela Dr. Jesús María Blanco, Postgrado Aseguramiento de la Calidad, a la cual se le otorgó el Premio Bial Postgrado Aseguramiento de la Calidad 2014, con Mención Honorífica, autora: Farmacéutica Eglee del Valle Briceño Salinas. Tutores: Lic. Ciro Fuenmayor y MSc. Manuel J. Moya Acosta.

Dentro de las actividades del desarrollo del talento humano especializado (Seminarios/Talleres/Cursos/Congresos) se participó en 21 actividades, en calidad de organización, ponencia y asistencia, a nivel nacional e internacional.

Se obtuvo el premio a la Investigación Científica Básica “Dr. José María Vargas” en su XVIII edición (2012), por el trabajo titulado “Estudio comparativo del consumo de aceite de oliva virgen o seje sobre el perfil lipídico y la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) del plasma de rata” en conjunto con los investigadores: María Isabel Giacopini, Omaira Guerrero, Manuel Moya y Virgilio Bosch.

El profesor Manuel Moya Acosta ha sido galardonado con otros premios y distinciones durante el presente periodo: Categoría Sobre lo Esperado, Producción Científica Año 2008-2009. Gerencia de Docencia e Investigación y Comisión Científica del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, Distinción Dr. Siegbert Holz y Dra. Elly Holz en su Segunda clase, reconocimiento por años de servicios laborados, efectiva y meritoriamente. Noviembre 2013, Colegio de Médicos Veterinarios del estado Aragua “Orden Dr. Tomas Rodil Calderón, reconocimiento por destacada labor en el ejercicio de su trabajo durante su trayectoria profesional, Maracay, julio 2013. Orden al Mérito en reconocimiento a la Productividad Científica, en su Primera clase, Dr. Antonio L. Briceño Rossi”, mayo 2014, por sostenida labor científica durante el quinquenio 2008-2013.

Referencias

HISTORIA DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL (1960-1973) Informes anuales.

HISTORIA DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL (1974-1980) Informes anuales.

PUBLICACIONES DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL (1956-1960) Volumen IV.

MOYA ACOSTA, MANUEL JESÚS. Informe anual. (2010-2014). Sección de Bioterio Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández”. Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina. Caracas-Venezuela.

POLÍTICAS DE INVESTIGACIÓN DE LOS INSTITUTOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Resumen del foro

Moderador: Dr. Alexis Mendoza-León, Presidente electo de APIU

Participantes invitados:

1. Gerente del CDCH: *Dr. Félix Tapia*
2. Coordinador de Investigación de la Facultad de Medicina: *Dr. Isaac Blanca*
3. Directores de los Institutos Dres.:
 - a. *Marcelo Alfonso Rosas*. Instituto de Medicina Experimental (IME)
 - b. *Belkis A. de Noya*. Instituto de Medicina Tropical (IMT)
 - c. *Noris Rodríguez*. Instituto de Biomedicina (IB)
 - d. *Marcos Álvarez*. Instituto Anatómico (IA)
 - e. *Juan B. De Sanctis*. Instituto de Inmunología (II)

En reunión previa en la sede del CDCH, fue acordada la modalidad de TERTULIA o CONVERSATORIO, para el Foro sobre investigación que se llevará a cabo en el marco de las XXIV Jornadas Científicas “Dr. Francisco De Venanzi” en el IME el jueves 27 de noviembre del 2015. La dinámica del evento giró alrededor de las siguientes preguntas:

- 1. ¿Cuál es su diagnóstico de la investigación actual y cuál es la que Ud. desea? No se trata de una memoria-cuenta, preferible propuestas positivas**
- 2. ¿Se generan políticas de investigación en la Facultad?**
- 3. ¿Cuál debe ser el papel de la Coordinación de Investigación?**

En general, un punto de coincidencia fue la falta de financiamiento apropiado para la investigación y la necesidad de interacciones interdisciplinarias entre los distintos institutos, y el fortalecimiento de los mismos a través de la búsqueda de financiamiento externo privado e internacional. Esto tiene repercusión en la modernización de la infraestructura tanto física como de equipamiento, a fin de establecer plataformas tecnológicas modernas de múltiples usos y de utilidad para los diversos grupos de investigación.

Lo anterior hace necesario un cambio de política de investigación en cuanto a la formación de grupos de trabajo tipo consorcios. La integración a través de consorcios, permite establecer las metodologías comunes y las plataformas tecnológicas afines, lo cual es importante en la evaluación de las fortalezas y debilidades en investigación que permitan presentar propuestas de investigación multidisciplinarias, como es el caso que se maneja a nivel internacional con lo que ahora se define como Ciencia traslacional o Medicina traslacional entre otras. En el último caso, la interacción entre investigación en ciencia básica e investigación clínica, llevarían a una actualización de la investigación en la Facultad de Medicina; en este sentido algunos institutos han hecho buenos avances, por ej. el Inst. de Biomedicina.

Dado que la investigación no se decreta, se hace necesaria una revisión de las políticas de investigación y evaluación de la productividad de investigación en la Facultad, por ejemplo a través de jornadas de investigación y discusión de estas actividades entre los distintos institutos.

La integración de los postgrados a la investigación es de suma importancia.

Un punto importante es definir el papel de las Coordinaciones de Investigación en cuanto a la generación de políticas de tales actividades, en la mayoría de las facultades de la UCV no es claro el papel que juegan tales coordinaciones. Como punto final se hace necesario mantener una permanente discusión de la investigación que se lleva a cabo en la universidad.



Instituciones que sustentan la investigación del IME



“Humberto García Arocha” (1912-1995)

Semblanza

Sonia Hecker de Torres
Instituto de Medicina Experimental (IME),
Facultad de Medicina UCV
sonia.hecker@gmail.com

Para los estudiantes de la Universidad Central de Venezuela que habíamos ingresado en ella durante la dictadura de Pérez Jiménez, su caída fue un despertar a una nueva vida. A la universidad comenzaron a regresar muchos de los 267 profesores que en el año 1951 habían firmado una carta rechazando la intervención de la Universidad y anunciando su renuncia si la autonomía universitaria no era restituida. Fueron detenidos y expulsados del país Rafael Pizani, José A Mayobre, Humberto García Arocha y su esposa, la profesora Olga Larralde de García Arocha; otros fueron enviados a la cárcel de Guasina y los que no acataron la orden de reintegrarse a sus actividades fueron destituidos de sus cargos de profesores. El Dr. García Arocha y su familia salieron a Canadá. A su regreso, al restablecerse la democracia, en el acto de homenaje que se le hizo, el Rector Francisco De Venanzi pronunció las palabras alusivas y la Facultad de Odontología, de la cual también era profesor Humberto García Arocha, declaró día de Júbilo el de su regreso. Muchos estudiantes que ya habíamos cursado fisiología fuimos

“He tenido dos maestros en mi vida: Rómulo Gallegos y Augusto Pi Suñer. Cada uno y los dos a la vez, han sido para mí el símbolo de la plenitud humana en el ejercicio de luz, de bondad y de rectitud”

a oír sus clases y comprobar y disfrutar de la calidad y claridad de sus explicaciones.

Humberto García Arocha se había graduado de Doctor en Ciencias Médicas en 1936, siendo el mejor estudiante de su curso, y su tesis, “El bacilo de Koch en algunas leches de Caracas”, fue premiada. Su labor docente comenzó desde estudiante: dio clases de zoología y biología en el Colegio

Católico Venezolano desde 1934, de 1936 a 1943 en el Liceo Andrés Bello, y de 1943 a 1945 en el Liceo de Aplicación. Además fue profesor en el Instituto Pedagógico Nacional en biología, zoología y fisiología. Su labor docente en la Universidad Central de Venezuela se inició en la Facultad de Medicina como monitor de clínica médica en 1935; ya graduado, ganó el concurso de oposición para ejercer la jefatura de Trabajos Prácticos de Fisiología (1937-1943). Fue ascendiendo en el escalafón hasta llegar a Titular y jefe de la Cátedra de Fisiología; a eso se suma su docencia en las Facultades de Odontología y Veterinaria de la UCV.

La llegada del Dr. Augusto Pi Suñer, en 1939, a la UCV tuvo una enorme influencia en el desarrollo de las ciencias experimentales. Al año siguiente fundó el Instituto de Medicina Experimental. Humberto García Arocha escribió: “He tenido dos maestros en mi vida: Rómulo Gallegos y Augusto Pi Suñer. Cada uno y los dos a la vez, han sido para mí el símbolo de la plenitud humana en el ejercicio de

luz, de bondad y de rectitud. Los he tenido por delante a la hora de seguir huellas: de trazar rumbos. Del uno aprendí el camino de Venezuela, hecho de angustia y de penas, sí, pero que, en todo caso, no debe transitarse con los ademanes de quien sabe o trepa cuestras, sino como él lo ha hecho, en camino llano y abierto, sin temblores en el ánimo, con la frente alzada y sin vacilaciones en la marcha. Del otro maestro aprendí que la Ciencia la hace el hombre, pero que para hacerse hombre, el científico ha de colocar siempre al hombre en el centro de la Ciencia”.

El Dr. Pi Suñer encontró en el IME una serie de jóvenes deseosos de hacer investigación y docencia en bioquímica, fisiología, fisiopatología y farmacología. Para ayudar a formarlos consiguió una beca de la Fundación Rockefeller que fue utilizada sucesivamente por Humberto García Arocha, Marcel Granier, Francisco De Venanzi, Armando Soto Rivera y José Avelino Cartaya. Humberto García Arocha fue a la Universidad de Yale a hacer un postgrado en fisiología bajo la dirección del Profesor J. F. Fulton. A su regreso continuó sus labores de docencia e investigación.

Durante su exilio, Humberto García Arocha reinició su carrera académica de la Universidad de McGill en el Departamento de Fisiología, desde demostrador en 1951 hasta profesor Asociado. Al volver, en 1959, fue Jefe de la Catedra de Fisiología y Director del Instituto de Medicina Experimental hasta su jubilación en 1976. A su reincorporación Humberto García Arocha realizó un trabajo de renovación del Instituto, se acondicionó el auditorio, en los laboratorios de docencia e investigación se instalaron mesones y equipos apropiados, algunos aún hoy en uso. Su preocupación por la biblioteca fue de siempre y además, sembró muchos de los árboles y las plantas de trinitarias que rodean el IME.

Su preocupación social se expresó en múltiples artículos que publicó sobre problemas médicos y no médicos que afectan a la sociedad. Escribió mucho sobre la universidad, su papel, sus conflictos y sobre la investigación científica.

Paralelamente, Humberto García Arocha desarrolló su participación política en el país. A partir de 1936 militó por algún tiempo en el Partido Democrático Venezolano (PDV), en 1939 fue electo por la parroquia Altagracia como concejal del Ayuntamiento caraqueño; fue presidente del Concejo Municipal del Distrito Federal (1941), y en 1945 fue designado ministro de Educación. En mayo de 1946 presentó el proyecto del decreto 321, el cual, entre otras cosas, daba más importancia al trabajo durante el año escolar que a los exámenes finales y trataba de establecer una supervisión y orientación del ministerio sobre la educación privada donde, en algunos casos, trabajaban personas sin estar calificadas para la docencia. El rechazo al decreto fue grande y el gobierno suspendió su aplicación, por lo cual Humberto García Arocha renunció al cargo.

En 1971 se realizó en Caracas el X Congreso Latinoamericano de Ciencias Fisiológicas y I de la Asociación Panamericana de Bioquímica; siendo presidentes honorarios los Doctores García

Arocha y Marcel Roche. En 1973 tuvo participación importante en la creación del Post-grado en Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Medicina. Publicó 35 trabajos científicos, algunos en revistas venezolanas como Acta Científica, los Anales del Instituto de Medicina Experimental, y los Anales del Instituto Pedagógico; en revistas canadienses de la Sociedad de Fisiología, la de Fisiología y Bioquímica y el Review de Biología, y en otras publicaciones. Su preocupación social se expresó en múltiples artículos que publicó sobre problemas médicos y no médicos que afectan a la sociedad. Escribió mucho sobre la universidad, su papel, sus conflictos y sobre la investigación científica. Recibió la orden “Andrés Bello” en su primera clase, en 1962; la Orden “Augusto Pi Suñer” en primera clase, en 1970; y en 1988, el Premio Humboldt que otorga la Fundación Humboldt a educadores de destacada trayectoria.

Imagen: cortesía del sitio web <http://www.monografias.com/trabajos65/beltran-prieto-figueroa/beltran-prieto-figueroa3.shtml>

Biblioteca “Humberto García Arocha” del Instituto de Medicina Experimental



Lic. Alecia Freites de Acosta (2010)

ALECIA FREITES DE ACOSTA: SEMBLANZA Y RECONOCIMIENTO, BIOGRAFÍA DE LA CONSTANCIA

José M. Francisco ⁽¹⁾ y Consuelo Ramos De Francisco ⁽²⁾

⁽¹⁾Facultad de Medicina *chenofra@gmail.com*

⁽²⁾APIU/EBA/Fac. Humanidades y Educación. *lacony@hotmail.com*

Resumen

Semblanza y reconocimiento a la Lic. **Alecia Freites de Acosta (1929-)**. Incluido en el marco de la celebración del 75° aniversario de la creación del Instituto de Medicina Experimental (IME), de la Universidad Central de Venezuela (UCV), institución en la cual trabajó durante 54 años. Nacida en Calabozo, estado Guárico. Licenciado en *Biblioteconomía* (1962). Organizó innumerables bibliotecas médicas, en diversas instituciones públicas y privadas y en varios hospitales de Venezuela, así como en organismos internacionales de salud. Asesora y consultora de la Representación en Venezuela de la Oficina Sanitaria Panamericana (OPS/OMS). Fundadora (1974) y coordinadora del SINADIB (Sistema Nacional de Documentación e Información Biomédico Venezolano, Desarrolló un programa de información biomédica para Medicaturas Rurales y hospitales del interior del país. Miembro fundador del SINASBI (Sistema Nacional de Servicios de Bibliotecas e Información (1974-). Trabajó en el desarrollo de los programas de la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), creada por la OPS/OMS, en Sao Paulo Brasil. Docente de la Escuela de Bibliotecarias Médicas y en la Escuela de Bibliotecología de la Facultad de Humanidades y Educación de la UCV. Miembro fundador de ANABISAI (Asociación Nacional de Directores de Bibliotecas, Redes y Servicios de Información del sector Académico, Universitario y de Investigación) Se incluye parte de su vida profesional, publicaciones y reconocimientos.

Palabras Clave: Alecia Freites de Acosta; Mujeres bibliotecarias; Profesionales de la Bibliotecología, SINADIB (Sistema Nacional de Documentación e Información Biomédica-Venezuela; Instituto de Medicina Experimental (UCV); Biblioteca “Humberto García Arocha” Venezuela; Bibliotecología venezolana.

ALECIA FREITES OF ACOSTA: PROFILE AND RECOGNITION, BIOGRAPHY OF THE RECORD

Abstract

Biographical sketch and recognition to the Lic. Alecia Freites of Acosta (1929-), in the framework of the celebration of the 75th anniversary of the creation of the Institute of Experimental Medicine (IME), of the Central University of Venezuela (UCV), institution in which worked for 54 years. Born in Calabozo, Guárico State. Degree in library science (1962), she organized countless medical library in various public and private institutions in several hospitals in Venezuela and international health agencies. Advisor and consultant of the representation in Venezuela of the Office Health Pan American (PAHO / WHO). Founder and coordinator of the SINADIB (System national of documentation and information biomedical Venezuelan, 1974), developed a program of information biomedical to rural medical services and hospitals of the interior of the country, work performed from the SINADIB / IME / UCV, during more than 35 years. She is founding member of the SINASBI (Sistema Nacional de Servicios de...) ANABISAI (National Association of

Directors of libraries, networks and information services academic sector, University and research) includes part of his professional life, publications and awards.

Keywords: Alecía Freites Acosta; Women librarians; Professional of the library, SINADIB (System national of documentation and information biomedical- Venezuela: Institute of Medicine Experimental (UCV); Library “Humberto García Arocha” Venezuela; Venezuelan librarianship.

Los primeros años

Siempre es un reto tratar de resumir la trayectoria vital y profesional de una persona tan valiosa como Alecía, así la llamaremos en estas sencillas notas biográficas, para muchos la Sra. Acosta. La emoción, grande en este caso, y el tiempo siempre corto, atentan contra la fluidez de la exposición y es muy probable, que dejemos en el tintero, como se decía antes, muchos aspectos importantes.

Carmen Alecía Freites nació un 9 de febrero de 1929, en el lugar más central y equidistante del país, la histórica ciudad de Calabozo, para la época capital del Estado Guárico; gobernaba para ese entonces el dictador Juan Vicente Gómez.

Transcurrió su infancia en esa próspera y calurosa ciudad llanera, asistió al Colegio “Nuestra Señora del Rosario (Madres de la Presentación)” donde cursó su educación primaria y luego al Colegio Federal “Calabozo”, hoy Liceo “Humboldt”. Muy joven se trasladó a Caracas, donde culminó el bachillerato en el Instituto Atenas. Para ese entonces Alecía ya trabajaba en la administración pública como secretaria.

Un dato biográfico, que poca gente conoce, es la existencia de un vals titulado “Alecía”, escrito y dedicado a ella, en 1947, por la inspirada pluma del músico venezolano, maestro Adelo Alemán, pieza ejecutada con frecuencia, por la banda dirigida por el maestro Pedro Elías Gutiérrez (1870-1954), quien fue autor, entre muchas otras obras, de la Zarzuela Alma Llanera, cuyo joropo, adaptación del vals Marisela, es la obra musical venezolana más conocida en el mundo.

Desde muy joven, en Calabozo, conoció a Narciso Acosta, un muchacho muy estudioso, nativo de La Villa de San Luis de Cura, hoy “Villa de Cura”, la “puerta del llano”. El “flechazo” de aquellos años se consolidó en feliz matrimonio, en febrero de 1950, proyectado en un marco familiar de cuatro hijos Víctor Francisco, Francisco Elías, José Francisco y Alecía Eleonora Acosta Freites, así como siete nietos y tres bisnietos: Isabela, Víctor y Nelson.

El hogar de Alecía, ha sido también el de sus hermanos más jóvenes, cuando la necesidad de formarse los atrajo a la capital para dar así continuidad a los estudios. Allí hubo siempre amor, orientación, valores y apoyo, tan necesarios para quienes vienen a la capital en busca de progreso y profesión. Con el tiempo, ese hogar se transformó en la **casa materna de todos**: hijos, nietos, hermanos y amigos. Una casa cálida, donde la puerta está siempre abierta y la mesa alcanza para todos.

Trayectoria y elogio

Justo a mitad del siglo XX, en 1950, inicia Alecía un curso de Secretariado Comercial que duraría dos años; posteriormente, en 1957, ingresa en la Escuela de Bibliotecarias de Historias Médicas “Dr. Felipe González Cabrera”, de la cual egresa en 1959. Simultáneamente estudia Bachillerato, lo culmina, en el área de Humanidades, en 1962.

Conversar sobre la vida y trayectoria de Alecía nos lleva de inmediato a comentar su

pasión por el trabajo bibliográfico, bibliotecario o bibliotecológico como se dice hoy día, **“satisfacer a cada usuario”** siempre ha sido su mayor reto.

Es muy probable, que no haya, ni hubo en Venezuela, una persona que haya dedicado tanto esfuerzo, tanta pasión y tanto amor, a todo lo que se relaciona con el tesoro cultural y científico, que constituyen las bibliotecas, verdaderos templos del saber y muy especialmente a las bibliotecas biomédicas del país.

Inicia su trabajo en este campo hace más de cincuenta y tres años, organizando diversas bibliotecas médicas institucionales y particulares, las del Hospital de Emergencia de Salas y del Hospital Universitario de Caracas; División de Cardiología y División de Dermatología del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social; Instituto Nacional de Nutrición, Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”, Facultad de Veterinaria de la UCV (Maracay), la Biblioteca del Dr. Victorino Márquez Reverón, la Biblioteca del Leprocomio de Cabo Blanco, entre otras y en las compilaciones bibliográficas médicas junto al Dr. Ricardo Archila, y la bibliografía del profesorado de la UCV proyecto realizado junto con los profesores Celestino Bonfanti y Arabia Cova.

Ha sido asesora y consultora de la Representación en Venezuela de la Oficina Sanitaria Panamericana, donde obtuvo apoyo para emprender y desarrollar las bibliotecas biomédicas del país, lo que posteriormente conocimos como el SINADIB (Sistema Nacional de Documentación e Información Biomédica Venezolana (fundado en 1974), donde trabajó arduamente en el programa de información biomédica a las Medicaturas rurales y hospitales del interior del país, labor desempeñada desde el SINADIB/IME/UCV, actividades y trabajo que le ha llevado más de 35 años de arduo trabajo.

Ingresa en la Escuela de Biblioteconomía y Archivos en 1962, (hoy Bibliotecología, de la Facultad de Humanidades y Educación. Egresó como Licenciada en Biblioteconomía el 12 de agosto de 1966, junto con las colegas y compañeras de promoción Julieta Andueza y Mercedes Espín, así como, Dolores (Lola) Bonet de Sotillo como Licenciada en Archivos. Ese mismo día, se graduó su esposo, Narciso Acosta, como Geógrafo. Narciso fue además Topógrafo, Cartógrafo y Experto en Administración Pública, de larga y reconocida trayectoria profesional y docente.

Se puede afirmar que Alecia ha pasado más de las tres cuartas partes de su vida entre libros: organizándolos, catalogándolos, indizándolos, leyéndolos o discutiendo lo que se debe hacer con ellos, para mejorar la utilidad de la búsqueda de información, por parte de los usuarios, y entre sus pasiones encontramos el trabajo bibliohemerográfico y todo ello, ha estado ligado al Instituto de Medicina Experimental (IME) de la UCV.

Su labor en la Biblioteca del Instituto de Medicina Experimental “*José Gregorio Hernández*”, denominada posteriormente “*Humberto García Arocha*” (como un merecido reconocimiento a tan insigne profesor universitario, investigador y hombre público venezolano), se extiende desde 1956, cuando ingresó para Entrenamiento en servicio. En 1 de noviembre de 1958, fue designada Bibliotecaria Jefe (oficio firmado por el Dr. Francisco De Venanzi, función que desempeñó brillantemente durante 37 años, hasta diciembre de 1994, cuando fue merecidamente jubilada. Pero eso no es del todo cierto, Alecia ha seguido aquí, como alma y asesora de esta valiosa obra, y fue en el 2012 cuando se retira definitivamente de sus actividades.

Sus nexos con la Biblioteca Regional de Medicina de la OPS/OMS, con sede en Sao Paulo, Brasil comenzaron en 1971, cuando realizó, en ese prestigioso centro internacional, un



Dra. Sonia Hecker de Torres y Lic. Alecia Freites de Acosta (2010)

Curso de Post grado para Bibliotecarios Médicos de América Latina; luego, durante varias décadas, ha fortalecido los nexos de nuestras bibliotecas del área de la salud, especialmente a través de los esfuerzos para consolidar en Venezuela el Sistema Nacional de Documentación e Información Biomédica, (SINADIB), con el apoyo y la guía de la Biblioteca Regional de Medicina BIREME (OPS/OMS), de Sao Paulo-Brasil, para toda la América Latina y el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, (MSAS) quien participó activamente en el desarrollo del sistema.

Fue bibliotecaria de la Representación de la OPS/ OMS en Venezuela y en varias ocasiones, fue asesor temporal de dicho organismo internacional de salud. Innumerables cursos, talleres, convenciones, congresos y reuniones técnicas y asesorías dentro y fuera del país, lo que la ha transformado en una afortunada especie de delegada obligada y permanente, en ese tipo de reuniones. Así mismo, realizó varios cursos de actualización, pasantías y reuniones en la National Library of Medicine (NLM), en EE UU.

En 1996 fue reconocida por Bireme (Biblioteca Regional de Salud/Brasil) como **“Bibliotecaria Latinoamericana del Año”** en un cálido encuentro de profesionales de países latinoamericanos y del Caribe, igualmente el SINASBI (Venezuela) la reconoció como Bibliotecólogo del año por sus aportes al desarrollo de dicho sistema.

Actualmente, es la Representante del Centro Coordinador Nacional de Venezuela ante BIREME (Biblioteca Regional de Medicina) donde ha dictado varios cursos y ha participado en innumerables reuniones.

Participó activamente en el plan, desarrollo y funcionamiento de los mayores proyectos de BIREME, como el Sistema Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (una red cooperativa con más de 900 centros de información), la base de datos LILACS (que referencia la Literatura en Ciencias de la salud de AmericaLatina y el Caribe), el LILACS/CD-ROM (creado en 1987), que permitió la diseminación amplia de la literatura científica por primera vez en la región, posteriormente en línea •LILACS (Literatura latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y más recientemente, los proyectos SciELO - la Biblioteca Científica Electrónica en línea (creada en 1997), y la Biblioteca Virtual en Salud(BVS y BVS-V).

Desde hace muchos años se desempeña en las funciones de la Secretaría General en la Fundación Sistema Nacional de Documentación e Información Biomédica (FUNDASINADIB) y de ASEREME (Asociación Nacional de Editores de Revistas Biomédicas venezolanas, UCV, en la sede de Funda-Sinadib (IME).

Docencia

La docencia ha sido otra de sus vocaciones. Comenzó en 1960, en la Escuela de Bibliotecarias de Historias Médicas “Dr. Felipe González Cabrera” dirigida por “Toñita” Rodríguez Hurtado, donde enseñaba Biblioteconomía. Igual asignatura dictó en el Curso de Bibliotecarias de Historia Médicas del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS) en 1965-1967, en la Escuela de Enfermeras “Florence Nightingale” en 1966 y en el Curso para Directoras de Escuelas de Enfermería en el mismo año.

En el lapso 1966-1971, fue profesora en la Facultad de Humanidades, Escuela de Bibliotecología en las asignaturas “Prácticas de Biblioteconomía II” y “Publicaciones periódicas”, donde dejó discípulos entrenados en los procesos hemerográficos y en la práctica bibliotecológica. Sin embargo, su función docente ha trascendido las aulas y la ha ejercido en su trabajo diario y de manera permanente al formar médicos y profesionales de la salud en la búsqueda bibliográfica (una de las primeras experiencias en la formación de usuarios en el país) y en el mejor uso y acceso de la literatura científica, pudiéndose decir que fue una gran pionera en la formación de usuarios en nuestro país, dictó cursos y talleres a estudiantes y médicos de la Facultad de Medicina, así como a sociedades científicas y asesoró innumerables títulos de revistas médicas en sus procesos editoriales y fue cofundadora de ASEREME (Asociación de Editores de Revistas Biomédicas del país) 1978, junto con los doctores Virgilio Bosch, Vicente Lecuna, Silvia Ryder, Luis Eduardo Sanabria, Rafael Ángel Martínez, Tulio Arends y Luis Fuentes Guerra, Herbert Stegemann, entre otros. La Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME) se constituyó el 25/05/1978 en el Auditorio del Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela dando cumplimiento al mandato del Primer Encuentro de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas que se realizó en la Casa del Periodista (Naiguatá) los días 1 y 2 de abril del mismo año. Alecia participó activamente en todo este trabajo para consolidar las revistas científicas-médicas venezolanas y apoyar a sus editores.

Sin duda fue una de las pioneras en su tipo en nuestro continente.

Viajes, Congresos y otros eventos científicos

Alecia ha viajado frecuentemente, en búsqueda de nuevos conocimientos y estrategias y también para llevar su valiosa experiencia fuera de Caracas o del país. Enumerar ciudades y países, sería una lista muy larga para la brevedad de esta oportunidad.

Laboriosidad, tenacidad, compromiso, honestidad, impregnados de pasión y cariño, por lo que se hace y con quienes se hace el trabajo, son los conceptos que uno evoca cuando piensa en Alecia y en su dilatada y fructífera labor, verdadero ejemplo de virtud profesional y personal.

Ha representado al país con la más alta calificación en distintos eventos. Asesora nacional e internacional, institucional o personal, se puede sentir muy orgullosa, de haber servido y continuar haciéndolo con el mismo ahínco de sus años mozos. Posteriormente estimulados por la reunión de Puebla (“CRICS 6”, 2003), el equipo de ASEREME concibió y realizó el ambicioso proyecto del Primer Congreso Venezolano de Información en Ciencias de la Salud -INFORCIENCIA 2004-. El apoyo recibido del Decano y las Autoridades de la Facultad de Farmacia de la UCV fue fundamental, en el logro de esta reunión; el Segundo Congreso Venezolano de Información en Ciencias de la Salud se realizó en 2007 (INFORCIENCIA 2007)-.

Reconocimientos

Muchos son los reconocimientos que ha recibido: Placas, Diplomas, cartas, que resumen una vida al servicio de las bibliotecas médicas. Citaremos solo algunas: Bibliotecólogo del Año en 1984; Orden Francisco de Miranda en su Primera Clase otorgada por el CONICIT, en 1991; Reconocimiento de la Biblioteca Regional de Medicina de la OPS/ OMS en Sao Paulo, Brasil (BIREME), en 1992, por su labor en la Red Biomédica Venezolana; Reconocimiento del SINADIB en 1995, por su labor en pro del pueblo y acceso a la información a los profesionales del sector salud en el país; *“Buen ciudadano calabocño e hija ilustre”* en 1995. Fue reconocida, en 1996, por Bireme (Brasil) como **“Bibliotecaria Latinoamericana del Año”** Condecoración Orden al Mérito en el Trabajo en abril de 1997. Es Miembro honorario de la Asociación Venezolana de Revistas Biomédicas (ASEREME) desde 1984, Miembro Honorario de la APIU /UCV(Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria, 2012) y es integrante del Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas desde el año 2000 hasta la presente fecha.

Alecia es epónima de la Biblioteca del Hospital “José Gregorio Hernández”, conocido como Hospital de Magallanes, Parroquia Sucre, Caracas y de la Biblioteca del Centro de Salud de El Tocuyo, estado Lara.

En 2004: Homenaje y reconocimiento a su labor, por la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), InforCiencia 2004. Reconocimiento a su trayectoria Profesional en el Primer Congreso Venezolano de Información en Ciencias de la Salud (Facultad de Farmacia, UCV), Caracas, 2005.

Reconocimiento de APIU, IVIC, EBA, APUFAT, IME, 2010; (Aniversario 70° del IME); Miembro Honorario de la APIU/UCV 2010. Reconocimiento y presentación de sus rasgos biográficos, en el marco de la Reunión de la Asociación Nacional de Directores de Bibliotecas, Redes y Servicios de Información del sector Académico, Universitario y de Investigación, ANABISAI, 2012, Universidad Metropolitana de Caracas.

Publicaciones

Además del infinito número de Informes técnicos, ponencias en congresos y reuniones profesionales, Memorias, Proyectos realizados en forma individual o en grupos de trabajo, Alecia tiene un importante número de publicaciones, disponibles, la primera de ellas escrita en 1965. Trabajó en varios volúmenes con el Dr. Ricardo Archila en la Bibliografía Médica Venezolana, entre otras importantes experiencias. Es oportuno señalar, que uno de sus mayores aportes al IME, es la exhaustiva bibliografía sobre el Dr. Augusto Pi Suñer (1970), presentada en el marco de las II Jornadas Científicas “Augusto Pi Suñer”, en la conmemoración del XXX aniversario de la fundación del IME (documento mimeografiado), de 45 páginas, el cual recoge la vida, investigaciones, premios y condecoraciones, reconocimientos y la literatura escrita por el insigne investigador.

A manera de síntesis

La lectura de su currículo vitae deja el grato sabor de la biografía de un ser humano que ha sido y es una capacitadora-capacitándose, en forma permanente y tenaz en el área de la bibliotecología desde 1957 hasta nuestros días. Son 54 años de trabajo ininterrumpido, *“el 80 % de la vida del IME”*.

Son muchos años de esfuerzo para mejorar el acceso a la información, a los documentos, para dar, a profesionales, investigadores y estudiantes de la salud y de la bibliotecología, el mejor y más actualizado conocimiento humano y técnico disponible.

Este justo homenaje-sorpresa, en ASEREME, InforCiencia APIU/UCV, ANABISAI, la Escuela de la Escuela de Bibliotecología y Archivología (EBA/FHE/UCV); el IME y la

Biblioteca “Humberto García Arocha”, había sido clandestino hasta hoy. Es un inmenso placer para todos los presentes, muchos de nosotros amigos, colegas y familiares, pero todos, somos testigos de primera fila, de la valiosa trayectoria de Alecia. Este humilde reconocimiento, muy sincero y sentido, es un breve alto en el camino, con el fin de decirte cuánto te queremos y admiramos y pedirte que sigas siempre aquí y así, para beneficio de la institución, de la Universidad, de los profesionales de la salud y para la satisfacción y ejemplo de todos.

Gracias Alecia, gracias también a Narciso quien siempre te apoyó y respaldó, en su quehacer profesional; igualmente a su familia, quienes nos han permitido disfrutar de tu labor, de tus enseñanzas y de su grata compañía.

Referencias

- FREITES DE ACOSTA, *Carmen Alecia* (2004) (Currículo Vital) Mimeografiado. 95 p.
- FREITES DE ACOSTA, ALECIA (1968) *Ricardo Archila*. Caracas, UCV, Serie bibliográfica N° 7.
- FREITES DE ACOSTA, A. *Bibliografía de ciencia y tecnología del profesorado de la UCV. (1968) Proyecto CDCH, N° CH 4*. Caracas: Universidad Central de Venezuela, Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, 1974
- ARCHILA, RICARDO Y FREITES DE ACOSTA, ALECIA. *Bibliografía Médica Venezolana*. Caracas, MSAS, 1968.
- FREITES DE ACOSTA, ALECIA. *Augusto Pi Suñer: bibliografía*. Caracas: Universidad Central de Venezuela, Instituto de Medicina Experimental, 1970. 45 p. (Multigrafiado)
- RAMOS DE FRANCISCO [1]2013. *70 Aniversario del Instituto de Medicina Experimental/ UCV (1940-2010)*. (Editorial) “XIX Jornadas de Investigación “Dr. Francisco De Venanzi”, desarrolladas entre los días 22 y 26 de noviembre de 2013. Boletín de Postgrado, 16(1) 2013. Disponible en <http://postgradoenmedicina.blogspot.com/2010/12/70-aniversario-del-instituto-de.html>
- GARCÍA, RICHARD (2010) - *Rinden homenaje y reconocimiento a la Lic. Bibliotecóloga Alecia Freites de Acosta. Coordinadora fundadora de la Red de Información Biomédica (Sinadib)*. Editorial, Sinadib. Boletín electrónico Informativo, 4(2) 2010, Jul – Dic. Disponible en: http://boletinsinadib.blogspot.com/2011_05_01_archive.html 2010 v4 n1 Ene – Jun.
- BOSCH, V. Y FREITES DE ACOSTA, A. (2010) *El Sinadib rinde homenaje y despedida al Director de Bireme. Dr. Abel Packer* (editorial) Boletín del SINADIB (Sistema Nacional de Documentación e Información Biomédica) 2010(4):1, 31 de maio de 2010 “<http://blog.gestao-abelpacker.bvsalud.org/comment-page-10/#comments>. Disponible en: http://boletinsinadib.blogspot.com/2011_05_01_archive.html

Nota

(*) Parte de este material fue leído en los homenajes que se le hicieron a la Lic. Alecia de Acosta en Inforciencia/ASEREME, 8-10-2004 (Facultad de Farmacia/UCV), en la Asociación Nacional de Directores de Bibliotecas, Redes y Servicios de Información del sector Académico, Universitario y de Investigación, (ANABISAI); Universidad Metropolitana (2012), en la conmemoración de los 70 Aniversarios del IME/UCV en las XIX Jornadas de Investigación “Dr. Francisco De Venanzi” (22 y 23 -11-2010).



REPOSITORIO INSTITUCIONAL SABER UCV: VENTANA AL CONOCIMIENTO

MAURICIO SÁEZ¹ y LEVI GALINDO²

¹Universidad Central de Venezuela. CDCH. maurosaezt@gmail.com

²Universidad Central de Venezuela. CDCH. levigalindo@gmail.com

Resumen

El Repositorio Institucional Saber UCV nace con los objetivos de dar visibilidad a la producción intelectual de nuestros profesores/investigadores y resguardar la misma bajo los principios mundiales de Open Access -acceso abierto- al conocimiento, convirtiéndose así en una valiosa herramienta dinámica de información científica, tanto para nuestra comunidad universitaria como para el público en general nacional e internacional, en donde se puede consultar sin restricciones siete comunidades -Investigación, Tesis, Talento UCV, Gestión, Coordinaciones de Investigación, Docencia y Revistas- con información académica generada en nuestra Alma Mater. Saber UCV funciona bajo la modalidad de autoarchivo, es decir, cada usuario registrado y debidamente autorizado tiene la facultad de cargar su información en el repositorio, lo que le genera beneficios como fiabilidad del contenido que se está generando e inmediatez en su publicación en un espacio institucional. En el 2016, Saber UCV es un repositorio que ofrece un sinnúmero de resultados de la labor de investigación que, desde sus facultades, escuelas, postgrados e institutos de investigación, realizan los profesores de la UCV, y que permitirá en un futuro cercano realizar gestión de conocimiento y será una fuente para la ejecución de investigaciones relacionadas con la productividad intelectual y académica de la Universidad Central de Venezuela.

Palabras Clave: Saber UCV, Repositorio Institucional, Repositorio Acceso Directo, Investigación, Producción Académica, Venezuela.

INSTITUTIONAL REPOSITORY SABER UCV: WINDOW TO KNOWLEDGE

Abstract

The Institutional Repository Saber UCV born with the objectives to give visibility to the intellectual production of our teachers / researchers and protect it under the global principles of Open Access to knowledge, becoming a dynamic tool valuable scientific information, for our university community, national and international general public, which is available without restrictions seven communities -Research, Thesis, UCV Talent Management, Coordination of Research, Teaching and magazines with academic information generated in our Alma Mater. Saber UCV operates under the self-archiving, each registered user and authorized staff has the ability to upload your information in the repository, which generates benefits and reliability of content being generated and immediacy in publication in a space institutional. In 2016, Saber UCV is a repository that offers countless results of research work from their faculties, schools, postgraduate and research institutes, the professors at the UCV, and will allow in the near future make management knowledge and will be a source for the execution of research related to intellectual and academic productivity of the Central University of Venezuela.

Keywords: Saber UCV; Institutional Repository; Open Access; Research; Academic information; Intellectual production.

Introducción

El Repositorio Institucional Saber UCV -saber.ucv.ve- nace con los objetivos de dar visibilidad a la producción intelectual de nuestros profesores/investigadores y resguardar la misma bajo los principios mundiales de Open Access -acceso abierto- al conocimiento. Desde su puesta en línea en el año 2011, Saber UCV se ha convertido en una valiosa herramienta de publicación e investigación, tanto para nuestra comunidad universitaria como para el público en general nacional e internacional, en donde se puede consultar sin restricciones siete comunidades -Investigación, Tesis, Talento UCV, Gestión, Coordinaciones de Investigación, Docencia y Revistas- con información académica generada en nuestra Alma Mater.

Historia de los inicios de SABER UCV

Varias reuniones entre el Prof. Luis Núñez, profesor-investigador de la Universidad de Los Andes (ULA) y fundador del primer repositorio institucional universitario Saber ULA, ubicada en el Parque Tecnológico de Mérida, y nuestro Gerente del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH), el Prof. Félix J. Tapia entre los años 2009 y 2011, fueron el punto de partida para crear el repositorio institucional de la Universidad Central de Venezuela (UCV): Saber UCV. Al inicio de este proyecto de gran envergadura contamos con la participación de la Soc. María Alejandra Abrams, quien poseía una amplia experiencia en el ámbito de la investigación científica universitaria.

El 18/01/2010 el Directorio del CDCH dio los primeros pasos para la creación de la Oficina de Ciencia, Tecnología e Innovación, actualmente Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación-DCTI (aprobación que se formalizó en la sesión del Consejo Pleno de fecha 20/04/2010), bajo la coordinación de la Soc. Abrams, quien se encargó de dar a conocer el proyecto y tuvo la habilidad de gestar un equipo de trabajo ad-honorem con personas provenientes de varias dependencias de la UCV que recibieron su adiestramiento en el CDCH y en el Parque Tecnológico de Mérida.

Actualmente se han integrado nuevos profesionales al equipo de Saber UCV, quienes continúan la labor de sus predecesores, compartiendo talleres de carga y gestión de contenidos, así como reforzando la presencia del repositorio en distintos ámbitos de la vida académica.

¿Cómo funciona SABER UCV?

Saber UCV funciona bajo la modalidad de autoarchivo, es decir, cada usuario registrado y debidamente autorizado tiene la facultad de cargar su información en el repositorio, lo que le genera beneficios como fiabilidad del contenido que se está generando e inmediatez en su publicación en un espacio institucional.

Comunidades que conforman SABER

- Investigación: comunidad que aloja la producción intelectual UCV al de los profesores e investigadores de la UCV, lo que permite al usuario conocer las interrelaciones subyacentes entre todas las áreas del conocimiento humano.
- Tesis: espacio donde se da visibilidad a texto completo a los trabajos de grado de los distintos niveles académicos y a las tesis doctorales.
- Talento UCV: comunidad creada para que los profesores, investigadores y personal administrativo asociado a investigaciones, publiquen sus currícula vitae en formato PDF sin incluir dirección ni teléfonos personales.
- Gestión: comunidad que permite registrar la información institucional de la UCV por medio de cinco colecciones: Anuarios, Informes, Memorias, Minutas, Actas y Convenios y Reglamentos.
- Coordinaciones de Investigación: comunidad creada para que los Institutos, Centros y

Unidades de Investigación publiquen y visibilicen sus productos.

- Docencia: espacio que permite a los profesores colocar sus guías de estudio en formato PDF y presentaciones en otros formatos, para facilitar al alumnado los documentos requeridos en sus cátedras.
- Revistas: comunidad creada para alojar revistas académicas, los editores son los encargados de administrar su publicación periódica, a través del software Open Journal Systems. En la actualidad contamos con 55 revistas electrónicas de la UCV y de otras instituciones, que han optado por esta vía como opción de publicación. Esto producto de los altos costos que implica la impresión.

¿Qué beneficios nos ofrece SABER UCV?

- Permite a la UCV elevar la visibilidad de sus investigaciones al ofrecer acceso abierto a las obras de los miembros de su comunidad, ya que los documentos que están disponibles bajo esta modalidad son más consultados y citados.
- Favorece la preservación de las investigaciones producidas.
- Punto único de acceso al conocimiento generado por la comunidad ucevista y con dominio institucional.
- Facilita realizar estudios de producción científica e impacto de la investigación.
- Disminuye las posibilidades de plagio de los textos allí resguardados.
- Formar parte del movimiento mundial que apoya y promociona el libre acceso al conocimiento.
- Contribuye a preservar el medio ambiente al disminuir el número de impresos.

Saber UCV es visitado desde más de 100 países según estadísticas ofrecidas por Google Analytics, siendo los 10 principales visitantes: Venezuela, Perú, México, Colombia, Estados Unidos, España, Ecuador, Argentina, Chile y Bolivia.

Contamos con presencia en redes sociales tales como: Twitter, Facebook, Instagram y Pinterest, a través de las cuales compartimos el contenido del repositorio y hemos podido llegar a un mayor número de público.

Conclusión

En el 2016, Saber UCV es un repositorio que ofrece un sinnúmero de resultados de la labor de investigación que, desde sus facultades, escuelas, postgrados e institutos de investigación, realizan los profesores de la UCV. Es una herramienta dinámica de información que en un futuro cercano permitirá realizar gestión de conocimiento y será una fuente para la ejecución de investigaciones relacionadas con la productividad intelectual y académica de la Universidad Central de Venezuela.

Referencias

- CRUZ, J. J., (2013). "Saber UCV, Acceso libre a la producción intelectual". Revista #VirtualDTIC 2(1): 20-21.
- DÁVILA, J. A., NÚÑEZ, L. A., BEATRIZ, S., SILVA, J.G. Y TORRÉNS, R., (2006). "www.saber.ula.ve: Un ejemplo de repositorio institucional universitario". Interciencia 31(1): 029.



LA ASOCIACIÓN PARA EL PROGRESO DE LA INVESTIGACIÓN UNIVERSITARIA (APIU)/UCV) Y SUS VÍNCULOS CON EL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL (IME/UCV)

Consuelo Ramos De Francisco ¹

¹Presidenta de la Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria APIU/UCV

lacony@hotmail.com

Resumen

Se describe, brevemente las actividades de la Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria (APIU/UCV), su participación y vínculos con las actividades de investigación realizadas por el Instituto de Medicina Experimental (IME) en el marco de los 75 años de su fundación.

Palabras Clave: Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria (APIU/UCV). Investigación universitaria, 75 aniversario del IME. Biografías de Investigadores de la UCV.

Abstract

Describes briefly the mission, creation and activities of the Association for the progress of the research University (APIU/UCV) and their participation and linkages in research activities carried out by the Institute of Experimental Medicine (IME) within the framework of the 75th anniversary of the Institute founded.

Palabras Clave: Association for the Advancement of University Research (APIU/UCV). University research, 75 anniversaries of the EMI. Biographies of researchers of the UCV.

Introducción

En el marco del 75° aniversario de la fundación del Instituto de Medicina Experimental (IME), se crea el espacio para desarrollar y dejar sentir la voz, de todas las instituciones que viven, trabajan y participan en el quehacer de la investigación de este importante instituto de investigación (IME), de nuestra magna casa de estudios.

La Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria (APIU) fue fundada por el Dr. Francisco De Venanzi, el 30 de mayo de 1978, con el fin de contribuir a incentivar, motivar, promover y auspiciar la actividad de investigación, así como, denunciar las limitaciones y dificultades que inciden desfavorablemente en esta actividad. La sede de la APIU ocupa un pequeño, pero digno espacio en la planta baja del IME, al lado del auditorio “Augusto Pi Suñer”.

Su fundación: En 1978, ciento cincuenta (150) investigadores convocados por el Dr. Francisco De Venanzi, reunidos en Asamblea en la Sala “E” (hoy Sala “Francisco de Miranda”/ Biblioteca Central, UCV) constituyeron la APIU (Ver Acta constitutiva). Su primer Consejo Directivo estuvo conformado por los profesores: Francisco De Venanzi, como Presidente,

J. A. Silva Michelena (Vicepresidente), Gustavo Rivas Mijares (Secretario de actas), José Luis Ávila Bello (Secretario de correspondencia) y Carmelo Chillida (Tesorero). Su objetivo fundamental ha sido, desde entonces, propiciar el desarrollo de la investigación en la Universidad Central de Venezuela y trabajar en función de mejorar el nivel académico y la calidad de la investigación.

APIU quedó establecida como una organización civil, sin fines de lucro, que agrupa a los miembros del personal docente y de investigación, egresados, técnicos y estudiantes, para impulsar la labor científica de la UCV y alcanzar los más altos niveles académicos y de productividad científica, publicaciones de calidad y promoción de los cambios, la innovación y defensa del más alto nivel científico. En tal sentido, la APIU busca el reconocimiento de la investigación, que debe ser libre y crítica, dentro del espíritu de plena libertad académica, así como el logro del bienestar de los investigadores, excelentes condiciones de los laboratorios y unidades de investigación y el mejor y más expedito acceso a la información de calidad (infraestructura requerida y acceso a bases de datos internacionales), previendo la conformación de equipos multidisciplinarios, presupuestos justos y la planificación concertada, teniendo como objetivos alcanzar la formación de los investigadores noveles, en todas las áreas y la elevación de nuestra cultura.

Desde 1982, el Dr. De Venanzi, fue designado Presidente Honorario de esta corporación y hoy continúa siéndolo, sentimental y espiritualmente. Gran parte de la vida de la APIU fue recogida por la Dra. Tosca Hernández en el libro: “Francisco De Venanzi y la APIU”, publicado por el Fondo Editorial de Acta Científica Venezolana, cuando la APIU estaba presidida por el Dr. Nicolás Bianco (1985-1986). En estos 38 años de existencia la APIU ha sido gerenciada por 23 Consejos directivos y se han entregado 26 ediciones del Premio “Francisco De Venanzi”, (nuestro máximo galardón).

Actividades de la APIU

La APIU promueve dos importantes premios: el “Premio Francisco De Venanzi” a la trayectoria del Investigador Universitario” con el auspicio del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH/UCV) y ASOVAC, el “Premio Geociencias-APIU-Fundación-UCV”, creado en 1995; este último, financiado y promovido, en sus inicios, por MARAVEN, posteriormente el premio fue asumido por CIEP-PDVSA, luego por PETROBRAS (PetroBrasil) y, a partir del 2009, por la Fundación UCV la cual asumió el respaldo financiero del premio bajo el auspicio de la APIU. En los últimos años hemos entregado 7 ediciones (2008 al 2014), bajo la denominación de Premio Geociencias-APIU-Fundación UCV; el cual premia en tres categorías la mejor tesis de Pregrado, y las tesis de postgrado: (especialización, maestría y doctorado), así como al mejor trabajo de investigación profesoral.

En 2011, se creó y entregó por primera vez el “Reconocimiento de Honor al Mérito Francisco De Venanzi”, dirigido a la trayectoria, como investigadores, a profesores de larga y densa trayectoria investigativa, que han dado a nuestra ilustre universidad y al país, su vida con gran dedicación. Este reconocimiento fue creado bajo la directiva 2009-2011, presidida por los profesores Dr. Fernando González (Presidente) y Consuelo Ramos De Francisco (Vicepresidente), con el fin de reconocer a investigadores de larga y reconocida trayectoria que no hayan sido postulados al premio “Francisco De Venanzi”. Del IME han recibido este premio los doctores Virgilio Bosch, Ítala Lippo de Becemberg y Sonia Hecker de Torres.

En 2015, se entregó la segunda edición de este reconocimiento de honor al mérito institucional en las áreas correspondiente al Premio De Venanzi (Salud y Humanidades). Cuatro importantes organizaciones han recibido esta distinción: Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia (AsoVAC), el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH/UCV), y en 2014 el Instituto de Desarrollo Experimental de la Construcción de la Facultad de Arquitectura y Urbanismo (IDEC-FAU), en su 40º aniversario y al Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández” de la Facultad de Medicina (IME-FM) en el marco de sus 75 años de actividad.

La APIU ha participado en las Jornadas de Investigación del IME a través de actividades previstas en su programación: en ellas, ha presentado conferencias, talleres y ha participado en importantes foros. Hemos realizado además los siguientes seminarios-talleres: “Escribir y publicar artículos científicos”, “La Revista Científica y la Investigación”, “El derecho de autor en entornos virtuales”, “Fraude científico en las publicaciones” y “Uso y manejo de las bases de datos científicas en ciencias de la salud”. Además, participamos activamente, junto con la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina y el IME, en el ciclo de conferencias: “NUESTROS INVESTIGADORES” (Biografías de Médicos, Investigadores y Docentes de las Ciencias Médicas) organizadas por las profesoras Candelaria Alfonso y María Isabel Giacopini de Zambrano. A continuación, citamos las conferencias dictadas en el lapso 2008-2009:

26/06/2008 “Dr. José Gregorio Hernández”: Fundador del Instituto de Medicina Experimental
Conferencista: Dr. Miguel Yáber

06/11/2008 “Dr. Félix Pifano C., Un Maestro de Excepción” - Instituto de Medicina Tropical.
Conferencista: Dr. Rafael Muci Mendoza

06/05/2009 “Vida y Obra del Maestro Dr. José Izquierdo” - Instituto Anatómico.
Conferencista: Dr. Francisco Plaza Rivas

21/07/2009 “Vida y Obra del Maestro Dr. José Antonio O’Daly” - Fundador Instituto Anatomopatológico. Conferencista: Dra. Claudia Blandeiner de Suárez

26/11/2009 “Dr. Luis Razetti” - Conferencia en las Jornadas del IME
Conferencista: Yon Aizpurúa

El IME en nuestra revista Tribuna del Investigador: Se dedicó el vol. 15 N° 1-2, de 2014, al ilustre médico e investigador venezolano “Dr. José Gregorio Hernández”, con motivo de cumplirse 150 años de su nacimiento; en tal sentido, el IME desarrolló un denso programa para conmemorar este natalicio, una serie de actividades, en las cuales, la Prof. María Isabel Giacopini de Zambrano, coordinó y dictó una serie de conferencias y publicó en nuestra revista importantes artículos alusivos al maestro Hernández. Recordemos que el IME lleva el nombre del ilustre médico venezolano, profesor de nuestra Facultad Médica. La Dra. Sonia Hecker de Torres, tuvo a su cargo el editorial de dichos números, donde relata que, en 1947, a través de una consulta al Consejo de Facultad de Medicina y, a partir de una propuesta estudiantil, el IME lleva el nombre del Dr. José Gregorio Hernández. El IME se inauguró el 28 de junio de 1940, su primer director fue el Dr. Augusto Pi Suñer (Pi I. Sunyer, en Catalán). El número de Tribuna del Investigador que hoy presentamos, está dedicado al 75º aniversario de este prestigioso instituto de investigación de la UCV (VOL. 17 N° 1-); se incluye en este número, el discurso inaugural del Dr. Pi Suñer (su primer director) con motivo de la inauguración del IME; con lo cual, la APIU, reconoce y desea dar constancia y visibilidad, a la valiosa labor de investigación y docencia impartida en estos 75 años de vida institucional.

Referencias

APIU/UCV (1998). *Taller sobre Políticas y Organización de la Investigación en la Universidad Central de Venezuela*. Caracas, 12.14 marzo, 1998. 392 p.

ENTREGA de los premios “Francisco De Venanzi” y Geociencias-APIU-Fundación UCV, 2011. En: *Tribuna del Investigador* (APIU/UCV) 2011, 12(2):8-11.

HERNÁNDEZ. Tosca (comp) 1988. *Francisco De Venanzi y la APIU*. Caracas, Fondo editorial Acta científica Venezolana. 135 p.

RAMOS DE FRANCISCO, CONSUELO (2011) *Palabras en la entrega del premio Francisco De Venanzi y Geociencias-Apiu. Fundación UCV*. *Tribuna del Investigador*, 2011, 12(1-2):8-11.



Instituto de Medicina Experimental y el Programa de Estímulo al Estudiante Investigador

PROGRAMA DE ESTIMULO AL ESTUDIANTE INVESTIGADOR

ISAAC BLANCA¹, DOLORES MORENO², MARÍA ISABEL GIACOPINI DE Z.²

¹ Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Isaac.blanca@gmail.com

² Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Instituto de Medicina Experimental. moreno.d1@gmail.com, giacopim@gmail.com

Resumen

El Programa de Estimulo al Estudiante Investigador (PEEI), de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, nace de la necesidad de incorporar a los estudiantes a las actividades de investigación, el objetivo del programa es desarrollar la competencia académica de los estudiantes del pregrado en las actividades de investigación básica y/o aplicada en el área de la salud. Desde el año 2006 al 2015 han ingresado al programa 204 estudiantes, 51 estudiantes han merecido la distinción de Grado Académico con Honores y 43 han egresado con credenciales de Estudiante Asistente Investigador.

Palabras Clave: programa, estudiante, investigación, medicina, PEEI.

Abstract

The stimulus program Student Researcher of the Faculty of Medicine of the Central University of Venezuela stems from the need to incorporate students to research activities; the objective of the program is to develop academic proficiency of students in undergraduate activities Basic research and/or applied in the area of health. From 2006 to 2015 they have entered the program 204 students, 51 students have earned distinction Academic honors degree and 43 have graduated with credentials Student Research Assistant.

Palabras Clave: program, student, researcher, medicine.

Por mucho tiempo los estudiantes de la Facultad de Medicina se incorporaban al trabajo de proyectos de investigación de profesores de la facultad, sin una base académica de soporte; por el impulso de la simple motivación del estudiante o por la búsqueda por parte del profesor de estudiantes que pudiesen realizar labores sencillas de investigación que le enseñaran en primer lugar lo que hace un investigador, como lo hace, hasta finalmente entender el objetivo del proyecto de investigación y la aplicación del método científico con rigor metodológico. De esa iniciativa, salieron profesores de la facultad e investigadores que hoy día se destacan nacional e internacionalmente. En vista de este vacío orgánico e institucional, la Coordinación de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela con la opinión favorable de varios investigadores, creó el Programa de Estimulo al Estudiante Investigador (PEEI), la primera propuesta fue elaborada por el Dr. Marcelo Alfonzo, la cual ha sido objeto de perfeccionamiento en la Coordinación de Investigación para incorporar la mayor cantidad de estudiantes en este interesante programa. Esta propuesta fue aprobada por el Consejo de la Facultad de Medicina el 20-01-2004.

Los objetivos del programa son propiciar la incorporación de los estudiantes de las escuelas de la Facultad de Medicina a las actividades de investigación básica y/o aplicada en el área

de la salud, así como, desarrollar las habilidades y destrezas intelectuales que le permitan adaptarse al mundo cambiante y competitivo en el cual están inmersos.

En muchas universidades de Europa, Estados Unidos y Canadá existen programas parecidos al nuestro. Sin embargo, el PEEI considera aspectos de ingreso, mantenimiento y egreso del programa que son originales.

Requisitos para el ingreso al Programa de Estímulo al Estudiante Investigador de la Facultad de Medicina UCV

- Haber cursado y aprobado el primer año o los primeros semestres de la carrera respectiva.
- Poseer un índice de eficiencia no menor de 0,9.
- No encontrarse en situación de segunda repitencia de ninguna materia.
- No estar incurso en causales de expulsión ni de apertura de expediente.

Recaudos requeridos

Carta del Estudiante solicitando el ingreso al programa, copia de la(s) carta(s) aprobatoria(s) del o los financiamientos de los proyectos de investigación a cargo del profesor tutor, kardex de notas, carta de aceptación del Tutor y resumen curricular del Tutor.

Deberes y derechos del Estudiante Investigador

El estudiante debe trabajar diez horas semanales, para lo cual puede emplear sus horas libres en días laborales o feriados y con la flexibilidad suficiente para permitir al estudiante la asistencia a exámenes, y pasantías obligatorias. El nombre del Estudiante-Investigador, como reconocimiento a su trabajo y constancia, debe aparecer en los resúmenes enviados a eventos científicos y en las publicaciones enviadas a revistas científicas.

La credencial obtenida por el estudiante investigador equivale, para efectos de concurso, a la del estudiante preparador y será credencial de mérito para el ingreso como personal docente y en cursos de postgrado de la Facultad de Medicina.

Opciones académicas para el PEEI

El estudiante investigador debe enviar un resumen de las actividades realizadas durante cada año de trabajo concluido donde destaque las metas alcanzadas de acuerdo con el plan inicial propuesto, con la opinión favorable del tutor. El informe anual de actividades es evaluado por la comisión para obtener el aval de Estudiante-Asistente de Investigación, durante el período correspondiente; esta es la salida más común del programa. Si el Estudiante Asistente de Investigación lo desea, puede optar por la opción más exigente del programa, la cual consiste en la elaboración y presentación de un informe acerca del tema de investigación que ha trabajado y su defensa exitosa ante un jurado de tres profesores de la Facultad de Medicina, lo que le permite optar en el Acto académico de Imposición de Medallas en la Facultad de Medicina, a la distinción de Grado Académico con Honores.

La distinción de Grado Académico con Honores reconoce la actividad de investigación del estudiante en pregrado, que culmina sus estudios con la realización y presentación de un trabajo de un trabajo de investigación.

Requisitos para los tutores del PEEI

Debe tener una categoría académica de Profesor Asistente o mayor, poseer un proyecto de investigación con financiamiento de alguna institución pública o privada, posibilidad de

asignar al estudiante un objetivo del proyecto para su desarrollo. En caso de aceptar más de un estudiante, cada estudiante debe desarrollar su propio objetivo. Este no podrá ser el mismo para dos o más estudiantes.

Deberes de los tutores

Orientar al estudiante en el diseño y la realización del Proyecto de Investigación. Garantizar al estudiante que en todo trabajo científico en el cual participe, se le dará el debido reconocimiento. Presentar ante la Coordinación de Investigación el informe de cada estudiante bajo su tutoría, en los lapsos previstos. Preparar al estudiante para la defensa de su trabajo de investigación.

Resultados de la aplicación del PEEI (2006-2015)

Desde su creación en el año 2006 hasta Diciembre del año 2015, han ingresado un total de 204 estudiantes de diferentes escuelas de la Facultad de Medicina (Tabla 1).

Tabla 1. Número de Estudiantes que ingresaron al PEEI por año.

Año	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Nº de estudiantes	24	23	14	21	25	13	19	23	20	22	204

En la figura 1, se discrimina la participación por Escuelas, observándose que la Escuela Razetti presenta la mayor participación.

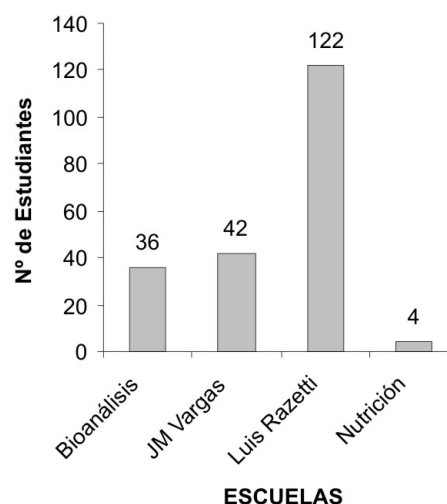


Figura 1. Participación de estudiantes por escuelas de la Facultad de Medicina.

Hasta el año 2015, se han entregado 51 diplomas de Grado Académico con Honores y 43 credenciales de Estudiante Asistente de Investigación.

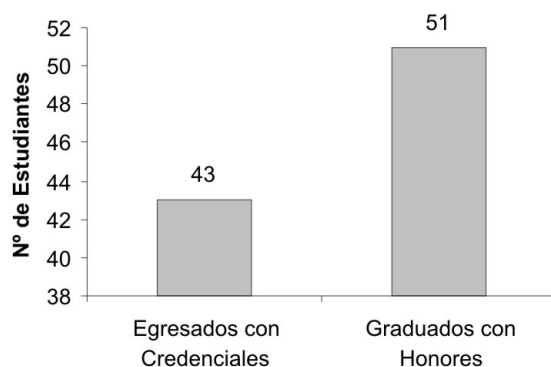


Figura 2. Tipo de Egresados del PEEI 2006-2015.

Discusión y conclusiones

Vemos con agrado como cada vez más los estudiantes de la facultad están interesados en ingresar al PEEI, un porcentaje mayor de 50% de los estudiantes que permanecen en el programa merecen la distinción de Graduado con Honores.

El PEEI abre una ventana para el desarrollo de las habilidades de investigación básica y/o aplicada en el área de la salud a los estudiantes de pregrado de las diferentes escuelas de nuestra Facultad de Medicina. En la Figura 3 encontramos un esquema que resume el PEEI.

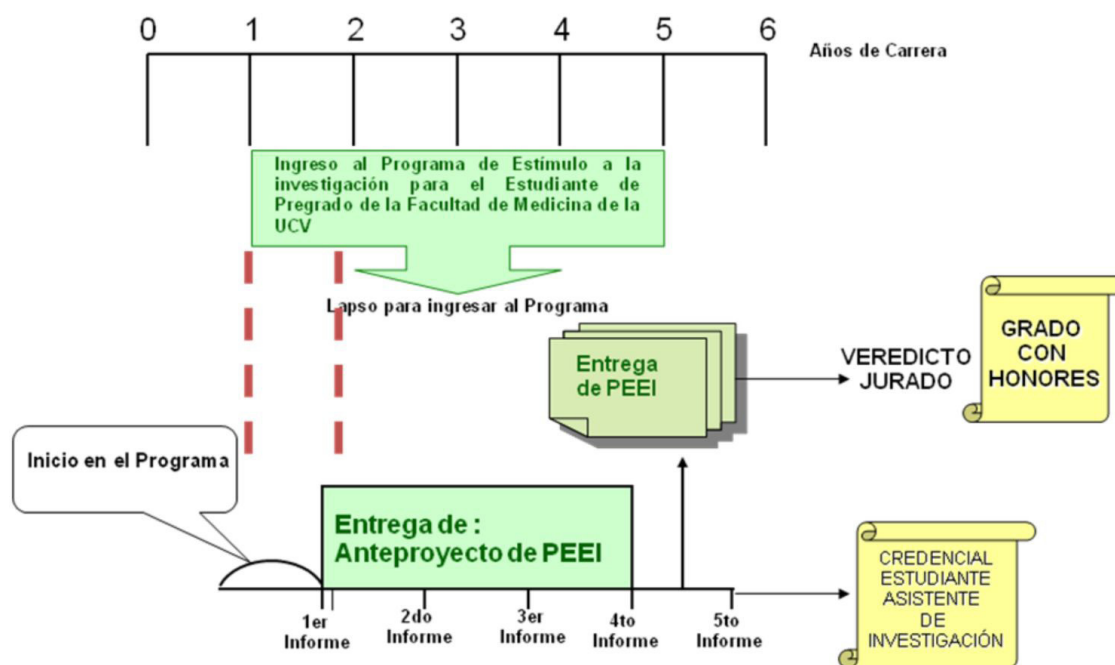


Figura 3. Descripción del PEEI.

Referencias

1. DELIN C. R. 1994. *Research attitudes and involvement among medical students and students of allied health occupations*. Medical Teacher. 16: 83-96.
2. DA ROSA DA, PRYSTOWSKY J. B., NAHRWOLD, D. L. 2001. *Research basic to medical education: evaluating of a clerkship curriculum: description and results*. Teaching and Learning in Medicine: An International Journal.; 13: 21-26.
3. COOK, D, BORDAGE G., SCHMIDT, H. G. 2007. *Description, justification and classification: a framework for classifying the purposes of research in medical education*. Medical Education. 42: 128-133.
4. BARTON, J. R. 2008. *Academic training schemes reviewed: implications for the future development of our researchers and educators*. Medical Education. 42: 164-169.



Resúmenes

de trabajos estudiantiles del

Programa de Estímulo al Estudiante Investigador

AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE LA MICROBIOTA FÚNGICA EN LIBROS DE LA BIBLIOTECA “PROF. JOSÉ M. FORERO” DE LA ESCUELA DE BIOANÁLISIS-UCV

(Isolation and identification of the fungal microbiota of books from Prof. Jose M. Forero's library of Bioanalysis-UCV)

Capote Ana, Torres Joel*, Romero Hilda*.*

**Cátedra de Micología, Escuela de Bioanálisis-UCV*

Correo: anamcapote@gmail.com

Resumen

Los hongos en las bibliotecas son causantes del biodeterioro de recursos bibliográficos, conllevando a la pérdida de valiosos ejemplares; además, son potentes alérgenos que ocasionan efectos nocivos en las personas. Se evaluó la microbiota fúngica de libros de la Biblioteca de la Escuela de Bioanálisis-UCV. Para ello, se seleccionaron 3 áreas: archivo-móvil (A), oficina (B) y depósito (C), donde se registró la temperatura (T) y la humedad relativa (HR). Se muestrearon los libros, mediante hisopado (superficie de 125cm²/área), en mañana y tarde; el hisopado se suspendió en 3ml de SSF estéril y se inoculó 1ml de éste en placas Petrifilm 3M®, por duplicado; se incubaron a 25°C durante 72h y subsecuentemente se contaron las colonias fúngicas; éstas se aislaron en PDA y posteriormente se identificaron siguiendo los métodos micológicos convencionales. La T promedio fue 24,8°C en la mañana y 27,5°C en la tarde; la HR fue 60% en ambos turnos. El conteo de colonias (colonias/125cm²) fue en la mañana: A: 78, B: 36, C: 51 y en la tarde: A: 54, B: 57 y C: 63. Los hongos identificados con mayor frecuencia en la mañana, fueron en A: *Basidiomycetes*, *Cladosporium* spp. y *Aspergillus niger*; B: *Basidiomycetes* y C: *Verticillium* spp.; en la tarde en A: *Basidiomycetes*, *A. niger*; B: *Basidiomycetes*, *A. niger*, *Ramichloridium schulzeri* y C: *A. niger*, *A. versicolor* y *Basidiomycetes*. No hubo diferencia significativa entre el conteo de colonias de la tarde y la mañana; la variedad de hongos fue mayor en la tarde, encontrando patógenos reconocidos.

Palabras clave: Biblioteca, Libros, Hongos.

DETERMINACIÓN DE LA MICROBIOTA FÚNGICA EN LIBROS ENFERMOS DE LAS BIBLIOTECAS DE BIOANÁLISIS Y DE ESTADÍSTICA DE LA UCV

(Determination of the fungal microbiota from ill books of the libraries of Bioanalysis and Estadística of the UCV)

Contreras S., Torres J., Romero H.

Cátedra de Micología. Escuela de Bioanálisis. Universidad Central de Venezuela, Caracas.

Correo: contreras.ste@gmail.com

Resumen

Venezuela se encuentra en una zona tropical que garantiza condiciones medioambientales para la proliferación fúngica. En las bibliotecas, la luz y la ventilación permiten que partículas fúngicas dispersas en el aire se depositen sobre libros y aunado a una inconstancia en su mantenimiento, se favorece un medio adecuado para que los hongos produzcan daño al material bibliográfico y de oficina. Se evaluó la flora fúngica asociada a las lesiones de libros enfermos de las bibliotecas de las escuelas de Bioanálisis-UCV y Estadística-UCV. Para ello, se recolectaron muestras, por hisopado humedecido en SSF estéril, de lesiones en libros ubicados en distintas áreas de las bibliotecas en estudio, en noviembre de 2012, durante la mañana, registrando temperatura (T) y humedad relativa (HR). El hisopo se suspendió en 3 mL de SSF estéril y de ésta se sembró, por agotamiento, 200 µL en placas con PDA, incubando a 25 °C/72 hs. Se realizó el conteo de colonias/placas y éstas se aislaron en tubos con PDA para su posterior identificación, siguiendo la metodología convencional. Los parámetros registrados fueron T=24,9 °C/HR=60,5 % y T=22,8 °C/HR=56,0 %, para Bioanálisis y Estadística, respectivamente. El género con mayor predominio fue *Aspergillus*, siendo la especie más frecuente *A. versicolor* en Bioanálisis y *A. fumigatus* en Estadística, seguido por hongos de la clase *Basidiomycetes*, en ambas bibliotecas. Estos hongos hallados en las áreas deterioradas de los libros enfermos, sugieren estar potencialmente involucrados en el deterioro del papel, bien sea por producción de ciertas enzimas o estableciendo simbiosis con otros microorganismos.

Palabras clave: Hongos, bibliotecas, libros enfermos.

ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS ALÉLICAS DEL LOCUS YNZ22 (D17S5/D17S30)

Study of distribution of alelic frequencies of Locus YNZ22 (D17S5 / D17S30)

Berbis, G., Fontalvo, K.

Resumen

La presente investigación esta realizada con el objeto de describir los alelos y genotipos presentes con sus frecuencias del sistema (YNZ22) en una muestra población de los Valles del Tuy, pretendiendo de esta manera crear una base de datos que permita el uso de las frecuencias de los alelos de este minisatélite como un marcador de genética poblacional. Actualmente, nuestro país carece de mapas genéticos de la población venezolana que permitan brindar información de identificación genética veráz de cada individuo, la cuál sería una herramienta útil para el personal de seguridad nacional y médicos forenses en el reconocimiento de identidad. Es por ello, que decidimos realizar este proyecto, en el que planteamos como Objetivo General: Determinar la cantidad de alelos y genotipos diferentes del sistema YNZ22 que están en las muestras poblacionales de Los Valles del Tuy.

El ADN genómico se obtuvo a partir de muestras de sangre anticoagulada usando un "SaltingOut" seguido de una apreciación cualitativa de la cantidad y calidad del ADN por una corrida rápida en minigel de agarosa al 1%. El genotipo se obtiene por Reacción en Cadena de Polimerasa de producto final con los oligómeros específicos, resolviendo los amplicones en gel de acrilamida al 10%.

Para el procesamiento de datos y análisis estadístico usamos los programas Excel, Word, chi cuadrado y grados de libertad para establecer cálculos y relaciones pertinentes.

La Frecuencia alélica de 38 usuarios del Hospital General de Los Valles del Tuy Simón Bolívar estudiados hasta hoy es: Alelo 1: 21%; Alelo 2: 10,5%; Alelo 3: 23,6%; Alelo 4: 31,5%; Alelo 5: 7,8%; Alelo 6: 0%; Alelo 7: 1,3%; Alelo 8: 1,3%; Alelo 9: 1,3%; Alelo 10: 1,3%. Finalmente, hasta ahora se ha obtenido en la muestra poblacional de Los Valles del Tuy un predominio de alelos bajos (entre el alelo 1 y el 10), notando más frecuencia en el alelo 4 y ausencia del alelo 6 entre los individuos.

Palabras clave: VNTR, Alelo, Genotipo.

POLIMORFISMO Pro12Ala DEL GEN PPAR- γ EN INDIVIDUOS DE LA ETNIA WARAO QUE HABITAN EN EL DELTA DEL RIO ORINOCO VENEZUELA

(Polymorphism Pro12Ala PPAR- γ gene in ethnic Warao people that dwell in Venezuela Orinoco river Delta)

E. Gamargo

Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela.

Resumen

La obesidad es un factor de riesgo metabólico para la diabetes tipo 2, hipertensión, hiperlipidemia, y la enfermedad cardiovascular. El desarrollo de la obesidad requiere un proceso de diferenciación y desarrollo de los adipocitos los cuales son controlados por factores de transcripción que incluyen el receptor del receptor activado por el proliferador de peroxisomas nucleares γ , el cual tiene un papel clave en la regulación de las vías metabólicas involucradas en el mantenimiento del balance energético. **Objetivo:** Analizar el polimorfismo PPAR- γ en una población de indígenas que habitan en las inmediaciones del río Orinoco, en el estado Delta Amacuro. **Métodos:** 52 Waraos con edades comprendidas entre 18-65 años. Se realizó extracción de ADN y PCR-RFLP utilizando la enzima *HhaI*. Se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas por conteo directo. Se utilizó prueba de chi-cuadrado para evaluar el equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W). De los 104 cromosomas evaluados, 79% fueron Prolina12 (Pro) y 21% Alanina12 (Ala). **Resultados:** Las frecuencias genotípicas fueron mayores para los genotipos Pro/Pro (63,46%), intermedias para Pro/Ala (30,77%) y más bajas para Ala/Ala (5,77%). Las frecuencias genotípicas observadas estaban en equilibrio de H-W. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos representan un gran aporte al conocimiento de la estructura genética del estado Delta Amacuro. El estudio de este y otros genes relacionados con la regulación de estas vías metabólicas, permitirá un mejor entendimiento de procesos involucrados en la acumulación de grasa corporal en individuos de la población venezolana, susceptibles de padecer trastornos nutricionales por exceso, como síndrome metabólico y diabetes mellitus, entre otros.

Palabras clave: polimorfismo PPAR, indígenas, Warao.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: ESTUDIO DEL PERFIL LIPÍDICO Y POLIMORFISMOS DE LA APOE COMO BIOMARCADORES DEL DESARROLLO DE DEMENCIA SENIL EN ANCIANOS DE CARACAS, VENEZUELA

(Research Protocol: Studying the lipid profile and ApoE polymorphisms as biomarkers for the onset of senile dementia in elders.)

B. Ochoa¹, M. Losada², C. García³

¹Estudiante de sexto año de medicina, Escuela "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. BarbaraOchoa@gmail.com

²Estudiante de quinto año de medicina, Escuela "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

³Genética Médica. Cátedra de Patología General y Fisiopatología, Instituto de Medicina Experimental, Escuela de Medicina Luis Razetti, Facultad de Medicina, UCV.

Resumen

La demencia es un problema de salud pública que incrementa a medida que se prolonga la vida media de la población venezolana. No ha sido estudiado el riesgo genético de la población de Caracas para padecer Enfermedad de Alzheimer (EA), y su relación con trastornos del perfil lipídico, lo cual es imprescindible para implementar estrategias preventivas. **Objetivos:** Determinar la relevancia del patrón lipídico como predictor del deterioro progresivo de la función cognitiva en ancianos de Caracas y su correlación con el genotipo de APOE. Previamente en Maracaibo, Edo Zulia, se ha establecido relación entre la EA y el genotipo APOE $\epsilon 4$ al igual que en otros países además de la hiperlipidemia relacionada con el aumento de placas seniles. **Metodología:** Se obtendrán muestras de sangre periférica de adultos mayores de 60 años, residenciados en Caracas. Los individuos se dividirán en 2 grupos: uno de pacientes diagnosticados con demencia y el segundo, individuos sanos de la misma edad. Para determinar el perfil lipídico se utilizará el método de ultra-centrifugación usando gradiente de densidad con KBr. Se determinarán los genotipos de la ApoE mediante Fragmentos de restricción de longitud polimórfica. Posteriormente se establecerá la correlación entre los genotipos, perfil lipídico y la presencia o ausencia de demencia estadísticamente. La Demencia será la variable dependiente en este análisis, en tanto que las principales variables independientes serán la presencia o ausencia del alelo APOE $\epsilon 4$ y la hiperlipidemia. **Resultados Esperados:** Corroborar la relación del genotipo ApoE $\epsilon 4$ y la hiperlipidemia con la aparición de EA.

Palabras clave: ApoE, Demencia, Enfermedad de Alzheimer.

ALTA PREVALENCIA DE ESTRONGILOIDIASIS EN NIÑOS Y SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

(High prevalence of Strongiloidiasis in children and their clinic characteristics)

A. Flores, E. Rojas, A. Hernán, L. Núñez, M. Velásquez, J. Noda y L. Pocaterra.
Cátedra de Parasitología. Escuela de Medicina "José María Vargas". Universidad Central de Venezuela. leopoca@gmail.com.

Resumen

Strongyloides stercoralis, es un helminto intestinal, de zonas tropicales y subtropicales. Se dice que 50% de infectados son asintomáticos. El objetivo del estudio es establecer la prevalencia y características clínicas de la infección en niños y adultos. **Materiales y métodos:** Se atendieron 1551 personas, niños y adultos, de ambos géneros, de 6 diferentes comunidades rurales. A todos se les realizó examen coproparasitológico con métodos: Directo (lugol y salina), Kato, Baermann, y cultivo en agar. **Resultados:** 6,5% resultaron positivos para *S. stercoralis*, 24 (23,8%) adultos y 77 (76,2%) niños, 46 (45,1%) son femenino y 55 (54,5%) masculino. La prevalencia encontrada en las zonas rurales relacionadas con la infección fueron: Caucagua 42,6%, El Guapo rural 18,6%, El Guapo Urbano 17,6%, Altagracia de la Montaña 13,7%. Solo 3 pacientes fueron asintomáticos, 95,7% presentaron menos de 5 síntomas gastrointestinales, entre ellos: dolor abdominal: 55,1%, predominio epigastrio y/o periumbilical: 68,8%; flatulencias: 53,3%, diarrea: 46,7% de consistencia líquida: 43,2%, con 3 o más evacuaciones diarias: 47,8%. Paraclínicos, eosinofilia relativa: 82,4%, 65% en adultos y 87,3% en niños; leucocitosis: 38,7%, con 44,4% en niños y 19% en adultos. **Conclusión:** La prevalencia de infección fue mayor en tres zonas cercanas al río Tuy, indica que puede ser determinante en la epidemiología de la infección. La clínica en niños y adultos es similar. Sin embargo, la leucocitosis y eosinofilia fueron mayores en niños, sugestivo de infección aguda en niños y crónica en adultos.

Palabras clave: polimorfismo PPAR, indígenas, Warao.

ACTIVIDAD QUIMIOTÁCTICA DE DERIVADOS DEL ÁCIDO BETULÍNICO SOBRE *L. BRAZILIENSIS*

(CHEMOTACTIC ACTIVITY OF BETULINIC ACID DERIVATIVES ON *L. BRAZILIENSIS*)

A. Silva-López¹, W. Alcázar¹, S. Alakurti², J. Yli-Kauhaluoma², E. Díaz¹, M. Padrón-Nieves¹, A. Ponte-Sucre¹.

¹Laboratorio de Fisiología Molecular, IME, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

²Division of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, Finland.

Correo: adriansilvalopez@gmail.com, adriansilva_l@hotmail.com

Resumen

La leishmaniasis es un problema de salud pública en áreas tropicales y subtropicales, incluyendo Venezuela. La alta incidencia de falla terapéutica y de frecuencia de casos de coinfección *Leishmania*-HIV resalta la importancia del desarrollo de terapias alternativas efectivas y económicas. La betulina (lup-20(29)-ene-3(beta),28-diol) es un triterpeno abundante en la corteza de los árboles de abedul. Estos terpenoides son activos contra varios parásitos incluyendo *Leishmania*^[1]. La infección comienza con la migración hacia la célula hospedera, el macrófago. En esta interacción es fundamental el proceso de quimiotaxis. En este trabajo evaluamos el efecto leishmanicida de 30 derivados del ácido betulínico, así como la quimiotaxis inducida por 4 candidatos con demostrada actividad leishmanicida (IC₅₀ submicromolar y micromolar). La quimiotaxis fue ensayada con la técnica de capilares dos cámaras modificada^[2,3]. Nuestros resultados demuestran que los derivados presentan actividad quimiotáctica negativa, con actividad moderada (B10 y B17 a 10⁻¹⁰ M), y con marcada actividad (B11 y B18 a 10⁻⁸ M y concentraciones menores). La supervivencia del parásito estuvo dramáticamente afectada a los 30 min de incubación sólo con el derivado B17. Nuestros resultados indican que B11 inhibe la migración parasitaria (≈ 40%, 10⁻⁸-10⁻¹² M) y es leishmanicida con un IC₅₀ de 0.25 μM. Estos datos confirman sus propiedades como candidato que afecta la infección de forma dual al prevenir la interacción parásito-hospedero a una concentración nanomolar y ser leishmanicida a una concentración submicromolar. Para ahondar en estos estudios actualmente estamos evaluando la actividad de B11 en el modelo macrófago-amastigote.

Palabras clave: ácido betulínico; quimiotaxis; *L. braziliensis*.

Referencias bibliográficas:

^[1] Sami et al. Biorg Med Chem. 18 (2010): 1573.

^[2] Kōhidai et al. Protozool Acta. 34 (1995): 181.

^[3] Díaz et al. J School of Pharmacy, UCV. 74 (2011): 31.

IDENTIFICACIÓN PUTATIVA POR IMMUNO-BLOT DE LA PROTEÍNA DE MEMBRANA ASOCIADA AL RECEPTOR-2 (RAMP-2) EN ESPECIES DE *LEISHMANIA* DEL NUEVO MUNDO

(Putative identification using immuno-blot of the receptor associated membrane protein-2 (RAMP-2) in New World *Leishmania* species)

Anthony Febres, Emilia Díaz, Alicia Ponte-Sucre

Laboratorio de Fisiología Molecular, Instituto de Medicina Experimental, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

Correo: ajfebresa@gmail.com

Resumen

El Receptor Similar al Receptor de Calcitonina (CLR) es un receptor de siete segmentos transmembrana acoplado a proteína G heterotrimérica. Su farmacología depende de su expresión conjunta con las proteínas de membrana asociadas al receptor (RAMP-) -1, -2 y -3. El patrón de glicosilación y tráfico celular de las CLR depende de la proteína RAMP asociada, lo cual se traduce en características farmacocinéticas específicas en cada caso. En eucariotas superiores el complejo proteico formado por el CLR y la RAMP-1 es más afín al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), mientras que el que se forma entre el CLR y la RAMP-2 o RAMP-3, lo es a la adrenomedulina (ADM). Previamente demostramos que los tripanosomatídeos del género *Leishmania* (*L.*) *braziliensis* (LTB 300) presentan una respuesta quimiotáctica negativa al CGRP (10⁻⁸ y 10⁻⁹ M) ¹. Al evaluar la respuesta quimiotáctica de *L. braziliensis* en experimentos donde se evalúa su migración en condiciones contra la gravedad², encontramos que la ADM (10⁻⁵ M; 10⁻⁷ M) indujo una respuesta quimiotáctica negativa con respecto al control. Este resultado sugiere que en *L. braziliensis* se expresa un péptido (~Ramp) que media una mayor afinidad al CGRP que a la ADM. A pesar de que no existen evidencias de la expresión de las RAMP en eucariotas inferiores, hemos querido identificar el receptor implicado en esta respuesta. En nuestros experimentos preliminares, utilizando inmuno-blot encontramos una señal que sugiere la expresión de un epítipo similar en estructura a los aminoácidos 28 – 166 de la RAMP-2, en homogeneizados de promastigotes de *L. braziliensis* y *L. amazonensis* (LTB 0016). Estos resultados sugieren que la(s) RAMP expresada(s) en *Leishmania* actúa como receptor único para ambos péptidos.

Palabras clave: RAMP, *Leishmania*, Ensayo de quimiotaxis.

¹Vanegas, O. Efecto de los aminoácidos (DL-Alanina, L-Prolina, L-Glutamina) y los neuropéptidos (CGRP, VIP, NPY, SP) sobre la quimiotaxis *in vitro* de *Leishmanibraziliensis*. Trabajo de investigación que se presenta para optar a la distinción honorífica: grado académico con honores en investigación. UCV-Facultad de Medicina.

²Díaz E., Köhidai, L., Ríos A, Vanegas, O., Ponte-Sucre, A. (2011). Ensayos de quimiotaxis *in vitro* en *Leishmaniasp.* Evaluación de la técnica de los capilares-dos cámaras en promastigotes. Revista de la Facultad de Farmacia, 74(2):31-39

EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA DE EXTRACTOS DE *ASCARIS LUMBRICOIDES* PARA LAS INMUNOGLOBULINAS IGA EN EL SUERO DE INDIVIDUOS INFECTADOS

(IMMUNOLOGIC EVALUATION OF *ASCARIS LUMBRICOIDES* EXTRACTS FOR IGA IMMUNOGLOBULINS IN INFECTED INDIVIDUALS)

J. L. Cabrera^{1,2}, J. C. Jiménez¹, L. Núñez³, L. Pocaterra³, A. Hernán³, E. Rojas³

¹ Instituto de Inmunología, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

² Escuela de Medicina Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

³ Cátedra de Parasitología, Escuela de Medicina José María Vargas, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

Correo: joselcabrerab@gmail.com

Resumen

El parásito *Ascaris lumbricoides* es el más grande de los nemátodos que parasita el intestino humano^[1]. En Venezuela, la infección por *Ascaris lumbricoides* es la geohelmintiasis de mayor importancia, por su alta frecuencia y morbilidad^[2]. La infección estimula una respuesta de tipo Th2, sin embargo se conoce poco sobre las proteínas responsables de la respuesta de anticuerpos de tipo IgA. La identificación de estas proteínas podría ayudar al diseño de pruebas para el diagnóstico y el uso de antígenos que permitan su detección en el medio ambiente o en los individuos expuestos. Nuestro trabajo se basó en identificar fracciones antigénicas en extractos de *A. lumbricoides* asociadas a la respuesta IgA en el suero de niños infectados. Materiales y métodos: Fueron evaluados 85 sueros de niños de ambos sexos entre 3 y 14 años de edad, de comunidades rurales del Estado Miranda, a quienes se les aplicó examen directo de las heces para identificar huevos de *A. lumbricoides*. Los niños fueron clasificados en tres grupos como *Ascaris* positivos; niños poliparasitados y sin parásitos en heces. Las proteínas fueron detectadas por Western Blot y el nivel de anticuerpos IgA por ELISA. Resultados: Se detectaron en el extracto de *A. lumbricoides* un mínimo de 17 proteínas con pesos moleculares de entre 26 y 205 KDa aproximadamente. Fueron reconocidas en el suero de los niños infectados proteínas de 205, 148 y 75 KDa. La ELISA permitió identificar los seropositivos a la respuesta IgA frente al parásito y las proteínas responsables de esta respuesta.

Palabras clave: *Ascaris lumbricoides*, Inmunoglobulina A, electroforesis.

Referencias bibliográficas

^[1] Markell *et al.* Parasitología Médica. (1994).

^[2] Lynch *et al.* J. Allergy Clin. Immunol. (1998) 101: 217-221.

^[3] Escalante *et al.* (2005). 60: 132 – 137.

PAPEL DE LOS RECEPTORES VPAC EN LA RESPUESTA QUIMIOTÁCTICA INDUCIDA POR VIP EN PROMASTIGOTES DE *LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS* IN VITRO

(Role of VPAC receptor on chemotactic responses induces by VIP in vitro on promastigotes of *Leishmania (Viannia) braziliensis*)

M. Giammarresi, E. Díaz, W. Alcazar, M. Padrón, A. Ponte-Sucre.

Laboratorio de Fisiología Molecular. I.M.E.

Escuela "Luis Razetti". Facultad de Medicina. U.C.V.

Correo: michelleeugenia@hotmail.com

Resumen

Leishmania (Viannia) braziliensis es un organismo unicelular dinámico con la capacidad de migrar e interactuar con el medio que la rodea. Responde a los gradientes quimiotácticos con una respuesta fisiológica, la quimiotaxis, que se traduce en la migración del parásito a favor o en contra de un gradiente específico. El péptido intestinal vasoactivo (VIP) está asociado en los humanos a mecanismos sensoriales, al ser liberado en la piel ante estímulos mecánicos e inmunológicos. Este neuropéptido podría modular la migración de los promastigotes hacia los macrófagos, actividad fisiológica fundamental al inicio de la infección por *Leishmania*, así como alterar la respuesta inmunológica involucrada en el desarrollo de la enfermedad. En este trabajo estudiamos el papel de los receptores VPAC en la respuesta quimio-repelente inducida por VIP, mediante el uso de un antagonista no selectivo en promastigotes de *L. braziliensis* in vitro. Para ello, utilizamos la técnica de los "capilares -dos cámaras" ¹, modificada por Giammarresicol¹. Nuestros resultados demuestran que el VIP (10^{-10} M) disminuye significativamente la migración de células con respecto al control. Esta respuesta fue bloqueada por el antagonista VIP₆₋₂₈ (10^{-8} M), sugiriendo que el efecto quimio-repelente está mediado por receptores VPAC. Adicionalmente, y para obtener más información de la presencia y el mecanismo del receptor, se determinó el efecto del VIP(10^{-10} M) sobre el potencial de membrana plasmática (ΔV_m) en *L. braziliensis* y su variación en presencia del VIP₆₋₂₈ (10^{-8} M). Los resultados demostraron que no hubo cambios en el mismo en las condiciones ensayadas. Estos resultados sugieren que la acción de VIP pudiera estar mediada por receptores transmembranales (VPAC)² los cuales al ser activados inducen endocitosis del péptido y se traducen en un proceso de quimiotaxis.

Palabras clave: VPAC, quimiorepelente, potencial de membrana, *L. braziliensis*.

¹Giammarresi M, Vanegas O, Díaz, L. Köhidai, M. Padrón y A. Ponte-Sucre. Papel de los receptores Y1 y CGRP1 en la respuesta quimiotáctica inducida en promastigotes de *L. braziliensis* in vitro. LXII Asovac. Caracas, Venezuela. 2012

²Campos-Salina J, Gonzales Rey E (2009). Autophagy and neuropeptides at the crossroad for parasites to survive or to die. Landes Bioscience. Instituto de Parasitología. 5:4, 551-554.

POLIMORFISMOS DEL GEN DE APOLIPOPROTEÍNA E EN INDIGENAS PEMONES DE LA COMUNIDAD “WONKEN”, MUNICIPIO GRAN SABANA, EDO. BOLIVAR

(Polymorphisms of the Apolipoprotein E gen in indigenous pemons of the community “Wonken”, Municipality Gran Sabana, Edo. Bolivar)

Autor: Paco Raffoul

Tutor: M^a Fatima Garcés

Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

Resumen

Entre los reajustes genéticos que sufrió el hombre respondiendo al rápido cambio ambiental, se explica la aparición y fijación del nuevo alelo $\epsilon 3$, luego de la separación de la rama que dio origen al hombre moderno. Los genotipos *Thrifty* que fueron en un tiempo un activo ventajoso pueden haberse convertido, debido al cambio ambiental, en un pasivo oneroso. En el caso del gen ApoE, un importante cambio evolutivo, el salto de una dieta casi estrictamente vegetariana a una dieta rica en proteínas y grasas de origen animal, favoreció la fijación de alelos adaptativos involucrados en la compensación o en el retraso de disfunciones o enfermedades relacionadas con la nueva dieta. El objetivo de este trabajo fue estudiar los polimorfismos del gen de la apolipoproteína E en una población indígena Pemones de la comunidad “Wonken” del municipio Gran Sabana, Estado Bolívar; contó con el consentimiento informado escrito del capitán de la comunidad. **Métodos:** Se incluyeron 31 individuos entre 14 y 50 años de dicha comunidad, aparentemente sanos. Se determinaron los valores de colesterol total, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, triglicéridos. Se realizó extracción de ADN por el método Bunce modificado y PCR-RFLP utilizando la enzima *HhaI* para determinación de los polimorfismos del gen de Apo E. Se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas por conteo directo. Se utilizó una prueba de chi-cuadrado con el programa MAXLIK, para evaluar el equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W). **Resultados:** La distribución de la frecuencia del alelo $\epsilon 3$ del gen de ApoE fue 98,4% y del alelo $\epsilon 4$ 1,6%. **Conclusiones:** Los niveles séricos de colesterol y triglicéridos de la población indígena fueron significativamente menor que los valores de referencia establecidos para la población urbana. Se encontró diferencia significativa entre la distribución genotípica de ApoE en indígenas Pemones y una población urbana; Por otra parte, se observó diferencia significativa en la distribución del alelo $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ de los Pemones con respecto a indígenas Panare y Waraos. Esta investigación no se correlaciona con estudios en poblaciones indígenas que aún conservan su estilo de vida basándose en la teoría del gen ahorrador, donde se ha descrito un mayor porcentaje del alelo $\epsilon 4$ con respecto al de la población urbana.

Palabras clave: APOE, Indígenas, gen ahorrador.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ESTRONGILOIDIASIS SEGÚN ESTADO INMUNOLÓGICO

(Clinical presentation of strongyloidiasis by immunological status)

Rázuri D, Rodríguez S, Rojas E, Núñez L y Pocaterra L.

Cátedra de Parasitología. Escuela de Medicina "José María Vargas". Universidad Central de Venezuela. leopoca@gmail.com

Resumen

La estrongiloidiasis es una infección parasitaria que tiende a complicarse en pacientes inmunosuprimidos. **Objetivo:** identificar las características clínicas de la estrongiloidiasis según estado inmunológico. **Materiales y métodos:** Se realizó estudio descriptivo de corte transversal para evaluar las características clínicas de la estrongiloidiasis en pacientes atendidos en la consulta de la Cátedra de Parasitología de la Escuela J. M. Vargas durante el periodo 2005-2007. **Resultados:** De los 109 pacientes con estrongiloidiasis, 74 son inmunocompetentes, 13 VIH+ y 22 inmunosuprimidos no VIH. La diarrea fue la manifestación clínica más común tanto en pacientes VIH+ como en inmunosuprimidos no VIH y menor en inmunocompetentes, 76,9%; 72,7% y 45,8% respectivamente. La diarrea en pacientes VIH+ es crónica en 60% de los casos, mientras que en inmunosuprimidos no VIH e inmunocompetentes predomina diarrea aguda intermitente, 57,1% y 58,1% respectivamente. Independientemente del estado inmunológico 65% presentó diarrea líquida. Se observó eosinofilia mayor de 20% en 35,4% de los pacientes inmunocompetentes, 28,6% de inmunosuprimidos no VIH y solo en 10% de los VIH+, mientras que no presentaron eosinofilia 10,8% de inmunocompetentes, 38,1% de inmunosuprimidos no VIH y 50% de VIH+. **Conclusión:** La diarrea fue más común en pacientes inmunosuprimidos que en inmunocompetentes. Todos los pacientes sin distinción de su condición inmune presentaron con mayor frecuencia diarrea líquida. En inmunocompetentes e inmunosuprimidos no VIH la diarrea tiende a ser aguda intermitente mientras que en los VIH+ crónica. La mitad de los pacientes VIH+ no presentaron eosinofilia por lo que la Estrongiloidiasis no puede ser descartada.

Palabras clave: Estrongiloidiasis, inmunosupresión, VIH.

COMPARACIÓN DE MÉTODOS BAERMANN VS. CULTIVO EN PLACAS DE AGAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE *STRONGYLOIDES STERCORALIS*

(Baermann vs. agar plate culture comparison for *Strongyloides stercoralis* diagnosis)

Rodríguez S., Núñez L., Rojas E., Peñaranda R., Rázuri D., Pocaterra, L.

Cátedra de Parasitología. Escuela de Medicina "José María Vargas". Universidad Central de Venezuela.

leopoca@gmail.com

Resumen

Debido al auge de enfermedades inmunosupresoras, diagnosticar precozmente *Strongyloides stercoralis* es vital para evitar consecuencias fatales por hiperinfección y diseminación. Usar Baermann y Cultivo ha facilitado su diagnóstico. El objetivo del trabajo es comparar ambos métodos en la detección de *Strongyloides stercoralis*. **Materiales y métodos:** Estudio comparativo de corte transversal entre métodos diagnósticos para *Strongyloides stercoralis*. Se estudiaron 2555 pacientes del Laboratorio de Parasitosis Intestinales de la Cátedra de Parasitología de la Escuela "José María Vargas" de la UCV entre 01/2005 y 12/2010. A cada paciente se le realizó Baermann de tres muestras de diferentes días y un Cultivo en placas de agar. De los pacientes positivos, 48 fueron excluidos por no tener ambos métodos. 59 pacientes necesitaron repetición de exámenes seriados y 16 triple cultivo. **Resultados:** 241 pacientes resultaron positivos para *Strongyloides stercoralis*. 147 (61%) se diagnosticaron por primer Baermann seriado y 148 (61,4%) por primer Cultivo, 179 (74,3%) por primer Baermann seriado y/o cultivo, 59 (24,5%) por repetición de los estudios diagnósticos. En segundo Baermann seriado se diagnosticaron 22/59 (37,3%), en tercero 9/24 (37,5%), en cuarto 4/6 (66,7%). En segundo cultivo 24/49 (49%), en tercero 9/18 (50%), en cuarto 3/5 (60%); 12/16 (75%) por primer triple cultivo y 3/3 por el segundo. La sensibilidad del primer Baermann seriado fue 61%, del primer cultivo 61%, sumando ambos 74%. **Conclusiones:** Ambos métodos resultaron igualmente eficaces para diagnosticar *Strongyloides stercoralis*. Sin embargo, aumentó la sensibilidad realizando ambos métodos. Es muy importante la sospecha clínico-epidemiológica que condujo a repetir los exámenes coproparasitológicos.

Palabras clave: Strongyloides, Baermann, Cultivo.

MITO O REALIDAD: LEPRO EN COMUNIDADES INDÍGENAS EÑAPÁ.

(Myth or reality: Leprosy in Eñepá indigenous communities)

Velásquez-Gómez, MA¹; Olivier, M²; Aranzazo, N³ y Pocaterra, L⁴

¹Estudiante de 5to año de Medicina de la Escuela José María Vargas de la UCV.

²Instituto de Biomedicina, Departamento de Dermatopatología.

³Coordinadora del Programa Nacional de Control de Lepra, Biomedicina.

⁴Profesora de la Cátedra de Parasitología de la Escuela José María Vargas de la UCV.
Tutora de PEEI. leopoca@gmail.com

Resumen

Existe un déficit en el diagnóstico de lepra en comunidades indígenas, pudiendo ser atribuido a condiciones inherentes al grupo étnico, como diferencias culturales, lejanía de servicios de atención y condiciones climáticas. **Objetivo:** Determinar la existencia o no, de lepra en poblaciones indígenas Eñapá de las comunidades: Macanilla, Chaviripa, El Guamal, Colorado, Quebrada Seca y Las Bateas, municipio Cedeño, estado Bolívar, Venezuela en agosto de 2012. **Materiales y métodos:** Se evaluaron 27 pacientes con clínica compatible con lepra, a quienes se les realizó toma de linfa y/o biopsia cutánea de lesiones, que fueron procesadas por el Servicio de Dermatología Sanitaria y/o Dermopatología del Instituto de Biomedicina, respectivamente, en noviembre de 2012. **Resultados:** 59% de los pacientes eran masculino y 41% femenino, edad promedio 57,9 años. 89% presentó máculas hipocrómicas simétricas, principalmente en tórax (92%). 67% presentó deformaciones (11% manos, 19% pies y 37% en ambos). 8% presentó afección neurológica (1 paciente disestesia y otro pérdida de fuerza muscular). 44% se encontraba parasitado. Las biopsias fueron no concluyentes, con cambios compatibles con lepra, sin embargo, el Fite-Faraco resultó negativo en el 100%. Las condiciones ambientales contaminaron las linfas con arena, no siendo posible su procesamiento. **Conclusión:** Dificultades en el estudio como la precariedad de las viviendas, especialmente el piso de tierra, no permitieron el estudio de todas las muestras de linfa por contaminación. Biopsias no mostraron bacilos, pudiendo atribuirse a ausencia de lepra o que las zonas donde fueron tomadas, al estar expuestas al sol constantemente, tienen menos probabilidades de albergar bacilos.

Palabras clave: Lepra, Indígenas, Eñepá.

ASOCIACIÓN ENTRE LA RESPUESTA IGA, CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA GIARDIASIS

(Association between IgA Response, clinic and epidemiology of Giardiasis)

Autores: Zavarse-Fadul, F.1, Durán, I.2, Rojas, E.1, Hernán, A.1, Núñez, L.1, Jiménez, J.2 y Pocaterra, L.1.

¹*Cátedra de Parasitología de la Escuela de Medicina “José María Vargas”, Universidad Central de Venezuela.*

²*Instituto de Inmunología, Universidad Central de Venezuela.*

Correo: leopoca@gmail.com

Resumen

La giardiasis una parasitosis cosmopolita, de alta prevalencia y difícil diagnóstico por baja sensibilidad de métodos coproparasitológicos. El objetivo es comparar resultados serológicos de respuesta IgA con resultados clínico-epidemiológicos y coproparasitológicos en pacientes de comunidades rurales de Venezuela. **Materiales y Métodos:** 75 pacientes fueron evaluados del Edo. Miranda (2009-2011). Se les realizó historia clínica, hematología completa, serología para IgA por ELISA contra extractos de *Giardaintestinalis* y examen coproparasitológico con los métodos: Directo, Kato y Baermann y/o Cultivo en placas de agar. **Resultados:** 27/75 pacientes no tienen parásitos en heces, solo 4 de ellos son asintomáticos. El corte utilizado para diferenciar inmunológicamente negativos de positivos para *Giardaintestinalis*, fue el promedio de Densidad Óptica (DO) de IgA menos el promedio del blanco de pacientes asintomáticos y negativos para parásitos intestinales ($n=4$, $\bar{x}DO-B=0,076$; 95%IC: 0,013-0,440). 38% de parasitados y 63% de los no parasitados tienen serología positiva. Todos los pacientes con Giardiasis (32/73) y 35/41 (85%) de los negativos son sintomáticos. 38/41 (93%) de los pacientes sin Giardiasis consume agua no tratada y 3/42 tienen familiar con Giardiasis. La media de DO de positivos fue 0,071 ($n=33$; 95%IC: 0,048-0,105) mientras que la de pacientes con antecedentes clínico-epidemiológicos positivos fue 0,125 (95%IC: 0,091-0,171; $p=0,025$). **Conclusiones:** Los pacientes con antecedentes clínico-epidemiológico positivos para Giardiasis tienen DO para IgA superiores a pacientes con Giardiasis, que sugiere instalación o desarrollo de inmunidad protectora de tipo IgA anti-*Giardia*, disminuyendo la carga parasitaria y por consecuencia se hace más difícil su diagnóstico coproparasitológico.

Palabras clave: Giardiasis; Inmunología; IgA.

DETECCIÓN DE PARASITEMIA ASINTOMÁTICA POR *PLASMODIUM SP.* UTILIZANDO PCR CONVENCIONAL EN INDÍGENAS PANARES DEL EDO.BOLÍVAR, VENEZUELA

(Detection of asymptomatic *Plasmodium sp.* parasitemia by monoplex PCR in Panares Indians from Bolivar state, Venezuela)

¹Katiuska Marciales, ²María Garcés, ³Joseba Celaya

¹Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela (katiuskam_9@hotmail.com) ²Laboratorio de Investigación de Ciencias Básicas y Aplicadas, Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela (mariafatimagarcés@hotmail.com) ³Instituto de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela (josebacelaya@hotmail.com)

Resumen

La infección por *Plasmodium sp.*, agente etiológico de la Malaria, está causando gran preocupación debido al aumento en el número de casos clínicos que se registran cada año en Venezuela, siendo el Edo. Bolívar, perteneciente al foco meridional, el área que representa mayor endemidad. Este aumento exponencial puede deberse a la contribución de individuos asintomáticos, los cuales permiten la preservación de la enfermedad a través de transfusión sanguínea, debido a que las técnicas de despistaje utilizadas actualmente en bancos de sangre de áreas endémicas (técnicas serológicas y microscopia convencional) tienen una sensibilidad que no permite la detección del parásito en estos pacientes. Nuestro principal objetivo fue evaluar la presencia de *Plasmodium sp.* mediante la técnica de PCR, que es más sensible, en población natural de una zona endémica: Indígenas Panares asintomáticos del Edo. Bolívar Venezuela. Para ello se evaluó una muestra poblacional de 58 indígenas asintomáticos, a los cuales se les extrajo una muestra de sangre que fue negativa por técnica de gota gruesa, con posterior extracción del material genético, aplicación de PCR y electroforesis horizontal en gel de agarosa para su revelado. A través de esta metodología se pudo estandarizar la técnica de PCR para detección de *Plasmodium sp.* y en ninguna de las muestras se pudo detectar el parásito debido a la degradación de las hebras de ADN por lo cual se recomienda la evaluación de una nueva muestra poblacional.

Palabras clave: Malaria- Individuos asintomáticos- PCR

IDENTIFICACIÓN PUTATIVA POR INMUNO-BLOT Y MÉTODOS IN SILICORAMP-2 EN LEISHMANIA Y OTROS TRIPANOSOMATÍDEOS

(Immunoblot and *in-silico* putative identification of RAMP-2 in Leishmania and other trypanosomatids)

A. Febres, E. Díaz, A. Ponte-Sucre

Laboratorio de Fisiología Molecular, Instituto de Medicina Experimental, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. E-mail: ajfebres@gmail.com

Resumen

El receptor similar al receptor de calcitonina (CLR) posee una estructura clásica de siete segmentos transmembrana. Su farmacología depende de la expresión simultánea de proteínas modificadoras de la actividad receptor (RAMP) -1, -2 y -3: El complejo formado por CLR y RAMP-1 es más afín al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), mientras que el CLR asociado con RAMP-2 o RAMP-3, lo es más a la adrenomedulina (AM). En eucariotas inferiores, no se han identificado proteínas homólogas a RAMP. **Objetivo:** Demostrar mediante métodos de inmuno-blot la expresión de miembros de la familia RAMP en *Leishmania* e identificar mediante herramientas *in silico* la presencia de alineamientos con hRAMP, así como el análisis de su filogenia. **Métodos:** La identificación *in vitro* de las proteínas fue realizada mediante *Western Blot*, usando métodos estándar en homogenatos de diferentes cepas de *Leishmania*. Para el análisis *in silico* se empleó la herramienta BLAST en la identificación de alineamientos y MEGA 6.06 para el análisis filogenético. **Resultados:** El estudio por inmuno-blot identifica un antígeno de 21kDa relacionado con la RAMP-2 humana en todas las especies de *Leishmania* analizadas. Asimismo, se identifican alineamientos con la proteína RAMP-2 humana en proteoma predicho de *Leishmania* y ortólogos en otros tripanosomatídeos. El análisis filogenético identifica una proteína antecesora común con RAMP-2 de *Daniorerio*. **Conclusión:** Estos resultados sugieren la existencia en los Trypanosomatidae de dos proteínas de función desconocida con homología estructural con RAMP-2 de humano y que pudiera constituir un blanco terapéutico contra las tripanosomiasis.

Palabras clave: RAMP, *Leishmania*, Trypanosomatidae, *in silico*.

POLIMORFISMOS VNTR DEL INTRÓN 2 DE SERT Y MUC7 EN POBLACIÓN MESTIZA VENEZOLANA CON ASMA Y EPOC

(SERT intron 2 and MUC7 VNTR polymorphisms in mestizo Venezuelan population with asthma and COPD)

Lema D, De Sanctis J, Moreno D, García A

Instituto de Inmunología, Hospital Universitario e Instituto de Medicina Experimental. Universidad Central de Venezuela.

dg.lema@gmail.com

Resumen

Introducción: El asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son enfermedades de elevada prevalencia a nivel nacional y global. La serotonina posee propiedades inmunomoduladoras y su transportador (SERT) es el principal determinante de su concentración sérica. Las mucinas, incluida MUC7, son glicoproteínas de la inmunidad innata del aparato respiratorio. Diversos estudios sugieren un rol de ambas en la fisiopatología del asma y EPOC, determinándose que sus polimorfismos de variación de número de repeticiones en tándem (VNTR) las impactan funcionalmente. **Objetivos:** Investigar la asociación entre los VNTR de SERT y MUC7 con asma y EPOC en población venezolana mestiza. **Métodos:** Se determinaron los genotipos VNTR de SERTin2 y MUC7 mediante PCR en una población asmática (n=102), con EPOC (n=99) y controles sanos (n=100) y se comparó su frecuencia entre grupos de pacientes. **Resultados:** Se halló que los genotipos de SERTin2 tenían asociación con la presencia de asma o EPOC ($p<0,001$), no así los de MUC7 ($p=0,263$), sin asociación con la severidad espirométrica. El genotipo SERTin2.10/10 tenía un *odds ratio* (OR) de 0,33 ($p=0,02$) para la presencia de EPOC y el genotipo 10/12 un OR de 3,64 ($p=0,02$). Ningún genotipo de SERTin2 presentó un OR estadísticamente significativo para asma. **Discusión:** los VNTR de SERT parecen tener impacto funcional sobre el transportador, afectando el metabolismo de la serotonina lo cual influye en la fisiopatología del EPOC. **Conclusiones:** El genotipo de SERTin2 10/10 es un factor genético protector y el genotipo 10/12 un factor de riesgo para la presencia de EPOC.

Palabras clave: VNTR, SERT, MUC7

MARCADORES DE REACCIONES ALÉRGICAS EN NIÑOS CON TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

(Markers in allergic reactions in children with Autism Spectrum Disorders)

K. Marciales¹, M.F. Garcés¹, A.C. Márquez².

¹Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. ²Unidad de Autismo "Negra Matea", Maternidad Concepción Palacios, Caracas, Venezuela.

Correo: katiuskam9@gmail.com

Resumen

Introducción: Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) son un grupo heterogéneo de desórdenes que interfieren con el adecuado desarrollo social y de la comunicación. Se ha sugerido que algunos péptidos, entre estos el gluten y la caseína, pueden afectar de forma crónica el tracto gastrointestinal de los TEA e intensificar los trastornos neurológicos, asimismo estudios revelan la aparición de infecciones recurrentes debido a alteraciones inmunológicas. **Objetivo:** Evaluar marcadores de reacciones alérgicas en niños con TEA que asisten a la Unidad de Autismo de la Maternidad Concepción Palacios. **Metodología:** Determinación cuantitativa de inmunoglobulinas IgG específicas contra alimentos e inhalantes, Inmunoglobulinas G y A totales e Inmunoglobulina E total, a través del uso de paneles de Alergia (AllergyScreen), ensayo de inmunodifusión radial (LTA RID) y técnica de ELISA (ALLERG-O-LIQ) respectivamente, en el suero de 62 niños con TEA y 68 niños controles. **Resultados:** Un 70,97% de los niños con TEA presentaban trastornos gastrointestinales y elevadas concentraciones de IgG específica para trigo ($p=0,010$), arroz ($p=0,012$) y *DermatophagoidesFarinae* ($p=0,010$) en comparación al grupo control, sin embargo, un alto porcentaje, de los niños de ambos grupos, manifestó anticuerpos IgG contra varios alérgenos. La media de las concentraciones de IgG e IgA total se encontraban dentro del intervalo de referencia y los de IgE total se encontraban aumentados en ambos grupos (paciente/control). **Conclusión:** Altas concentraciones de anticuerpos contra estos alérgenos parecen estar relacionados con las manifestaciones gastrointestinales que presentan los niños con TEA que fueron objeto del presente estudio.

Palabras clave: Trastornos del Espectro Autista, reacciones alérgicas, manifestaciones gastrointestinales.

POLIMORFISMO DEL GEN DEL GRUPO SANGUÍNEO DUFFY (DARC) ENTRE PACIENTES CON MALARIA DE DOS COMUNIDADES DEL MUNICIPIO SIFONTES-ESTADO BOLÍVAR

(Polymorphisms of DARC (Duffy Antigen Receptor for chemokines) gene among malaric patients from two communities of the Sifontes municipality- Bolivar State)

P. Raffoul^{1,2}, M. Fernández-Mestre¹, M. Garcés²

Correo: pacojraffouls@gmail.com

¹*Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Centro de Medicina Experimental. Laboratorio de Fisiopatología. Sección Inmunogenética*

²*Universidad Central de Venezuela (UCV), Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Laboratorio de Ciencias Aplicadas*

Resumen

Introducción: La malaria es una enfermedad infecciosa causada por especies de parásitos del género *Plasmodium*. La especie *Plasmodium vivax* infecta los eritrocitos humanos a través de un mecanismo que requiere la interacción entre una proteína parasitaria, denominada Proteína de Unión a Duffy (PvDBP), y el receptor DARC ubicado sobre la membrana del reticulocito. El sistema DARC presenta cuatro alelos que origina cinco fenotipos. Considerando que *Plasmodium vivax* invade únicamente los eritrocitos humanos DARC positivos, que la expresión de este antígeno está determinado por la variabilidad del gen que lo codifica, que el 90% de la casuística en Venezuela ocurre en el estado Bolívar, encontrándose éste en situación de epidemia para malaria, planteamos como **Objetivo:** Determinar la distribución de los genotipos del grupo sanguíneo Duffy en pacientes maláricos de dos comunidades del municipio Sifontes-Estado Bolívar. **Metodología:** Se estudio un total de 107 individuos: 55 de Arimatepuy y 52 de San Miguel de Betania. El polimorfismo se determinó mediante la amplificación del ADN genómico empleando la reacción en cadena de la polimerasa con iniciadores de secuencia específica (PCR-SSP). Las frecuencias alélicas y genotípicas se determinaron por conteo directo. **Resultados:** En ambas comunidades las frecuencias alélicas y genotípicas fueron similares. El alelo *Fy* presentó una frecuencia incrementada en individuos con antecedentes maláricos de Arimatepuy **Discusión:** La distribución de los genotipos y alelos del gen *DUFFY* en las comunidades estudiadas son similares a las descritas en comunidades indígenas de la amazonia. **Conclusión:** El alelo *Fy* y el genotipo heterocigoto *FyaFyb* son los más frecuentes.

Palabras clave: Malaria, *Plasmodium vivax*, DARC.

PAPEL DE LOS RECEPTORES DE NPY, VIP, CGRP Y SP EN LA RESPUESTA QUIMIOTÁCTICA INDUCIDA EN *LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS*

(Rol of receptors on chemotactic responses induces by NPY, VIP, CGRP and SP in vitro on promastigotes of *Leishmania (Viannia) braziliensis*)

M. Giammarresi, E. Díaz, L.Köhidaí, O. Vanegas y A. Ponte-Sucre.

Laboratorio de Fisiología Molecular. IME.

Escuela "Luis Razetti". Facultad de Medicina. UCV.

Correo: michelleeugenia@hotmail.com

Resumen

La quimiotaxis es un paso fundamental para comprender la interacción *Leishmania*-macrófago (Mø). Los neuropéptidos (NPY, VIP, CGRP y SP) liberados en la piel, podrían modular la migración que la precede. En este trabajo evaluamos in vitro el papel de los receptores para neuropéptidos (NP) en la respuesta quimiotáctica inducida por los mismos en promastigotes de *L. (V.) braziliensis*. Para evaluar la quimiotaxis se utilizó la técnica de "Capilares -Dos Cámaras", modificada por Díaz y Col. Nuestros resultados demostraron que: el efecto quimiotáctico de NPY (10^{-9} M), VIP (10^{-10} M), CGRP (10^{-8} M) y SP (10^{-8} M) en promastigotes es revertido por antagonistas para cada ligando; y solo el antagonista $[D\text{-Pro}^2, D\text{-Trp}^{7,9}\text{-Sustancia P}(10^{-6}$ M) resulta quimiorepelente para *L. (V.) braziliensis*; esto sugiere, que podría actuar como agonista inverso. Adicionalmente, se evaluó el efecto de los NP a concentraciones quimiotácticas sobre el potencial de membrana, sin encontrar cambios significativos en este parámetro; son necesarias técnicas más sensibles para evaluar este efecto en *Leishmania*. Por otra parte, se estudió el efecto de la SP (10^{-8} M) en la interacción promastigote-Mø. La SP disminuyó la adhesión de los promastigotes al Mø. Este resultado sugiere que SP podría alterar esta interacción como resultado de su efecto quimioatrayente. Dicho efecto podría estar mediado por receptores, ya que la incubación previa de promastigotes con $[D\text{-Pro}^2, D\text{-Trp}^{7,9}\text{-Sustancia P}(10^{-6}$ M), revierte el efecto observado. Proponemos que la respuesta quimiotáctica estudiada en *L. (V.) braziliensis* estimulada por NP estaría mediada principalmente por receptores, los cuales podrían ser putativos adenilatociclasa (RAC).

Palabras clave: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, neuropéptidos, quimiotaxis.

POLIMORFISMOS DEL GEN DE APOLIPOPROTEÍNA E EN NIÑOS CON FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS

(Polymorphisms of apolipoprotein E in children with cardiometabolic risk factors)

¹M. Oliveros, ¹M. Garcés, ¹S. Hernández, ¹C. Hernández, ¹H. Stekman, ²A. Lopez, ²I. Soto De Sanabria.

¹Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela, ²“Hospital JM de los Ríos”. mariajoliverosc@hotmail.com, mariafatimagarcas@hotmail.com, stefiher@hotmail.com

Resumen

Introducción: El genotipo de la ApoE puede explicar un elevado porcentaje de la variabilidad en los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL-c. Si el genotipo está presente alelo ε4 se asocia con niveles más elevados de colesterol y LDL-c. El Objetivo del estudio fue evaluar la relación entre el polimorfismo del gen *ApoE* con factores de riesgo cardiometabólicos en niños. Se tomaron muestras de sangre a 524 niños que acuden al servicio de nutrición, crecimiento y desarrollo del Hospital de niños, los cuales 190 tienen diagnóstico de sobrepeso y/o obesidad, 99 diagnóstico de hipercolesterolemia, 63 resistencia a la insulina, 48 niños con diagnóstico de hipertrigliceridemia y 124 niños no obesos sin diagnóstico de hipercolesterolemia ni resistencia a la insulina (controles). Se determinó para el estudio los valores de colesterol total, HDL-c, LDL-c, VLDL-c, triglicéridos, glucosa e insulina; así mismo se realizó extracción de ADN y determinación de los polimorfismos del gen de *ApoE*. **Resultados:** La distribución de la frecuencia del alelo ε4 del gen de ApoE fue: 25,8% en obesos, 27,0% en hipercolesterolémicos, 30,2% en resistentes a la insulina, 25% en hipertrigliceridémicos y 12,1% en el grupo control. **Conclusión:** En los grupos de obesos e hipercolesterolémicos se observa una predisposición al aumentar la concentración de colesterol total, LDL-c y triglicéridos asociable con la presencia del ε4; por su parte el grupo de niños, con obesidad, hipercolesterolemia resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia se encontró que existe diferencias estadísticamente significativas entre el alelo ε4 con respecto al grupo control, lo que refiere a una relación clínica importante entre la presencia del alelo y el desarrollo de la enfermedad.

Palabras clave: ApoE, niños, Factores de riesgo cardiometabólicos.

POLIMORFISMO -174 G/C DEL GEN PROMOTOR DE INTERLEUCINA 6 (IL-6) EN NIÑOS CON FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO

(Polymorphism -174 G/C of the gene interleukin 6 (IL-6) promotor in children with cardiometabolic risk factors)

S. Hernández¹, M. Garcés¹, M. Oliveros¹, C. Hernández¹, H. Stekman¹, A. López², I. Soto de Sanabria².

¹*Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis, Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas. Universidad Central de Venezuela.*

²*Médico Pediatra. Hospital de Niños "JM. De los Ríos". Caracas-Venezuela. stefiher@hotmail.com*

Resumen

Introducción: La interleucina 6 (IL-6) es una citocinaproinflamatoria que se ha asociado con obesidad, resistencia a la insulina (RI) y otros trastornos cardiometabólicos. **Objetivo:** Evaluar la relación entre el polimorfismo -174 G/C del gen promotor de IL-6 con el riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas en niños obesos pre-púberes. **Metodología:** Se extrajeron 457 muestras de sangre a niños que acuden al servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos", de los cuales 202 tienen diagnóstico de obesidad y RI, 170 niños no obesos sin alteraciones metabólicas (controles). Se determinaron los valores de colesterol total y sus fracciones, triglicéridos, glucosa e insulina; asimismo se realizó extracción de ADN y determinación del polimorfismo-174 G/C del gen promotor de IL-6. **Resultados:** La distribución de la frecuencia del alelo G fue: 79% en obesos con RI, 84% en obesos y 89% en el grupo control; para el alelo C fue: 21% en obesos con RI, 16% en obesos y 11% en el grupo control. **Conclusión:** Se observó una asociación entre la presencia del genotipo G/C y C/C del gen IL-6 con factores de riesgo cardiometabólicos (obesidad y RI) en los participantes, así como los niños obesos con RI portadores del alelo C del gen IL-6 presentan 4 veces más riesgos a presentar RI que los portadores del alelo G y los niños obesos portadores del alelo C del gen IL-6 presentan 1,6 veces más riesgos a presentar obesidad que los niños portadores del alelo G.

Palabras clave: Interleucina 6 (IL-6), polimorfismo, factores de riesgo cardiometabólico.

POLIMORFISMO ALA54THR DEL GEN FABP2 ASOCIADO A LA SUCEPTIBILIDAD DE DESARROLLAR SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS PRE PÚBERES

(Polymorphism ALA54THR of the FABP2 gene associated with susceptibility to develop metabolic syndrome in prepubertal children)

G. Fernández, C. Sorondo, J. Spadolini, A. López, I. Soto de Sanabria

Universidad Central de Venezuela, Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas.

Escuela de Bioanálisis-UCV

Correo: gleinys12@hotmail.com

Resumen

Introducción: El Síndrome Metabólico es una entidad de etiología multifactorial, en la que intervienen diversos factores ambientales, genéticos y sociales. Los principales genes candidatos a estudiar son aquellos relacionados con la regulación de la homeostasis de la glucosa, del metabolismo lipídico y/o de la secreción y acción de la insulina los cuales permitirán desarrollar planes para realizar un diagnóstico temprano de las patologías relacionadas y de la posibilidad de prevención y promoción de la salud. **Objetivo:** Evaluar la posible asociación entre el polimorfismo del gen *FABP2* con factores de susceptibilidad a desarrollar síndrome metabólico en niños pre-púber. **Metodología:** se estudiaron 222 niños que acudieron al Servicio de Crecimiento, Nutrición y Desarrollo del Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”, realizándoles mediciones antropométricas, determinaciones bioquímicas y moleculares. La determinación del polimorfismo fue realizada mediante la técnica de PCR-RFLP. **Resultados y Discusión:** se obtuvo que el polimorfismo del gen *FABP2* tiene una posible asociación entre los diferentes genotipos con al menos un alelo Thr en el grupo de niños obesos, con 2 factores de riesgo y con más de 3 factores de riesgo, en comparación con el grupo control, lo cual sugiere que la presencia de al menos un alelo Thr confiere susceptibilidad a desarrollar SM (obesidad, RI, dislipidemias). Por otra parte, la presencia del genotipo Ala54Ala parece conferir protección a desarrollar desórdenes cardiometabólicos. **Conclusión:** Se observó una posible asociación entre los genotipos con al menos un alelo Thr (Thr54Thr+Thr54Thr) del gen *FABP2* y susceptibilidad a desarrollar SM.

Palabras clave: Polimorfismo, *FABP2*, obesidad.

ENFERMEDAD DE CHAGAS EN ADULTOS INMUNOSUPRIMIDOS

(Chagas disease in immunosuppressed adults)

Alvarado C, Cebrian D, Díaz-Bello Z, Muñoz-Calderón A, De Abreu F, Noya O.

Tutores: Borrego A, Alarcón de Noya B.

Escuela de Medicina "Luis Razetti", Sección de Inmunología, Instituto de Medicina Tropi-cal, Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela

Correo: diegojcebrian@gmail.com

Resumen

La infección por *Trypanosomacruzi* endémica en América, no siempre es conocida por las personas con Enfermedad de Chagas (ECh) descubriéndose fortuitamente por algún control médico. Cuando a una persona infectada se le suma un proceso de inmunosupresión (medicamentoso, infeccioso, autoinmune ó neoplásico), los parásitos pueden aflorar y presentarse una reactivación semejante a la fase aguda con posible desenlace fatal. Se presentan tres casos en adultos venezolanos con dos resultados fatales. Caso 1: hombre de 60 años con linfoma quien consulta por fiebre, disnea y edema en miembros inferiores. Caso 2: mujer de 69 años con linfoma cutáneo en malas condiciones generales. Ambos pacientes se hospitalizaron y en los frotis sanguíneos se observaron tripomastigotes. Los exámenes serológicos y PCR resultaron positivos uno de ellos con carga parasitaria aproximada de 1800 parásitos/microlitro. Los pacientes fallecieron antes de recibir tratamiento antiparasitario. Caso 3: mujer de 52 años con ECh en fase crónica quien recibió tratamiento específico suspendido por efectos colaterales. Luego de dos años de evolución clínica aceptable y asintomática, se inicia disnea a medianos esfuerzos desarrollando pericarditis. Se visualizó tripomastigotes en cultivo. Esta paciente había recibido esteroides por una infección respiratoria dos meses antes. La inmunosupresión de cualquier naturaleza puede liberar los mecanismos inmunes que mantiene a *T. cruzi* limitado a los tejidos en nidos de amastigotes. En países endémicos como Venezuela, el despistaje de ECh previo a la administración de drogas inmunosupresoras (quimioterapia, esteroides) y en pacientes inmunocomprometidos (HIV, LED, etc.) debería incluirse en los protocolos de tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, Inmunosupresión, Comorbilidad.

COMPARACIÓN DE DOS CEPAS DE *TRYPANOSOMACRUZI* DEL GENOTIPO TcIII OBTENIDAS DE *DASYPUSNOVEMCINTUS* Y *PANSTRONGILUSGENICULATUS*, PROCEDENTES DE DOS REGIONES GEOGRÁFICAS DE VENEZUELA

(Comparison of two strains of *Trypanosomacruzi* genotype TcIII of *Dasypusnovemcintus* and *Panstrongilusgeniculatus* from two geographical regions of Venezuela)

V.Rodríguez, M. Rodríguez y H. J. Carrasco

Universidad Central de Venezuela, Instituto de Medicina Tropical, Laboratorio de Biología Molecular de Protozoarios. Correo: veneziamargarita@hotmail.com

Resumen

Introducción: La enfermedad Chagas, causada por el protozoario *Trypanosomacruzi*, es endémica en el continente Americano, afectando entre seis y siete millones de personas. La infección humana es un evento reciente en la historia evolutiva del parásito y se ha observado que diferentes poblaciones parasitarias poseen distintos comportamientos de infectividad y virulencia. Estas poblaciones naturales están compuestas por clones múltiples, distribuidos en 6 Unidades Discretas de Tipificación (UDTs) o genotipos: TcI a TcVI. En Venezuela, la infección con TcIII no ha sido detectada en humanos, pero sí en *Dasypusnovemcintus*, asociado con la especie de triatomo *Panstrongilusgeniculatus*; el cual habita en las madrigueras de estos mamíferos. **Objetivo:** Comparar el comportamiento biológico de dos cepas de *Trypanosomacruzi* del genotipo TcIII obtenidos de *Dasypusnovemcintus* y *Panstrongylusgeniculatus*, procedentes del Estado Barinas y del Estado Sucre, respectivamente. **Métodos:** Se utilizaron dos cepas del genotipo TcIII (PARAMA 6 y EM1505) obtenidos de *Dasypusnovemcintus* y *Panstrongylusgeniculatus*, procedentes del Estado Barinas y del Estado Sucre, respectivamente. Se estudió el comportamiento biológico *in vitro* e *in vivo* de ambas cepas utilizando medio de cultivo líquido RPMI y ratones de laboratorio cepa Balb/c. **Resultados:** La cepa PARAMA 6 mostro un mayor crecimiento en medio de cultivo, mientras que la cepa EM1505 presentó una mayor infectividad en ratones, siendo ambas cepas no letales en este modelo murino. **Conclusión:** Los resultados indican diferencias en el comportamiento biológico de las cepas y pudieran ayudar a explicar la evolución de la enfermedad, en Venezuela, causada por el genotipo TcIII de *T. cruzi*.

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*, genotipo TcIII, comportamiento biológico, Enfermedad de Chagas.

INFECCIÓN DE TRES ESPECIES DE INSECTOS TRIATOMINOS CON DOS AISLADOS DE *TRYPANOSOMACRUZI* DEL GENOTIPO TcIII

(Infection of three species of triatomine bugs with two *Trypanosomacruzi* isolates of TcIII genotype)

M. C. Graterol, M. Rodríguez, H. J. Carrasco

Laboratorio de Biología Molecular de Protozoarios, Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela, marycgil17@hotmail.com

Resumen

Introducción: El *Trypanosomacruzi*, parásito hemoflagelado causante de la enfermedad de Chagas, cumple parte de su ciclo de vida en el intestino de los triatominos, los cuales constituyen la principal forma de transmisión en humanos. En América las diferentes poblaciones de este parásito se dividen en 6 genotipos: TcI a TcVI. Existe poca información sobre el genotipo TcIII y al parecer se ha descrito sólo en ciclo de vida silvestre. En Venezuela se ha reportado este genotipo principalmente en armadillos (*Dasypus novemcinctus*) y en el insecto *Panstrongylus geniculatus*, que actúa como vector en la naturaleza. **Objetivo:** determinar las diferencias de infección por *Trypanosomacruzi* genotipo TcIII en tres especies de triatominos (*Rhodnius prolixus*, *Triatoma maculata* y *Panstrongylus geniculatus*). **Metodología:** se infectan experimentalmente estas especies con aislados de *Trypanosomacruzi* del genotipo TcIII, obtenidos de un *Dasypus novemcinctus* y de *Pastrongylus geniculatus* procedentes del occidente y oriente de Venezuela, respectivamente. **Resultados:** en *R. prolixus* se observó la presencia de parásitos en menor tiempo aunque en muy baja proporción, la cual se redujo hasta casi desaparecer. En *T. maculata* la infección apareció en un tiempo mayor y similar al de *P. geniculatus*, pero la infección en *T. maculata* se redujo significativamente en el tiempo, mientras que en *P. geniculatus* se mantuvo en una alta proporción. **Conclusión:** Estos resultados indican que el genotipo TcIII está mejor adaptado a *P. geniculatus*, tal como se observa en la naturaleza. Igualmente pueden explicar porque no se ha podido obtener el genotipo TcIII en humanos mediante xenodiagnóstico.

Palabras clave: *Trypanosomacruzi*, triatominos, xenodiagnóstico.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS DE LA ARTERIA HEPÁTICA PROPIA

(Anatomical considerations of the hepatic artery proper)

Coluccio, J. Dámaso, J. Antonetti, C.

UCV, Facultad de Medicina, Instituto Anatómico “José Izquierdo”, Laboratorio de Investigaciones Neuroanatómicas y Embriológicas. Neurolab1973@gmail.com

Resumen

El conocimiento de la variabilidad en la irrigación hepática es relevante, principalmente para evitar lesiones durante procedimientos quirúrgicos en esa zona. En el presente trabajo se disecaron 34 piezas anatómicas de fetos venezolanos de ambos sexos, semanas de gestación entre 20 y 40, provenientes de hospitales públicos del área metropolitana previa solicitud formalmente realizada por la Dirección del Instituto Anatómico “José Izquierdo”. En nuestra investigación, apreciamos un total de 6 patrones con variaciones anatómicas de la arteria hepática propia y sus ramas, obteniendo como el primer patrón, el de disposición clásica con un 23,52%, siendo esta la variación anatómica encontrada más frecuente, en este patrón encontramos que la arteria hepática propia se origina de la arteria hepática común, dando así sus ramas hepática izquierda y hepática derecha donde la arteria cística está originándose de la hepática derecha, mientras que en el patrón 6 con un 52,94% de las piezas, agrupamos todos los casos con variaciones únicas, en donde encontramos una arteria hepática derecha aberrante accesorio, una arteria hepática izquierda aberrante accesorio, mientras que tres de las variantes eran arterias hepáticas derechas aberrantes reemplazantes. También se encontró en este último patrón lo que nosotros denominamos arterias hepáticas intermedias, las cuales se originaban en un 60% de la hepática derecha, 20% de la Hepática propia y 20% de la Hepática común.

Palabras clave: Arteria hepática propia, Arteria hepática derecha, arteria hepática izquierda.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS SOBRE EL HILIO HEPÁTICO

(Anatomic considerationsof the hepatic hilum)

J. Dámaso*, J. Coluccio*, C. Antonetti**

Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Instituto Anatómico “José Izquierdo”, Laboratorio de Investigaciones Neuroanatómicas y Embriológicas.

**Estudiante de pregrado de medicina. Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.*

***Jefa del Laboratorio de Investigaciones Neuroanatómicas y Embriológicas. Instituto Anatómico “José Izquierdo”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.*

Correo: jdamasoro@hotmail.com

Resumen

El conocimiento sobre las posibles variantes en la disposición de los elementos del pedículo hepático a nivel del hilio es vital para evitar lesiones iatrogénicas durante ciertos procedimientos quirúrgicos. Esta investigación tiene como finalidad contribuir al conocimiento actual sobre el hilio hepático. Se disecaron 34 cadáveres de fetos humanos de ambos sexos, con edades gestacionales entre 20 y 39 semanas, procedentes de hospitales del Área Metropolitana de Caracas y conservados en formaldehído al 10%. La arteria hepática derecha se ubicó preferentemente en el plano intermedio (70,59%), la arteria hepática izquierda en el superficial (85,29%), las vías biliares en el superficial (58,82%) y la vena porta en el profundo (96,97%). Se establecieron seis disposiciones por planos de estos elementos, observándose el patrón “clásico” (Tipo i. Superficial: vías biliares; intermedio: arterias hepáticas, y profundo: vena porta) sólo en el 11,76%, aunque en el 94,12% de los casos las vías biliares y las arterias hepáticas ocuparon una posición superficial (independientemente de su relación entre sí) a la vena porta (Tipos i, ii, iii y iv). Las vías biliares fueron superficiales a la arteria hepática derecha en el 60,61% de los casos. Cuando presentes, las arterias hepáticas derecha, izquierda e intermedia ingresaron al hígado sin dividirse en la mayoría de los casos (82,35%, 61,76% y 80,00%, respectivamente); las vías biliares emergieron como conducto hepático común en el 91,18%, aunque un canalículo biliar aberrante estuvo presente en 3 piezas (8,82%), y la vena porta ingresó como un tronco único en el 78,13%.

Palabras clave: Hígado, hilio hepático, variantes anatómicas.

NIVEL SÉRICO DE ADIPOQUINAS EN INDIVIDUOS CON OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO DE LA PARROQUIA SAN JOSÉ, COTIZA

(Serum Adipokines Level in Patients With Obesity and Metabolic Syndrome)

¹Di Toro Mammarella, G; ^{2,4}Mathison, Y.; ²Romero, E.; ³López, Y.; ⁴Israeli, A.; ¹Bianchini, Geo.; ¹Orejas, J.; ⁴Pastorello, M.; ⁴Matos, M.; ⁴Camacho, E.

¹Estudiantes de Medicina, Escuela José María Vargas; ²Cátedra de Farmacología y ³Cátedra de Clínica Médica A, Facultad de Medicina, Escuela José María Vargas; ⁴Laboratorio de Neuropéptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, gessdt@gmail.com

Resumen

Introducción: La obesidad (OB) y el síndrome metabólico (SM) son epidemia en el siglo XXI, caracterizadas por un estado proinflamatorio producto de la liberación de citocinas por parte del tejido adiposo enfermo (adipoquinas), que predispone al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular (ECV) y cáncer. **Objetivos:** Se desea comparar los niveles séricos de citocinasproinflamatorias en los individuos con OB y SM con respecto a individuos sanos. **Métodos:** Se determinó mediante un estudio analítico de corte transversal, los niveles séricos de las citocinasproinflamatorias IL-6, G-CSF, GM-CSF, MCP-1, RANTES, TNF-a y VEGF de 22 individuos (8 mujeres y 14 hombres) evaluados en la Parroquia San José, Cotiza de Caracas, entre 2013 y 2014. **Resultados:** Se dividió la muestra en pacientes con y sin OB y SM según las definiciones de la Adult Treatment Panel III (ATPIII), y se obtuvo que los niveles promedio de las citocinasproinflamatorias son superiores en los individuos con OB y SM comparado con los individuos sanos. **Discusión:** Estos datos son similares a los obtenidos por J., Guzmán (México) al correlacionar el SM con la inflamación. **Conclusiones:** Nuestros resultados demuestran un incremento de las citocinasproinflamatorias en los pacientes con OB y SM en esta muestra.

Palabras clave: adipoquinas, inflamación, síndrome metabólico.



Actividades

del Postgrado

en Ciencias

Fisiológicas

POSTGRADO EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS: MISIÓN, VISIÓN Y PERSPECTIVAS

KEYBELL M. DÍAZ G.¹, CARMEN C. GARCÍA G.² y ZURY A. DOMINGUEZ D.³
Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Postgrado en Ciencias Fisiológicas. ¹*keybell.diaz@ucv.ve,* ²*carcrig@gmail.com,* ³*zuryanadd@gmail.com*

Resumen

La Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela ha sido pionera en la creación y desarrollo de los estudios de postgrado del país. Los egresados de estudios de cuarto nivel están llamados a ser los elementos multiplicadores del conocimiento y son cada día más imprescindibles para lograr el adelanto científico, tecnológico y cultural del país. El desarrollo de investigaciones en bioquímica, fisiología, farmacología y fisiopatología dentro del área de las ciencias de la salud, genera exigencias crecientes que involucran conocimientos de avanzada y en profundidad de los procesos celulares y moleculares, el establecimiento de interacciones exitosas con los pares y el trabajo multidisciplinario productivo y competitivo. En el contexto anterior el Postgrado en Ciencias Fisiológicas es una necesidad que justifica su existencia y constituye la herramienta idónea necesaria para lograr la consolidación de esta interdisciplinariedad.

Palabras clave: estudios de postgrado, maestría, doctorado, ciencias fisiológicas, facultad de medicina.

MISSION, VISION AND PROSPECTS OF THE GRADUATE PROGRAM ON PHYSIOLOGICAL SCIENCES

Abstract

The Faculty of Medicine of the Central University of Venezuela has been a pioneer entity for the creation and expansion of graduate studies in the country. Master and Doctoral graduates are called to be multiplier elements of knowledge and are progressively becoming more essential to achieve the scientific, technological and cultural development of the country. The expansion of research in biochemistry, physiology, pharmacology and pathophysiology in health sciences, involves thorough knowledge of cellular and molecular processes, the establishment of successful interactions with peers and productive and competitive multidisciplinary work. Therefore, the Graduate Program of Physiological Sciences is the ideal tool needed to achieve the consolidation of this interdisciplinary approach.

Keywords: graduate studies, master, doctorate, physiological sciences, faculty of medicine.

Los estudios de postgrado, ideados como una extensión de las carreras universitarias, satisfacen los requerimientos de perfeccionamiento y ampliación de la competencia profesional, entendida esta, como el desarrollo de actitudes, habilidades y destrezas que garanticen un desempeño óptimo en el ejercicio de la profesión. Esta etapa de la formación debe ser pensada en función de las necesidades sociales, económicas y culturales de la población, así como de los requerimientos científicos y tecnológicos del aparato productivo. Según Claudio Bifano (1985), “los estudios de cuarto nivel sirven el doble propósito de proveer de personal altamente entrenado al sistema científico-tecnológico y de fortalecer el

desarrollo de las actividades de investigación en los centros de educación superior” (citado por Torres y Torres, 1998).

De acuerdo a la concepción de los estudios superiores previamente mencionada, el Postgrado en Ciencias Fisiológicas (PGCF) se originó como un curso académico de Especialización en Ciencias Fisiológicas en el año 1972, con el objetivo de formar investigadores y docentes en este campo (Boletín 1972-2002). El PGCF posteriormente se consolidó como el primer curso de maestría (18 de enero de 1973) y de Doctorado (15 de junio de 1983) dentro de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (Ponte-Sucre *et al.*, 1999).

Actualmente, nuestra Facultad a través de la Coordinación de Estudios de Postgrado, ofrece un total de ciento treinta y cuatro cursos de cuarto nivel que se dictan en 28 sedes. Estos cursos contemplan 4 Doctorados y 10 Maestrías, entre ellos el PGCF (Vargas-Arenas, 2003).

El principal objetivo de nuestro programa es la formación de recursos humanos con un alto nivel de conocimientos y capacitación para realizar investigación básica y aplicada en los distintos campos de las ciencias fisiológicas, capaces de responder a los cambios del entorno y de laborar en universidades e instituciones dedicadas a actividades de investigación a escala nacional e internacional.

De esta manera, el PGCF tiene la misión de formar investigadores docentes y profesionales, líderes en sus campos de acción, emprendedores, innovadores, competitivos, con visión de futuro, vocación de servicio, apego a principios éticos y que demuestren un compromiso con la sociedad y el país.

En nuestra visión, nos concebimos como un ente académico reconocido por su buena calidad en el ámbito nacional, comprometido con el país, con proyección internacional, altos niveles de excelencia, constituyéndonos en un referente cada vez más importante en la formación, investigación e innovación de profesionales provenientes de diferentes áreas del campo de la salud y las ciencias.

Actualmente están cursando el PGCF 23 estudiantes graduados, egresados tanto de la Facultad de Medicina (Bioanalistas, Nutricionistas, Médicos, Enfermeras) y de otras facultades (Ciencias, Odontología, Ciencias Veterinarias, Farmacia) del país y de otras latitudes.

En los últimos 10 años, han egresado de nuestras filas, 4 estudiantes de Maestría y 7 estudiantes de Doctorado, que han presentado tesis en diversas áreas que constituyen aportes originales en sus campos de acción (Figura 1).

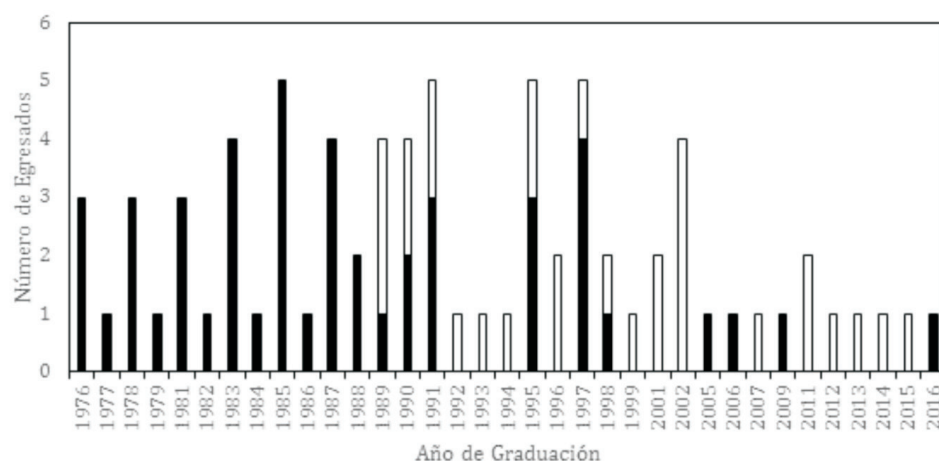


Figura 1. Número de egresados por año del Postgrado en Ciencias Fisiológicas. Maestría ■ y Doctorado □. Los estudios de Doctorado fueron establecidos a partir de 1983.

Para continuar garantizando el éxito de nuestros estudiantes se propone, continuar enriqueciendo el PGCF con profesores de otros institutos y escuelas, incorporar las nuevas tecnologías de la información y la comunicación (TIC), en conjunto con otras instancias de la facultad a fin de ampliar el universo de ofertas para nuestros estudiantes. Asimismo, continuaremos velando por la integración del PGCF con otros postgrados para consolidar un trabajo multidisciplinario y por el establecimiento de alianzas con instituciones que puedan ofrecer recursos de investigación a nuestros alumnos. De este modo continuaremos siendo una fuente de investigadores y docentes preparados para nuestra facultad y otras instituciones del país y del mundo.

Referencias

- PONTE-SUCRE A., TORREALBA A. T., GONZÁLEZ E. (1999). “*Postgrado en Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela: XXV años de historia*”. Acta Científica Venezolana 50: 220-226.
- COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO, FACULTAD DE MEDICINA, UCV. (2004) “*Trabajos de Grado de Maestría y Tesis de Doctorado 1972-2002*”. Boletín Bibliográfico Editora Dra. Raquel Pedroza, 1-88.
- TORRES PADILLA J. E., TORRES RIVAS E. (1999). “*La formación de postgrado de los profesores universitarios: caso de una universidad latinoamericana*”. Universidad de los Andes.
- VARGAS-ARENAS R. E. (2003). “*Estudios individualizados de maestría y de doctorado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, evolución y resultados de la aplicación del programa (1996-2002)*”. Revista de la Facultad de Medicina 26(1).



Resúmenes

de los trabajos presentados
por los
Estudiantes
del Postgrado
en Ciencias Fisiológicas

EVALUAR LOS EFECTOS TÓXICOS DEL VENENO DE SERPIENTE CUAIMA (*LACHESIS MUTA*) EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR DEL MODELO PEZ CEBRA (*DANIO RERIO*)

Yurisbeth Zanotty¹, Marco Álvarez³, Alexis Rodríguez-Acosta¹.

¹Laboratorio de Inmunoquímica y Ultraestructura, Instituto Anatómico. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. zanotty85@hotmail.com.

²Sección de Microscopia, Instituto Anatómico José Izquierdo, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

Resumen

El accidente ofídico, es considerado un problema de Salud Pública, en las zonas tropicales y subtropicales del mundo. La variabilidad en la composición de los venenos de serpientes, arroja diferencias en el desarrollo de la fisiopatología presentada en casos de envenenamiento. La cardiotoxicidad inducida por los venenos, ha sido un tema de gran preocupación médica, ya que la mayoría de los pacientes envenenados por la familia Viperidae, posiblemente, pueden desarrollar daños cardíacos. Esta aprehensión, ha estimulado la búsqueda de modelos experimentales de alta eficiencia, que permitan la obtención de señales de toxicidad sistémica emitidos por el animal experimental, sometido a la acción de agentes tóxicos tales como venenos de serpiente. En este trabajo, nos interesa poner a prueba las proteínas de peso molecular bajo, del veneno de serpiente *Lachesis muta* (*Lm*), y exponer sus fracciones en larvas de pez cebra de 5 días post fertilización para evaluar los efectos ocasionados. Con esta finalidad, se cuantifica la tasa cardíaca, ritmicidad, circulación, morfología, y también, se determinan las tasas y disfunciones de ritmo auriculo-ventriculares, trombosis y edema, en el modelo de pez cebra (*Danio rerio*), bajo la acción de la toxina del veneno de serpiente de cuaima (*Lmm*). Para establecer usos farmacológicos, hemos tratado a los peces cebra con veneno crudo y fracciones de bajo peso molecular (por debajo de 30 kDa) de *Lm*, utilizadas como sustancias cardioactivas y /o cardiotoxinas, identificando los ritmos cardíacos y frecuencias auriculares y ventriculares (AV) anormales, bloqueos o fallas en la ritmicidad, de etiología variable, presencia de edema, trombosis y muerte. Bajo el espectro de su capacidad potencial, para evaluar en modelos cardíacos, tanto *in vitro* como *in vivo* y la capacidad de demostrar los efectos en la cardioactividad o toxicidad de las sustancias, se espera que esta metodología tenga múltiples aplicaciones en el área de la cardio-farmacología, y proyecte incontables beneficios y avances en el campo de la biología emergente de accidente ofídico. Nos gustaría proponer, que el pez cebra (*Danio rerio*) será un sistema animal modelo, útil para el estudio de la cardiotoxicidad, producida por la acción del veneno *Lm*. Resaltando, además, que el empleo de este sistema *in vivo* e *in Vitro* y la sustitución de los animales con embriones de pez cebra, confiere numerosas ventajas con relación a otros modelos experimentales utilizados. Es coherente, con el enfoque bioético la práctica con estos animales de experimentación por motivos: científicos, biológicos, reducción de costos de mantenimiento, alimentación, seguridad al utilizarlos y reproducción. Hemos demostrado que pueden usarse de manera útil para el estudio de toxicidad asociada al veneno de serpientes.

Palabras clave: accidente ofídico; *Lachesis muta*; cardiotoxicidad; pez cebra (*Danio rerio*); veneno de serpiente.

EVALUACIÓN DE OVOCITOS DE *RHINELLA MARINA* COMO SISTEMA DE EXPRESIÓN HETERÓLOGA DE ACUAPORINAS: ACUAPORINA 1 DE HUMANOS (hAQP1) Y ACUAGLICEROPORINAS DE *TRYPANOSOMA BRUCEI* (TbAQPs)

(Evaluation of *Rhinella marina* oocytes as heterologous expression system of aquaporin: human aquaporin 1 (hAQP1) and aquaglyceroporins of *Trypanosomabrucei* (TbAQPs))

ROJAS V¹, ORTIZ Y¹, MARSICCOBETRE S², RODRÍGUEZ S¹, ARAQUE V¹, RODRÍGUEZ-ACOSTA A¹, FIGARELLA K¹, UZCÁTEGUI NL¹.

Laboratorio de Ultraestructura e Inmunoquímica, Instituto Anatómico, Universidad Central de Venezuela ⁽¹⁾. Unidad de Polimorfismos Genéticos, Fundación Instituto de Estudios Avanzados -IDEA ⁽²⁾. E-mail: vania2319@gmail.com

Resumen

Introducción: Los sistemas de expresión heteróloga son indispensables para el estudio de acuaporinas; por excelencia se utilizan ovocitos de *Xenopus laevis*. Para evitar el uso de especies foráneas en nuestro país, se planteó evaluar ovocitos de *Rhinella marina* (sapo de caña) como sistema alternativo para la expresión de acuaporinas empleando como modelos la acuaporina 1 de humanos (hAQP1) y las acuagliceroporinas de *Trypanosomabrucei* (TbAQPs) previamente caracterizadas. **Materiales y métodos:** Ovocitos de hembras adultas de *Rhinella marina* fueron extraídos quirúrgicamente y defoliculados por tratamiento con colagenasa. Se inyectaron diferentes cantidades de ARN de las acuaporinas y se mantuvieron a 18 °C en medio ND96. Ensayos de permeabilidad al agua se realizaron mediante choques hiposmóticos. El hinchamiento de los ovocitos fue monitoreado usando una cámara digital acoplada a una lupa estereoscópica. Los cambios de volumen se registraron con la aplicación OvoCam. Los resultados se analizaron con Graph-Pad y compararon con los reportados en *Xenopus laevis*. **Resultados:** La permeabilidad al agua (pf) fue igual entre los días dos y tres post-inyección de ARNc-hAQP1 y ARNc-TbAQPs en ovocitos de *Rhinella marina*. El valor de pf calculado para cada acuaporina fue $210,0 \pm 38,3 \mu\text{m s}^{-1}$ (hAQP1); $122,1 \pm 25,6 \mu\text{m s}^{-1}$ (TbAQP1); $182,8 \pm 30,0 \mu\text{m s}^{-1}$ (TbAQP2) y $90,0 \pm 29,5 \mu\text{m s}^{-1}$ (TbAQP3), en tanto que para los ovocitos controles fue $19,5 \pm 5,8 \mu\text{m s}^{-1}$, similar a los reportados en ovocitos de *Xenopus laevis*. **Conclusiones:** Los ovocitos de *Rhinella marina* son un sistema de expresión heteróloga comparable con los de *Xenopus laevis* para la caracterización de acuaporina.

Palabras clave: Ovocitos, Acuaporinas, Permeabilidad al agua.

SATISFACCIÓN ESTUDIANTIL CON EL USO DE UN KIT DE ENSEÑANZA PARA LA DETERMINACIÓN DE UN POLIMORFISMO GENÉTICO

(STUDENT SATISFACTION WITH THE USE OF A TEACHING KIT FOR DETERMINING GENETIC POLYMORPHISM)

C. D. González-Luna, E. Azuaje, M. Ortiz, P. Loreto, M. Correa, V. Miguel, K. Díaz, S. Villasmil, M. Flores, I. Landaeta, G. Vilchez, D. Velásquez, J. Zambrano, C. García. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Escuela Luis Razetti. Instituto de Medicina Experimental. Cátedra de Bioquímica. Caracas, Venezuela. eaab78@gmail.com

Resumen

En la Cátedra de Bioquímica de la Escuela Luis Razetti se elaboró un kit de enseñanza para la determinación de polimorfismos genéticos del gen que codifica a la enzima lipoproteína lipasa humana, utilizando técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), digestión enzimática de productos de PCR con endonucleasas de restricción y electroforesis en geles de agarosa, para la determinación de Polimorfismos según la Longitud de Fragmentos de Restricción (RFLP). El presente estudio se realizó con el fin de examinar la satisfacción de los estudiantes al utilizar el kit de enseñanza en las clases prácticas de genética, como parte del contenido programático de la Cátedra de Bioquímica. Se estudiaron 206 sujetos, todos estudiantes de la Cátedra en el período 2011-2012. Se elaboró un instrumento de opinión que contempla distintos aspectos de la práctica y del instructivo del kit, cuyos resultados mostraron que 93,2% de los sujetos se encontraron satisfechos con el cumplimiento de la asignación práctica, 95,6% con la claridad de las instrucciones, 94,2% con la claridad de la redacción del protocolo experimental y 92,7% con la utilidad del kit para el aprendizaje de la asignatura. Estos resultados demostraron una amplia satisfacción con el uso y utilidad del kit de enseñanza entre la población estudiantil.

Palabras clave: Kit de enseñanza, satisfacción estudiantil, enseñanza de genética.

ESTUDIO MOLECULAR DEL EFECTO APOPTOGENICO DE UN COMPUESTO KAURENOIDE SOBRE LA LÍNEA TUMORAL PC3

(Molecular study of the apoptogenic effect of a kaurenoid compound on the tumor-derived cell line PC3)

A. Gámez & I. Galindo Castro

Laboratorio de Genómica y Proteómica, Fundación IDEA.

*Postgrado en Ciencias Fisiológicas, Instituto de Medicina Experimental. UCV.
adrianapostgradocf@gmail.com*

Resumen

La célula eucariota posee un control estricto sobre la proliferación celular, donde las condiciones del entorno celular influyen particularmente. La disponibilidad de nutrientes, un elemento clave para dicha regulación, está altamente regulada por la ruta PI3K-Akt-mTOR. En esta ruta destacan algunos actores como PI3K, Akt, mTOR, PTEN y TSC, donde los 3 primeros presentan características claramente protooncogénicas y las 2 últimas oncosupresoras. La desregulación de algunas de estas proteínas puede conllevar, entre otras patologías, a la generación del cáncer. En este contexto, muchos estudios farmacológicos están orientados a encontrar agentes antitumorales con capacidad citotóxica y apoptogénica. Estudios recientes se han enfocado en utilizar compuestos naturales y sus derivados como posibles agentes apoptogénicos. Con base en esto, nos propusimos: evaluar el efecto de un compuesto kaurenoid (KSC-21) sobre la inducción de la apoptosis celular mediante los cambios de expresión de proteínas asociadas a la ruta PI3K-Akt-mTOR en la línea tumoral de origen prostático PC3. Método: las células se pusieron en contacto con el compuesto KSC-21 (CI50 3,60 μ M) durante 12, 24, 48 y 72h, para luego evaluar la expresión de las caspasas efectoras 3/7, y otras proteínas claves de la ruta por inmunodetección. Resultados: la exposición de las células al compuesto KSC-21 induce la expresión de caspasa 3/7, y un cambio en la expresión de Akt y de PTEN al compararlos con las células control (solamente expuestas al DMSO). Conclusión: Se logró mostrar en experimentos preliminares la posible inducción de la apoptosis por el compuesto KSC-21.

Palabras clave: Apoptosis, célula tumoral, receptores tipo tirosina quinasa (RTQ), Fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), proteína quinasa B (Akt), proteína blanco de rapamicina (mTOR), proteína homologa de tensina delecionada en el cromosoma 10 (PTEN) y complejo de esclerosis tuberosa (TSC).

EL EFECTO DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF- α) Y LA INTERLEUCINA-6 SOBRE LA PROLIFERACIÓN DE OSTEÓBLASTOS DE RATA SPRAGUE-DAWLEY

(The effect of the tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin-6 on the proliferation of osteoblast from Sprague-Dawley rats)

Alfonzo-González M, Placeres-Uray FA.

Facultad de Medicina, Sección de Biomembranas, Instituto de Medicina Experimental (IME), Universidad Central de Venezuela, Sabana Grande, Caracas, Venezuela.

Correo: marceloalfonzo@hotmail.com

Resumen

La osteólisis peri-implante es un problema post-cirugías traumatológicas causando en el paciente un proceso inflamatorio crónico que conduce a la pérdida de la prótesis y la incapacidad del paciente. En este proceso inflamatorio crónico asociado a la osteólisis peri-implante se han identificado varios mediadores como lo son el TNF- α y la IL-6. Además, el TNF- α y la IL-6 estimulan el reclutamiento y activación de los macrófagos responsables de la iniciación y prolongación de la resorción ósea, conduciendo al aflojamiento de la prótesis o implante. Para estudiar el efecto del TNF- α y la IL-6 fueron evaluados sobre cultivos de osteoblastos aislados de calvarias de ratas neonatales Sprague-Dawley. La viabilidad celular se evaluó con la tinción de azul de tripano, así como la proliferación celular se determinó mediante el método MTS-PMS. Para la identificación específica de los osteoblastos se utilizó un marcador celular como es la fosfatasa alcalina/mg de proteínas celulares. Adicionalmente se procedió a la evaluación cualitativa del proceso de osificación, mediante técnica de tinción con rojo de alizarina y la evaluación cuantitativa del proceso de osificación, utilizando la técnica de la determinación espectrofotométrica de hidroxipatita. El TNF- α y la IL-6 fueron capaces de producir una inhibición en la actividad de la fosfatasa alcalina y de la proliferación celular, teniendo como consecuencia una disminución en el proceso de osificación y mineralización de los osteoblastos en cultivo. Un resultado novedoso es que en la presencia del TNF- α se observó un efecto bifásico, a bajas concentraciones produce una estimulación de la actividad de fosfatasa alcalina y la proliferación celular mientras que a altas concentraciones más de 10 ng/ml se observó una inhibición. Estos resultados permiten entender el papel del TNF- α y la IL-6 en los mecanismos fisiopatológicos asociados a la osteólisis peri-implante. Este trabajo fue financiado por CDCH-UCV # PI-09-7726.2009/2 (ILB)..

Palabras clave: TNF- α , IL-6, Osteoblastos.

ESTRATEGIAS PARA LA DETECCIÓN MOLECULAR TEMPRANA DE ALFAVIRUS POTENCIALMENTE EPIDÉMICOS

(Strategies for early molecular detection of potentially epidemic alphaviruses)

JC Zambrano¹, AJ Auguste², y SC Weaver²

¹*Instituto Naional de Higiene Rafael Rangel Caracas-Venezuela, Universidad Central de Venezuela, Escuela de Medicina Luis Razetti, Cátedra de Bioquímica.*

²*Universidad de Texas Medical Branch Dpto. de Patología, Galveston, Texas 775.*

Resumen

Introducción: El género Alfavirus incluye virus causantes de encefalitis: Encefalitis Equina del Este, EEE, Encefalitis Equina Venezolana, EEV y del viejo mundo: Chikungunya, Mayaro, Sindbis, todos potencialmente epidémicos. **Objetivo:** Diseñar protocolos de PCR anidada y PCR Multiplex para identificación de alfavirus. **Metodología:** PCR anidada: Se alinearon 20 secuencias completas de cepas de EEV, incluyendo 17 epizooticas aisladas en Venezuela (1969 a 2001), una Panameña de 1991, Las cepas Trinidad Donkey y vacunal (TC-83), como referencias epizooticas, usando SE-AL (v 2.0 para iOS). Se seleccionó una secuencia de 200 pb de E2 conteniendo mutaciones no silentes, una a tres presentes en las cepas epizooticas y todas ausentes en las enzooticas. Se diseñaron primers usando programas libres y evaluándolos con Mac Vector. Para identificar cepas epizooticas, se incluyó una o más mutaciones en los extremos 3' de los pares de primers internos de una PCR anidada, con los primers externos flanqueando la región de 200 pb. PCR Multiplex: Las secuencias anteriores se alinearon con cepas de alfavirus aisladas (EEE, Mayaro) o amenazas para Venezuela, (Chikungunya), seleccionándose una región cercana a la descrita previamente (Seymour R, 2013) para amplificación de los alfavirus anteriores por PCR Multiplex (Pisano y col., 2013). Los primers se evaluaron usando cepas del banco del Laboratorio Nacional de Galveston. **Resultados y conclusiones:** No fue posible la diferenciación de cepas epizooticas de enzooticas por PCR anidada. El uso de primers obtenidos para PCR multiplex funcionaron por separado y en ciertas combinaciones para la amplificación de alfavirus, potencialmente epidémicos.

Palabras clave: Alfavirus, PCR anidada, PCR Multiplex, Encefalitis Equina, Chikungunya.



Simposium sobre enfermedades degenerativas

GENES Y DEMENCIA

Resumen

La incidencia de demencias se espera aumente de forma alarmante en los próximos años en los países de Latinoamérica y Venezuela no escapa a esta realidad. Existen formas de demencia con herencia autosómica dominante como la Demencia Fronto Temporal (DFT) y la Enfermedad de Alzheimer (EA) de aparición temprana, en donde tienen gran validez los estudios genéticos para determinar que sujetos van a presentar la patología. La EA de aparición tardía, es la forma de demencia más común y existen variantes genéticas que pueden identificar individuos de alto riesgo. Un ejemplo lo constituye el alelo $\epsilon 4$ de gen que codifica para APOE. Sin embargo, la sola presencia de esta u otras variantes genéticas no son determinantes para la aparición de la EA. Por esta razón las mismas deben ser analizadas con cautela en la población general. El estudio de estas variantes se hará cada vez más relevante en la medida que se desarrollen fármacos capaces de prevenir y/o detener la historia natural de la enfermedad.

Palabras clave: Alzheimer; variantes genéticas; riesgo; prevención; APOE $\epsilon 4$.

GENES AND DEMENTIA

Abstract

The incidence of dementia is expected to increase dramatically in the coming years in Latin America, and Venezuela does not escape this reality. There are forms of dementia with autosomal dominant inheritance such as Fronto Temporal Dementia (FTD) and early onset Alzheimer's Disease (AD). Genetic studies for these conditions in order to determine affected subjects are of relevance. Late-onset AD is the most common form of dementia and there are genetic variants that can identify high-risk individuals. The best example is the $\epsilon 4$ allele of the APOE gene. However, the mere presence of this or other genetic variants are not conclusive for the development of AD. Therefore their analysis should be undertaken with caution in the general population. Variant determination will become increasingly relevant as soon as drugs able to prevent and / or stop the natural history of disease are developed.

Keywords: Alzheimer; genetic variants; risk; prevention; APOE $\epsilon 4$.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la demencia como un síndrome crónico caracterizado por el detrimento progresivo de la función cognitiva. La demencia repercute en la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. El deterioro generalmente ocurre en edades avanzadas, observándose en personas mayores de 60 años y es lo suficientemente discapacitante para reducir de manera significativa la habilidad de los individuos para realizar las actividades cotidianas. El ICD-10 ("International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems") de la OMS clasifica las demencias en cuatro grandes grupos: a) Demencia en la Enfermedad de Alzheimer (EA), b) Demencia Vascular, c) Demencia en otras enfermedades que incluye la Demencia Fronto-Temporal (DFT) y d) Demencias no especificadas.

CARMEN C. GARCÍA¹, SILVIA MARTÍNEZ², BÁRBARA OCHOA¹, MARIO LOSADA¹, RAFAELA PÉREZ³ Y FÁTIMA TORRICO⁴.

¹Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. carcrig@gmail.com

²Universidad Simón Bolívar. Estudiante del Postgrado en Ciencias Biológicas. silviamartinezzanetti@gmail.com

³Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. rafaela_88@hotmail.com

⁴Universidad Central de Venezuela. Facultad de Farmacia. ftorricom@gmail.com

Una de las entidades dentro del grupo de las demencias que ha sido considerablemente estudiada desde el punto de vista genético es la DFT, esta se caracteriza por la degeneración progresiva de los lóbulos temporal y frontal o ambos. Desde el punto de vista clínico hay un deterioro progresivo del comportamiento, el lenguaje, afectándose en un menor grado la memoria y la función visuoespacial (Neary *et al.*, 1998). La DFT constituye la segunda causa más común de demencia de inicio temprano (antes de los 60 años), después de la EA. Mutaciones en tres genes explican más del 80% de los casos de DFT con patrón hereditario autosómico dominante. Estos genes son el *MAPT*, que codifica para la proteína Tau, estabilizadora del citoesqueleto neuronal; el gen *GRN*, que da origen a la proteína granulina que regula el crecimiento celular y el gen *C9ORF72*, el cual genera una proteína del mismo nombre, muy abundante en las células nerviosas.

Por su parte, la EA es la forma más frecuente de demencia, representando un 60 a un 70% de los casos. Las características principales de esta patología, desde el punto de vista anatómico-patológico, lo constituyen una pérdida neuronal severa, agregación de proteína beta amiloide en placas seniles extracelulares y formación de ovillos neurofibrilares constituidos por proteína Tau hiperfosforilada. La predisposición genética a la EA ha sido ampliamente estudiada, por lo que va a constituir el enfoque principal de este trabajo y la discutiremos más adelante.

Epidemiología

Las cifras del reporte de Alzheimer mundial de 2015 indican que para el año pasado 46 millones de personas habían sido diagnosticadas con demencia. Solo en el 2015 se reportaron 9,9 millones de casos nuevos en el mundo. El reporte estima un aumento importante en este número que pudiera llegar a 131,5 millones de pacientes en el año 2050. Los datos también sugieren que 58% del total de personas que padece esta enfermedad vive en países clasificados por el Banco

Mundial como de bajo o medios ingresos. En estos países la proporción de personas con demencia va a aumentar a 63% para el año 2030 y a 68% para el año 2050. Estos números causan preocupación, sobre todo si se analizan las proyecciones específicas para nuestro continente y nuestro país. Se calcula para Latinoamérica un incremento porcentual de 393% de personas que padecerán EA en un periodo aproximado de 40 años (2001-2040), el más alto del mundo (Reitz *et al.*, 2011). En Venezuela 130.000 adultos mayores (7 de cada 10) sufren de la patología (Fundación Alzheimer Venezolana). La mayor incidencia se reporta en el estado Zulia 12,13%, seguida del estado Miranda 11,67% y luego el Distrito Capital 9,91%. El número de casos aumenta exponencialmente con la edad, de hecho dentro de los países estudiados por el grupo 10/66 “Dementia Research Group” (Cuba, República Dominicana, Perú, México, China y Venezuela), Venezuela tuvo la mayor incidencia dentro del grupo de personas mayores de 80 años (Prince *et al.*, 2012). Esto es de gran relevancia, dado que las proyecciones del Instituto Nacional de Estadística (INE), sugieren que la población de adultos mayores se va a triplicar en 30 años, pasando de 1.991.738 en el año 2015 a 6.304.070 en el año 2045. Este aumento en la población de adultos mayores va entonces a incidir directamente en las cifras de demencia del país, a menos que se puedan desarrollar medidas preventivas eficaces, como el diagnóstico y tratamiento precoz, a fin de detener el avance de esta enfermedad.

Genética de la Enfermedad de Alzheimer

La EA se clasifica en Alzheimer precoz y Alzheimer de aparición tardía (clásica). En el primer caso los síntomas aparecen antes de los 65 años, mientras que en la EA de aparición tardía se diagnostica en mayores de 65 años. La edad y el sexo femenino constituyen los factores de riesgo mejor caracterizados para padecer la EA clásica. Según el Instituto Nacional

del envejecimiento (National Institute of Aging), el riesgo de desarrollar EA se duplica cada 5 años luego de alcanzar los 65 años.

Es de hacer notar, que en los últimos años la búsqueda de factores genéticos como predictores de riesgo para padecer EA se ha constituido en un gran campo de investigación. El hallazgo de mutaciones con penetrancia completa en genes que codifican proteínas como la proteína precursora de amiloide (*APP*), presenilina 1 (*PSEN1*) y presenilina 2 (*PSEN2*) como causantes de EA familiar precoz autosómica dominante, ha sido un hito muy relevante. En la base de datos de mutaciones para la EA y DFF (<http://www.molgen.ua.ac.be/admutations>) se han reportado 49 mutaciones en *APP*, 216 en *PSEN1* y 15 en *PSEN2*.

Uno de los grupos con EA familiar mejor identificados en nuestras latitudes, es el de los pobladores de la población de Yumaral del Departamento de Antioquia, Colombia. El Dr. Francisco Lopera ha estudiado un grupo de cerca de 5.000 personas pertenecientes a 25 diferentes familias con la mutación E280A en *PSEN1*, incluyendo a individuos sanos y en situación de riesgo. En este grupo de individuos la edad media de inicio es de 46,8 años (34-62), la duración media de la demencia es de diez años, con una edad promedio de fallecimiento a los 54,8 años (38-64). No reportaron diferencias significativas entre mujeres y hombres (Alzheimer's disease collaborative group). La existencia de este conglomerado ha sido de gran ayuda para la comunidad científica, e investigadores de diversas latitudes se han abocado a estudiar a los habitantes de Yarumal, a fin de tratar de establecer un tratamiento precoz que detenga la aparición y/o progresión de la patología. En estos casos las pruebas genéticas contribuyen como herramienta diagnóstica, para detectar los individuos a riesgo antes de que aparezcan las características clínicas de la EA.

En nuestro laboratorio, hemos buscado esta misma mutación (E280A en PSEN1) en pacientes con Alzheimer precoz, sin embargo no hemos tenido éxito en los pocos pacientes estudiados.

Por otra parte, el factor de riesgo más importante desde el punto de vista genético para desarrollar EA clásica es la presencia del alelo $\epsilon 4$ del gen que codifica para la Apolipoproteína E (*APOE*). Individuos con un alelo $\epsilon 4$ tienen una probabilidad 3 veces mayor de desarrollar Alzheimer que aquellos que no lo poseen y los portadores homocigotos para el $\epsilon 4$ tiene 15 veces más posibilidad de padecer la enfermedad (Saunders *et al.*, 1993). El alelo $\epsilon 4$ constituye también un factor de riesgo para la aterosclerosis (Zhu *et al.*, 2016), la angiopatía amiloidea cerebral (Shinohara *et al.*, 2016), la demencia con cuerpos de Lewy (Tsuang *et al.*, 2013) y un factor que incrementa el deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple (Shi *et al.*, 2011). Estas observaciones sugieren que el alelo $\epsilon 4$ debe estar asociado con una acelerada neurodegeneración común a varias enfermedades neurodegenerativas. Es conveniente aclarar que la sólo presencia de este alelo no significa que el individuo va a sufrir la enfermedad, únicamente indica que tiene un riesgo mayor de padecerla. De hecho, alrededor del 75% de las personas portadores de una copia del alelo $\epsilon 4$ nunca manifiestan la patología. Por otro lado, 50% de las personas de padecen EA no tienen el alelo de alto riesgo (Ferrer *et al.*, 1995). Es por esto que el tamizaje de pacientes en los que se estudie la predisposición genética para EA, debe ser realizado por personal especializado que sepa explicar detalladamente el resultado de los análisis genéticos que se llevan a cabo en el paciente.

Nuestro grupo de investigación ha venido realizando estudios en este sentido en adultos mayores de Caracas, aparentemente sanos y con diagnóstico de EA. Nuestros datos preliminares demuestran que la

frecuencia alélica en nuestra población control es comparable con lo reportado para la población caucásica a nivel mundial y en Maracaibo, Venezuela (Tabla 1). Estamos en este momento analizando los grupos de pacientes.

Tabla 1. Frecuencia (%) de los alelos de APOE.

$\epsilon 2$ (%)	$\epsilon 3$ (%)	$\epsilon 4$ (%)	Referencia
8,4	77,9	13,7	Ferrer <i>et al.</i> , 1997
5	84	11	Molero <i>et al.</i> , 2001
6	79	15	Presente estudio

También hemos tenido la oportunidad de analizar una población autóctona venezolana de Pemones Kamarokotos, habitantes del Valle de Kamarata, Edo. Bolívar, donde el hallazgo más relevante ha sido la ausencia del alelo $\epsilon 2$. Estos hallazgos coinciden con los reportados en otras poblaciones indígenas Venezolanas (Fernández-Maestre *et al.* 2005).

Otros genes en Enfermedad de Alzheimer

Recientemente se han descrito por lo menos 21 loci de riesgo adicionales en estudios de asociación del genoma ampliado (GWAS) y plataformas de secuenciación masiva (Van Cauwenberghe *et al.*, 2016). Estos genes están involucrados en el metabolismo de lípidos, la respuesta inmune, endocitosis y variantes que alteran la función sináptica, entre otros (Karch *et al.*, 2014). Sin embargo cada uno de estos loci sólo contribuye en un pequeño porcentaje a la susceptibilidad para EA. Por lo tanto todavía, una gran proporción de la herencia genética para EA no ha podido ser explicada por GWAS.

En los últimos años, se ha identificado que la variante R47H en el gen *TREM2* (receptor de activación expresado en células mieloides 2) tiene una asociación importante con la

EA (Jonsson *et al.*, 2013). Dado al papel antiinflamatorio de la proteína TREM en el cerebro, se sospecha que de alguna forma interfiere con la habilidad de este órgano para prevenir la formación de las placas amiloides (Hickman y El Khoury, 2014). Los individuos con esta variante tienen 3,4 veces más riesgo de presentar EA. Nuestro laboratorio también está analizando esta variante en la población venezolana.

Conclusiones

El costo emocional y económico de este tipo de patologías es muy grande, especialmente para los familiares que están al cuidado de la persona enferma. De hecho un paciente con alteraciones cognitivas severas necesita cuidados constantes la mayor parte del tiempo. Se ha estimado que “el cuidador” tiene un riesgo de 3 a 5 veces mayor que la población general de sufrir depresión y los gastos de manutención del enfermo (hospitalización, tratamiento farmacológico, etc.) son excesivos. Es por ello, que es fundamental la detección precoz de factores de riesgo y la pesquisa de biomarcadores de dicha patología en nuestra población a fin de practicar estrategias de prevención temprana, con la finalidad de retardar la aparición de la enfermedad y de ser posible, modificar su historia natural. Lamentablemente en la actualidad, las opciones terapéuticas para EA son limitadas y poco efectivas.

Los estudios genéticos en aquellos pacientes con riesgo familiar importante de demencia y cuando se sospecha de un síndrome hereditario, como EA o DFT autosómico dominante, están plenamente justificados. Sin embargo, para EA clásica sigue siendo un debate, ya que solo se pueden estudiar genes de susceptibilidad. Todavía se considera a APOE $\epsilon 4$ como el factor de riesgo de más relevancia desde el punto de vista genético para EA clásica.

Se han ensayado drogas específicas para la enfermedad basadas en la predisposición genética, incluyendo la inmunoterapia con bapineuzumaban, un anticuerpo específico

contra el segmento N terminal de la proteína A β que había sido efectivo para prevenir la deposición del A β en los portadores de APOE que presentaban enfermedad leve o moderada (Liu *et al.*, 2013). Sin embargo, en los estudios de fase III, no se han obtenido los resultados deseados con este medicamento (Vandenberghe *et al.*, 2016). En estos momentos se están llevando a cabo estudios específicos que buscan transferir la secuencia codificante de la APOE ϵ 2 (alelo protector) al sistema nervioso central de individuos de alto riesgo para desarrollar Alzheimer (APOE ϵ 4 positivos), usando transferencia con Virus Adeno Asociados (Alzheimer's drug discovery foundation). Aún se está en espera de los resultados de este tipo de ensayos.

A medida que aumente la disponibilidad de fármacos para pacientes con predisposición genética se justificará cada vez más el uso de pruebas genéticas para la identificación y tratamiento precoz de los pacientes a riesgo.

Referencias

ALZHEIMER'S DRUG DISCOVERY FOUNDATION: <https://www.alzdiscovery.org/>

ALZHEIMER'S DISEASE COLLABORATIVE GROUP. (1995). "The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families". *Nature Genetics*, 11 (2), 219-222.

FARRER LA, BRIN MF, ELSAS L, ET AL. AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS/AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS WORKING GROUP ON APOE "Alzheimer's Disease: statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer's disease". *JAMA* 1995; 274: 1627-29

FARRER LA, CUPPLES LA, HAINES JL, HYMAN B, KUKULL WA, MAYEUX R, MYERS RH, PERICAK-VANCE MA, RISCH N, VAN DUIJN CM (1997). "Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium". *JAMA* 278 (16): 1349-56.

FERNÁNDEZ-MESTRE MT, YEHIROBI C, MONTAGNANI S, BALBAS O, LAYRISSE Z. "Genetic variability of Apolipoprotein E in different populations from Venezuela". *Dis Markers*. 2005;21(1):15-9.

FUNDACIÓN DE ALZHEIMER DE VENEZUELA: <http://www.alzheimer.org.ve/picture/el-alzheimer-en-venezuela/>

HICKMAN SE, EL KHOURY J (2014). "TREM2 and the neuroimmunology of Alzheimer's disease". *Biochem. Pharmacol.* 88 (4): 495-8

INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA: http://www.ine.gov.ve/index.php?option=com_content&view=category&id=98&Itemid=51.

ICD-10: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>

JONSSON, T., STEFANSSON, H., STEINBERG S, JONSDOTTIR I, JONSSON PV, SNAEDAL J, BJORNSSON S, HUTTENLOCHER J, ET AL. "Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease". *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):107-16.

KARCH, C. M, CRUCHAGA, C., GOATE, A. M. "Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic". *Neuron*. 2014 Jul 2;83(1):11-26.

LIU CC, KANEKIYO T, XU H, BU G. "Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy". *Nat Rev Neurol*. 2013 Feb;9(2):106-18.

MOLERO AE, PINO-RAMÍREZ G, MAESTRE GE. "Modulation by age and gender of risk for Alzheimer's disease and vascular dementia associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele in Latin Americans: findings from the Maracaibo Aging Study". *Neurosci Lett*. 2001 Jul 6;307(1):5-8.

NEARY D, SNOWDEN JS, GUSTAFSON L, ET AL. "Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria". *Neurology*. 1998; 51: 1546-54

OMS: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>

PRINCE M, ACOSTA D, FERRI CP, GUERRA M, HUANG Y, LLIBRE RODRIGUEZ JJ, SALAS A, SOSA AL, WILLIAMS JD, DEWEY ME, ACOSTA I, JOTHEESWARAN AT, LIU Z. PRINCE M, ACOSTA D, FERRI CP, GUERRA M, HUANG Y, LLIBRE RODRIGUEZ JJ, SALAS A, SOSA AL, WILLIAMS JD, DEWEY ME, ACOSTA I, JOTHEESWARAN AT, LIU Z. "Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study". *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):50-8.

REITZ, C., BRAYNE, C., MAYEUX, R. "Epidemiology of Alzheimer disease". *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar;7(3):137-52.

REPORTE MUNDIAL DE ALZHEIMER: <http://www.worldalzreport2015.org/>

- SAUNDERS AM, STRITTMATTER WJ, SCHMECHEL D, ET AL. "Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease". *Neurology* 1993;43:1467-1472.
- SHI J, TU JL, GALE SD, BAXTER L, VOLLMER TL, CAMPAGNOLO DI, TYRY TM, ZHUANG Y, KUNIYOSHI SM. "APOE ε4 is associated with exacerbation of cognitive decline in patients with multiple sclerosis". *Cogn Behav Neurol*. 2011 Sep;24(3):128-33.
- SHINOHARA M, MURRAY ME, FRANK RD, SHINOHARA M, DETURE M, YAMAZAKI Y, TACHIBANA M, ATAGIY,DAVISMD,LIUCC,ZHAO N, PAINTER MM, PETERSEN RC, FRYER JD, CROOK JE, DICKSON DW, BU G, KANEKIYO T. "Impact of sex and APOE4 on cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease". *Acta Neuropathol*. 2016 May 14. [Epub ahead of print]
- TSUANG D, LEVERENZ JB, LOPEZ OL, HAMILTON RL, ET AL. "APOE ε4 increases risk for dementia in pure synucleinopathies". *JAMA Neurol*. 2013 Feb;70(2):223-8.
- VAN CAUWENBERGHE C, VAN BROECKHOVEN C, SLEEGERS K. "The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives". *Genet Med*. 2016 May;18(5):421-30.
- VANDENBERGHER, RINNEJO, BOADA M, KATAYAMA S, SCHELTENS P, VELLAS B, TUCHMAN M, GASS A, FIEBACH JB, HILL D, LOBELLO K, LI D, MCRAE T, LUCAS P, EVANS I, BOOTH K, LUSCAN G, WYMAN BT, HUA L, YANG L, BRASHEAR HR, BLACK RS; BAPINEUZUMAB 3000 AND 3001 CLINICAL STUDY INVESTIGATORS. "Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials". *Alzheimers Res Ther*. 2016 May 12;8(1):18.
- ZHU H, XUE H, WANG H, MA Y, LIU J, CHEN Y. "The association of apolipoprotein E (APOE) gene polymorphisms with atherosclerosis susceptibility: a meta-analysis". *Minerva Cardioangiol*. 2016 Feb;64(1):47-54.

LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA Y ENFERMEDADES CRÓNICAS DEGENERATIVAS

MARÍA ISABEL GIACOPINI DE ZAMBRANO

Resumen

En los últimos 50 años, la peroxidación lipídica ha sido objeto de amplios estudios no sólo para elucidar los mecanismos patológicos sino también para aplicaciones clínicas prácticas como biomarcadores. La participación de los radicales libres como iniciador de esta reacción, hace que merezcan un tratamiento diferenciado. Aquí se presentan los aspectos conceptuales vinculados con los radicales libres, sus mecanismos de generación, así como el sistema de defensa antioxidante de que dispone el organismo para su protección. Se define el estrés oxidativo y se realiza una breve exposición del complejo mecanismo de la reacción de peroxidación *in vivo* de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) que, actualmente, los estudios científicos la vinculan con las patologías crónico degenerativas como el cáncer, diabetes, enfermedades del sistema nervioso central y enfermedades cardio-cerebro vasculares, entre otras.

Palabras clave: Peroxidación; estrés oxidativo; especies reactivas de oxígeno; enfermedades degenerativas.

Sección de Lipidología. Instituto de Medicina Experimental. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. giacopim@gmail.com

LIPID PEROXIDATION AND DEGENERATIVE DISEASES

Abstract

In the past 50 years, lipid peroxidation has been studied extensively not only to elucidate the pathological mechanisms but also for practical clinical applications as biomarkers. The involvement of free radicals as an initiator of this reaction does that merit a differentiated treatment. Here the conceptual aspects related to free radical generating mechanisms and the antioxidant defense systems available to the body for protection are presented. Oxidative stress is defined and a brief description of the complex reaction mechanism peroxidation *in vivo* of polyunsaturated fatty acids (PUFAs), which currently scientific studies linked to chronic degenerative diseases such as cancer, diabetes, diseases is performed central, and cardio-vascular diseases brain nervous system, among others.

Keywords: peroxidation, oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidant.

Introducción

El aumento masivo de las expectativas de vida, ha originado un incremento relativo de las enfermedades crónicas y degenerativas asociadas a este; tales como la aterosclerosis, diabetes, cáncer, la degeneración de la mácula, enfermedades inflamatorias crónicas y enfermedades neurodegenerativas. Son diversos los factores que conducen a desencadenar y acelerar estas patologías, considerándose por lo tanto multifactoriales. Sin embargo, en los últimos años se han realizado numerosos estudios en individuos con enfermedades degenerativas, que sugieren una relación entre el metabolismo oxidativo celular con el deterioro funcional que implica el envejecimiento y numerosas alteraciones fisiopatológicas (Halliwell *et al.* 2006). Siendo el objetivo del presente trabajo, hacer una breve exposición de los conceptos básicos y antecedentes bibliográficos que resultan más importantes para el buen entendimiento

del estrés oxidativo, la reacción de peroxidación lipídica y sus biomarcadores, que ofrecen una oportunidad única para investigar las diferentes enfermedades crónicas – degenerativas en la que podría estar involucrada dicha reacción

Fuentes de Radicales Libres

La formación de radicales libres es un proceso normal e inevitable (Slater, 1984), ya que son producto de infinidad de reacciones químicas imprescindibles para la vida celular. Un radical libre (RL), se define como cualquier especie química, ya sea atómica o molecular, que posea uno o más electrones no apareados en sus orbitales más externos. Esta condición, los hace extremadamente reactivos y, tienen un tiempo de vida media muy corto, ya que tienden a estabilizarse cediendo o capturando electrones de otras moléculas del entorno, por lo que actúan como agentes reductores en el primer caso y oxidantes en el segundo (Slater, 1972).

In vivo, existe una amplia variedad de componentes de las células que producen reacciones de oxidación-reducción, en un medio acuoso, contribuyendo a la producción intracelular de las denominadas especies reactivas de oxígeno (EROs). La mayoría de las EROs que normalmente se producen en los sistemas biológicos provienen del metabolismo oxidativo mitocondrial, de la actividad de la enzima xantina oxidasa y en menor proporción de las autooxidaciones de catecolamina y hemoproteínas que ocurren en el citoplasma, membrana nuclear, retículo endoplásmico y peroxisomas (Freeman *et al.*, 1982). Además, diariamente estamos expuestos a numerosas fuentes exógenas de RL; sustancias que son RL o que por procesos intracelulares de detoxificación generan RL. Estas sustancias provienen principalmente del humo del cigarrillo, contaminantes del aire, solventes orgánicos, pesticidas, herbicidas, y otras. La exposición de radiaciones electromagnéticas (rayos X y γ) y de partículas (electrones, protones,

fotones, y otras) también generan RL por transferencia de energía a componentes celulares como el agua (Machlin *et al.*, 1987).

Especies reactivas del Oxígeno y Nitrógeno

La reducción del oxígeno conduce a la formación del radical superóxido ($O_2^{\bullet}$) (Freeman *et al.*, 1982). La adición de un electrón al ión superóxido, resultará el ión peróxido, el cual se protona rápidamente en el ambiente celular para producir el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (1). Por lo tanto el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es un producto secundario de la autooxidación del superóxido, de forma espontánea o catalizada por la enzima superóxido dismutasa manganeso dependiente (Mn-SOD) específica de la matriz mitocondrial (ecuación 1). También puede formarse directamente por la acción de varias oxidasas presentes en los lisosomas (Diplock, 1991).



Es importante señalar, que el peróxido de hidrógeno no es un radical libre, pero en presencia de $O_2^{\bullet}$ y cationes de metales divalentes (hierro, o cobre), estos dos metabolitos pueden interaccionar y formar el radical hidroxil ($\cdot OH$), uno de los oxidantes más fuertes de la naturaleza, e iniciador entre otras de la reacción de peroxidación de los lípidos en el organismo (Gutteridge *et al.*, 1982).

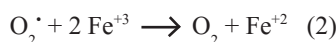


Figura 1. Mecanismo de formación del radical hidroxil

De forma análoga existen las especies reactivas derivadas del nitrógeno (ERN), que pueden ser o no RL (Figura 2). Entre estas, podemos citar los radicales libres óxido nítrico ($NO^{\bullet}$) y el dióxido de nitrógeno ($NO_2^{\bullet}$), y entre las no radicales tenemos el catión nitronio (NO_2^+) y el peroxinitrito ($ONOO^-$), con alto poder oxidante (Radi, 2000).

El $NO^{\bullet}$ se forma endógenamente y tiene funciones fisiológicas importantes, pero su producción en exceso puede contribuir a la inflamación crónica y enfermedades cardiovasculares (Beckman *et al.*, 1996). Además es un constituyente tóxico del humo del cigarrillo y contaminación del aire, y puede reaccionar con el oxígeno y generar una serie de compuestos de nitrógeno perjudiciales. Así tenemos el peroxinitrito ($ONOO^-$), que se forma por la reacción del óxido nítrico ($NO^{\bullet}$) con el radical superóxido ($O_2^{\bullet}$). Además el peroxinitrito ($ONOO^-$), puede protonarse en condiciones fisiológicas, para formar el ácido peroxinitroso ($ONOOH$), poderoso agente oxidante y nitrante que puede dañar directamente proteínas, AN, lípidos. El $ONOO^-$ puede reaccionar con el CO_2 formando el nitrosoperoxocarboxilato (ONO_2CO_2), ruta principal de reacción del peroxinitrito in vivo. Este aducto se descompone rápidamente a los radicales secundarios dióxido de nitrógeno ($NO_2^{\bullet}$) y carbonato ($CO_3^{\bullet -}$) ambos poderosos agentes oxidantes (Wink *et al.* 1996; Beckman *et al.* 1994). Finalmente, una pequeña fracción del peroxinitrito se homoliza, dando lugar a la formación del radical hidroxil ($\cdot OH$).

Es importante resaltar, que tanto la forma aniónica como la protonada del peroxinitrito son capaces de atravesar, por diferentes mecanismos, biomembranas e iniciar la peroxidación de lípidos como la oxidación de proteínas de membranas (Alvarez *et al.*, 2003; Radi, 2000).

Sin embargo, no todas las ERO o ERN presentan la misma capacidad de reacción

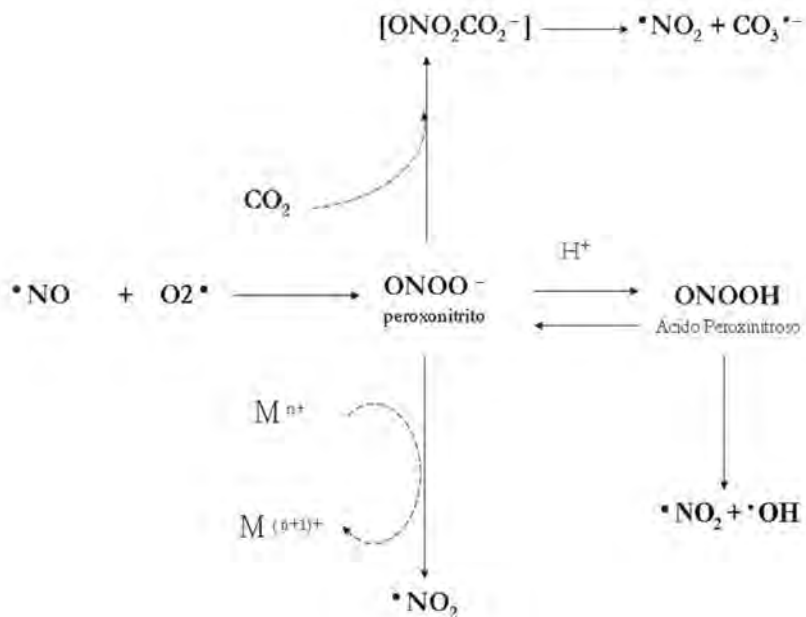


Figura 2. Mecanismo de formación de las especies reactivas de nitrógeno.

o son igual de reactivas. Ciertos compuestos como el peróxido de hidrógeno, el radical superóxido y el óxido nítrico, reaccionan de forma relativamente selectiva con sólo ciertas moléculas biológicas in vivo, mientras que el radical hidroxil es altamente reactivo, y reacciona instantáneamente con cualquier molécula próxima ocasionando daño oxidativo (Beckman *et al.*, 1994).

Sistema antioxidante

La producción de ERO en condiciones fisiológicas se vuelve esencial para la vida manteniéndose un nivel basal, y están involucradas en numerosos mecanismos como la actividad bactericida de los fagocitos o la transducción de señales, la regulación del crecimiento celular o el estado redox de la células, entre otros; pero una concentración elevada puede ocasionar daño oxidativo.

En este sentido, los seres aeróbicos, han desarrollado un mecanismo de defensa denominado sistema de defensa antioxidante que controla las concentraciones basales de ERO, que se generan continuamente como

consecuencia del metabolismo aeróbico.

Moléculas antioxidantes endógenas y exógenas minimizan el daño oxidativo en los sistemas biológicos, previniendo la formación de EROs por la captura de estas especies antes que formen especies más reactivas y puedan reaccionar con las biomoléculas (Papas, 1996; Kohen, 2002). El mecanismo de inactivación de EROs incluye etapas sucesivas.

El proceso se inicia con la dismutación del radical superóxido a peróxido de hidrógeno bajo la acción de la superóxido dismutasa (SOD). Esta enzima está presente en el citosol (dependiente de Cu-Zn) y en la mitocondria (dependiente de Mn). Posteriormente la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPX) catalizan la reacción de reducción del peróxido de hidrógeno en agua, siendo el equilibrio entre la catalasa y la SOD fundamental para lograr el equilibrio redox (Gutteridge, 1995; Céspedes *et al.*, 1996).

La GPx es una proteína tetramérica que

posee 4 átomos de selenio y necesita como sustrato esencial al glutatión. La GPx es un complejo enzimático, que se encarga de la reducción del peróxido de hidrógeno, generado por la SOD en agua, transformando el glutatión reducido (GSH) en glutatión disulfuro oxidado (GSSG). La glutatión reductasa regenera el GSH a partir del GSSG, transfiriendo los equivalentes reductores de la NADPH. (Cisneros *et al.*, 1997).

Muchos antioxidantes extracelulares tales como proteínas (transferrina, lactoferrina, albúmina, ceruloplasmina) y urato previenen las reacciones de radicales libres secuestrando iones metálicos divalentes como el hierro (Fe^{+2} , Fe^{+3}) y el cobre (Cu^{+1} , Cu^{+2}). Otros compuestos con capacidad antioxidante presentes en el organismo son la albúmina, el ácido úrico, la bilirrubina los cuales pueden secuestrar radicales libres directamente (Gutteridge, 1995), los estrógenos y la melatonina (Halliwell *et al.*, 1986). El efecto antioxidante de la melatonina y los estrógenos depende tanto de su acción directa sobre las ERO y ERN, como de su capacidad para inducir la síntesis de enzimas antioxidantes. (Sirin *et al.*, 2015).

Dentro de los antioxidantes exógenos, los cuales se incorporan al organismo a través de la dieta, se encuentran los tocoferoles, carotenoides, ácido ascórbico (vitamina C) (Machlin, 1987), flavonoides, polifenoles, tioles y otros (Davies, 1995).

Estrés oxidativo

Cuando en la célula ocurre un desequilibrio entre los agentes prooxidantes y sistemas antioxidantes, se genera un proceso conocido como estrés oxidativo, que es el producto combinado de una excesiva formación de ERO, una disminución en la eficacia de los sistemas antioxidantes endógenos, y una insuficiente incorporación dietaria de antioxidantes (Valko *et al.*, 2007). En esta condición de estrés oxidativo, los radicales

libres reaccionan con las principales macromoléculas de la célula, como son las proteínas, los lípidos, los carbohidratos y los ácidos nucleicos (ADN y ARN) dañando su estructura y su función biológica. De esta manera, el estrés oxidativo afecta considerablemente la célula, alterando diversos procesos bioquímicos que derivan en la activación del mecanismo de muerte celular programada, conocida también como apoptosis (Freeman.1982).

Mecanismo de peroxidación lipídica

Los lípidos de las membranas biológicas y las lipoproteínas se encuentran entre los compuestos más vulnerables frente al ataque de las especies reactivas de oxígeno (EROs), reacción denominada peroxidación lipídica. (Wilhelm.1990; Gutteridge *et al.* 1990, 1995; Machelin *et al.* 1987). Los AGPI, constituyentes de los lípidos, son más susceptibles a peroxidarse,

debido a que sus hidrógenos bis-alílicos son fácilmente “extraíbles” comparados con los hidrógenos alifáticos, una vez iniciado éste proceso prosigue como una reacción en cadena, involucrando las etapas de propagación, ramificación y terminación. (Halliwell. 1994).

Etapas de iniciación

Esta reacción es iniciada por el ataque del ($\text{OH}^\bullet$) un RL con suficiente reactividad para sustraer un átomo de hidrógeno del grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) unido a un carbono flanqueado por dobles enlaces de un AGPI en la posición S2 del fosfolípido.

Dado que un átomo de hidrógeno es un radical libre, ya que posee un electrón desapareado, su salida deja un electrón desapareado en el átomo de carbono del AGPI al cual estaba originalmente unido, formándose un radical del lípido ($\text{L}^\bullet$).

El radical libre del lípido formado en este paso de la reacción, es estabilizado por una reorganización de los enlaces (resonancia) que da lugar a la formación de un dieno conjugado del lípido.

Etapas de propagación

En este paso del mecanismo de la reacción, el dieno conjugado del lípido, reacciona con el oxígeno y forma un radical peroxil del lípido ($\text{LOO}^\bullet$), el cual puede extraer un átomo de hidrogeno de otro AGPI adyacentes y originar un hidroperóxido del lípido (LOOH) y un nuevo radical libre de lípido ($\text{L}^\bullet$). Este nuevo RL de lípido puede reaccionar con oxígeno para formar otro radical peroxil del lípido ($\text{LOO}^\bullet$), constituyendo una propagación de la reacción de peroxidación, y el daño a un número creciente de lípidos. La extensión de esta etapa de propagación de la reacción, antes de la terminación depende de varios factores, entre ellos la concentración de RL, y la concentración de antioxidantes presentes.

Etapas de terminación

La terminación de la peroxidación lipídica puede darse entonces por combinación de especies reactivas entre sí para formar productos no radicales o por reacción de estas especies con antioxidantes (Halliwell. 1990,1994).

Los hidroperóxidos (LOOH) productos primarios de la peroxidación, son moléculas bastante estables, pero su descomposición puede ser estimulada por metales divalentes (hierro y cobre). La descomposición de los hidroperóxidos genera una mezcla compleja de productos secundarios de peroxidación lipídica como hidrocarburos gaseosos (etano, pentano) y aldehídos como 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), 4-hidroxi-2-hexenal (HHE) y malondialdehído (MDA) (Halliwell.1994). Los aldehídos más intensamente estudiados hasta ahora son el MDA, un dialdehído de tres carbonos altamente reactivo, generado como uno de los

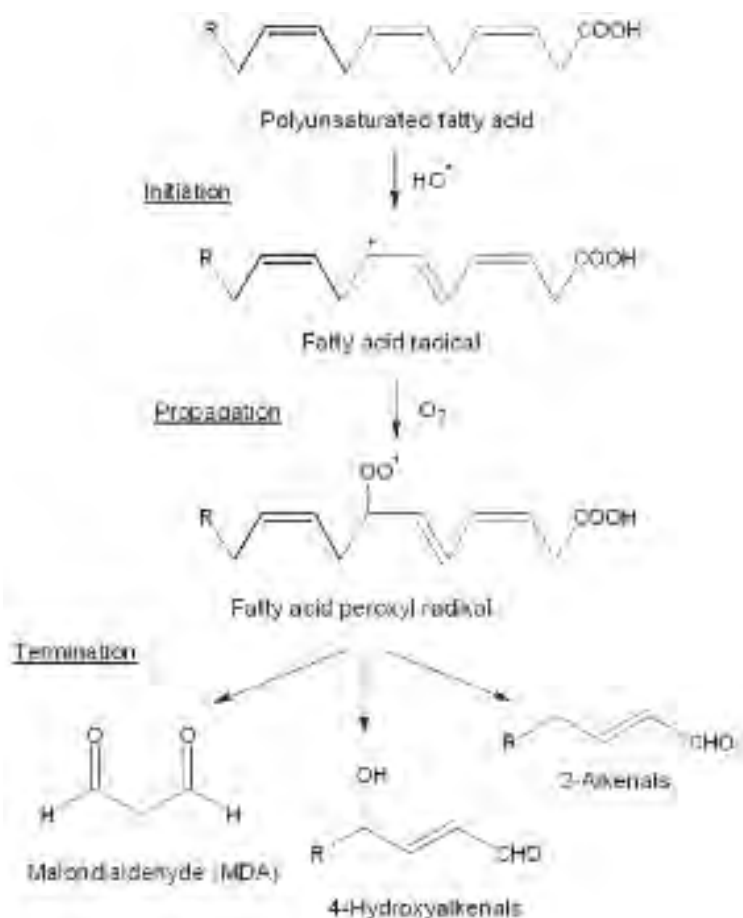


Figura 3. Mecanismo de peroxidación no enzimática de un AGPI (Mímica et al; 2012).

principales bioproductos de la peroxidación de AGPIs; y el HNE el principal aldehído formado durante la peroxidación de lípidos conteniendo AGPI n-6, tales como el ácido linoleico y ácido araquidónico. Estos aldehídos, pueden reaccionar con proteínas y ácidos nucleicos, lo que determina efectos citotóxicos, genotóxicos y mutagénicos, así como un papel patogénico en varias enfermedades (Sánchez, 2013).

Peroxidación del ácido araquidónico

La complejidad del proceso de la peroxidación lipídica aumenta con el número de insaturaciones que posee el AGPI. Así, cuando los radicales libres atacan al ácido araquidónico (con cuatro insaturaciones) (AA, C20: 4 ω -6) unido a un fosfolípido, la abstracción inicial de un átomo de hidrógeno puede ocurrir en tres puntos de la cadena carbonada del AA, debido a que presenta tres grupos metileno ($-\text{CH}_2-$) unidos a un carbono flanqueado por dobles enlaces, aumentando así la complejidad de la reacción de peroxidación. Figura Y:

La peroxidación del AA, genera tres radicales araquidonilo que forman a su vez cuatro endoperóxidos bicíclicos, los cuales se reducen a formas químicamente estables denominadas F₂-isoprostanos (IsoPs) (Morrow *et al.* 1987).

Cada molécula de IsoPs consta de ocho diastereoisómeros racémicos esterificados a fosfolípidos, que adquieren su forma libre por la acción de fosfolipasa A₂, circulan en la sangre y eventualmente son excretados por la orina como compuestos metabolizados o no (Lynch *et al.* 1994). Las diferentes clases de diastereoisómeros se designan por el número del carbono en el que está situado el hidroxilo de la cadena lateral con respecto al carbono carboxilo designado como C-1. De esta manera tenemos que la oxidación del ácido araquidónico (AA, C20: 4 ω -6) produce cuatro series 5-, 8-, 12-, 15 - F₂-IsoPs dependiendo de la localización de su

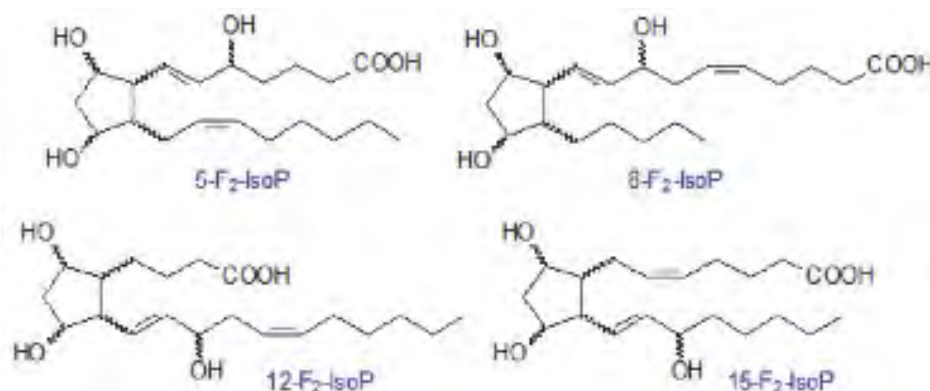


Figura 4. Productos de la peroxidación del AA. Fuente Morrow *et al.* 1987.

grupo hidroxilo (Morrow *et al.* 1987).

El destino metabólico de los F₂-IsoPs es en su mayoría desconocido, excepto para 15 F₂-isoprostanos (Practico, 1996). El 2,3 Dinor-5,6-dihidro-15-F₂-IsoPs es el principal metabolito en la orina del 15 F₂-IsoPs en los seres humanos.

Peroxidación de los AGPI n-3

Los ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3 (AGPI n-3) más importantes en la nutrición humana son el ácido graso eicosapentanoico (EPA, C20: 5 ω -3) y el docosahexanoico (DHA, C22: 6 ω -3), abundantes en las grasas y los aceites procedentes del pescado y otros animales marinos. Los efectos de los AGPI n-3 son muy amplios y abarcan el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas, acciones sobre la tensión arterial, la función cardíaca y el endotelio vascular, y propiedades antiagregantes y antiaterogénica, entre otras. (Katan *et al.* 1994, Giacopini *et al.* 2013).

Los AGPI n-3 forman parte estructural de las membranas celulares y tienen una función esencial en el desarrollo del tejido nervioso y en la retina (Hernández .2003).

EPA es un ácido graso altamente susceptible a peroxidarse, por presentar cinco dobles enlaces, y cuatro carbonos bisalílicos 7, 10, 13,16 donde puede ocurrir la abstracción de un átomo de hidrógeno por un RL. Se ha

determinado que EPA genera seis clases de compuestos estructuralmente análogos a F₂-IsoPs, pero con tres dobles enlaces (F₃-IsoPs) Figura 5. Dependiendo de la posición donde ocurre la abstracción del átomo de hidrógeno y la unión del oxígeno, se forman ocho hidroperóxidos, que posteriormente generan seis regioisómeros, que se designan como 5-, 8-, 11-, 12-, 15- y 18-F₃-IsoPs. (Figura 5). Teóricamente cada uno presenta ocho diastereómeros racémicos dando un total de 96 compuestos. Gao *et al.* 2006; proporcionó la primera evidencia de que los F₃-IsoPs se generan in Vitro e in vivo.

La peroxidación DHA n-3, conduce a la formación de compuestos similares a los IsoPs. Pero considerando que tales compuestos presentan una cadena carbonada con dos carbonos más que los IsoPs, no es posible denominarlos IsoPs.

Por lo tanto, considerando que las neuronas poseen una elevada concentración de DHA, estos compuestos se han denominado neuroprostanos (NSp), los cuales son considerados marcadores únicos de la lesión neuronal oxidativa. Al igual que los IsoPs, los intermediarios de los NSp son endoperóxidos bicíclicos, y se reducen a los F- anillos (F₄-NSp). El DHA produce ocho clases de D₄ isoprostanos, y ocho clases de E₄ isoprostanos. Cada una de estas clases comprende una mezcla racémica de hasta ocho isómeros dando lugar a un gran número de compuestos. (Roberts *et al.* 1998).

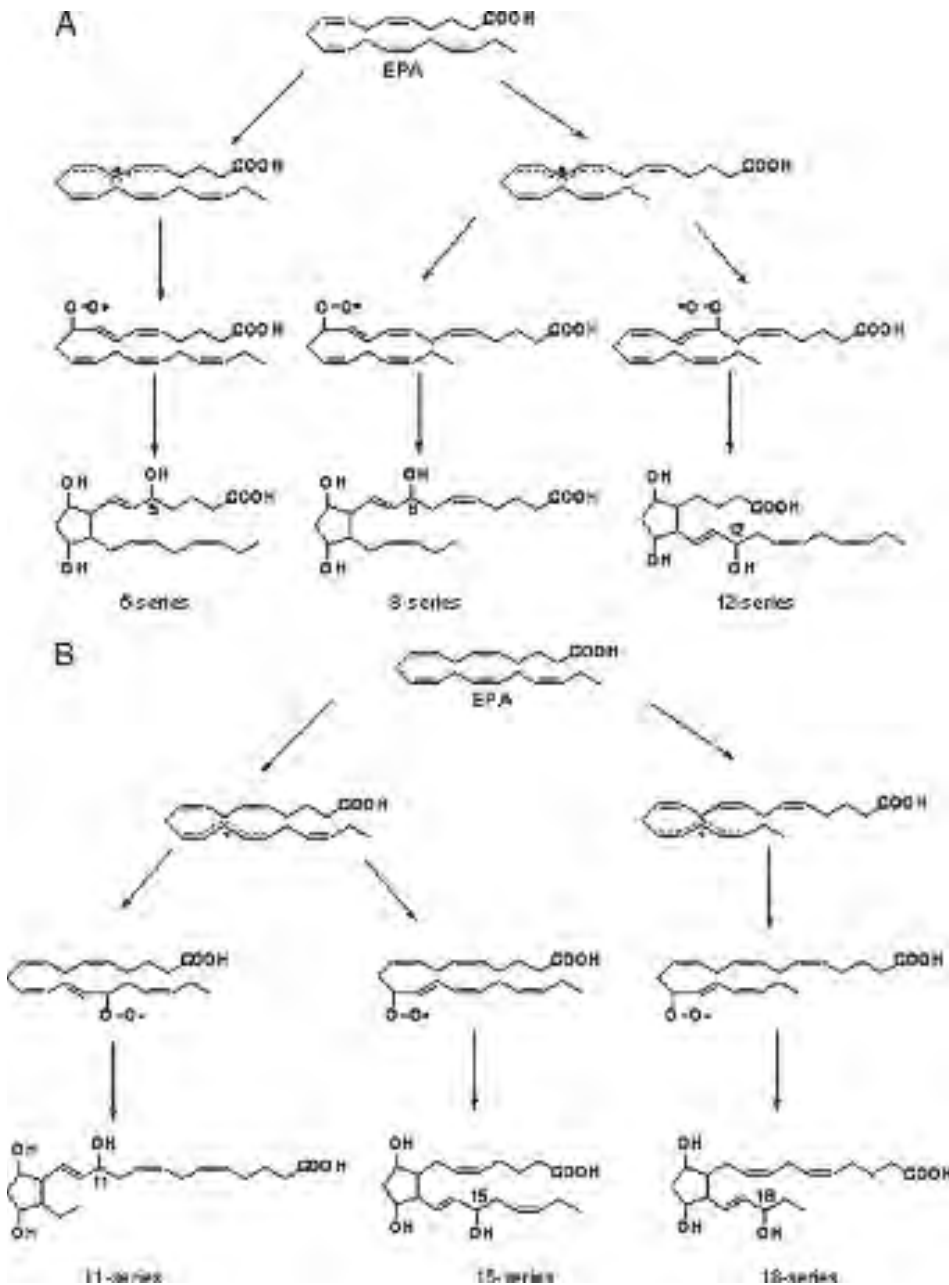


Figura 5. Mecanismo de formación de los F3- IsoPs por peroxidación no enzimática de EPA. Fuente Gao *et al.* J. Biol. Chem. 2006.

La formación in vivo de NSp se ha demostrado gracias a la utilización de la cromatografía de gases (C G) acoplada a la espectrometría de masas (SM), la cromatografía líquida (CL) y la técnica de ionización por electrospray (Electrospray ionization o ESI) utilizada en espectrometría de masas para producir iones (ESI-MS). Esta última técnica resultó ser particularmente importante para la caracterización y la cuantificación de las distintas series de NSp (Roberts *et al.* 1998). Concentraciones post mortem (98 ± 26 ng / g de tejido cerebral)

de A4 / J4-NPs se han determinado en la corteza parietal de cinco individuos sin daños neurológicos. Esta cantidad es cinco veces mayor en comparación con la detectada para neuroprostanes D4 / E4. Esto sugiere que la formación de neuroprostanes ciclopentanona representa la ruta preferida de la oxidación de los radicales de DHA. También se ha observado que un alto porcentaje de A4 / J4-NPs está esterificada a los fosfolípidos de membrana, lo cual podría esperarse que tengan efectos significativos en las propiedades biofísicas

de las membranas neuronales, lo que podría alterar la función neuronal normal. Esto puede ser particularmente relevante, ya que se ha sugerido que una de las funciones fisiológicas de DHA puede ser mantener un cierto estado de fluidez de la membrana y promover las interacciones con proteínas de membrana que son óptimas para la función neuronal (Wilhelm, 1990).

Isoprostanos biomarcadores de la peroxidación lipídica

Se han desarrollado numerosos métodos para hacer el seguimiento de la reacción de peroxidación lipídica o estrés oxidativo in vivo. En la actualidad es posible a través de la detección de biomarcadores como son los subproductos de la peroxidación lipídica: sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico (TBARS), 4- hidroxinonenal, peróxidos lipídicos, etano, LDL oxidada, isoprostanos, neuroprostanes, o por la determinación de antioxidantes endógenos y la capacidad antioxidante.

Sin embargo, se ha establecido que la medición de F2-isoprostanos es el método más fiable para evaluar in vivo el estado de estrés oxidativo, proporcionando una herramienta importante para explorar el papel del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en la patogénesis de enfermedades (Lynch *et al.* 1994, Montuschi *et al.* 2004, 2007).

Los F2-isoprostanos se forman inicialmente in situ esterificados en los fosfolípidos, y luego son liberados por la acción de la fosfolipasa (Morrow *et al.* 1991). Por consiguiente los F2-isoprostanos pueden ser detectados en su forma esterificada en muestras de biopsias y de lipoproteínas del plasma, y en forma libre no metabolizada en fluidos tales como plasma y la orina. La medición del principal metabolito urinario del F2-isoprostano, 15 F_{2T}-isoprostano, 2,3-dinor-5,6-dihidro-15-F_{2T}-isoprostano, puede proporcionar una evaluación precisa de la producción endógena total de F2-isoprostano (Mothushi *et al.* 2004). La

medición de F2-isoprostanos en los tejidos y/o fluidos biológicos proporciona un valioso nuevo enfoque para la cuantificación de estrés oxidativo, así como una base bioquímica para evaluar la intervención terapéutica.

La medición de los F2-isoprostanos presenta entre sus ventajas: que son químicamente estables, son productos específicos de la peroxidación lipídica que se forman *in vivo* y están presentes en cantidades detectables en todos los tejidos y fluidos biológicos normales, permitiendo así la definición de un rango normal. (Robert *et al.* 2000). Se ha determinado que la concentración de estos compuestos en el plasma y la orina de individuos normales se encuentran en un rango de 5 a 40 pg/mL y 500 a 4000 pg/mg de creatinina, respectivamente (Robert *et al.* 1998).

Igualmente se ha propuesto la cuantificación de los F4- NSP como un marcador único de la lesión oxidativa en el cerebro que podría ser utilizado como un método para investigar el papel de los radicales libres en la patogénesis de las enfermedades neurológicas (Miller *et al.* 2014).

Peroxidación lipídica (estrés oxidativo) y enfermedades crónicas degenerativas

La Teoría del Estrés Oxidativo trata del origen o causa de enfermedades crónicas -degenerativas. Son muchos los procesos patológicos donde está implicado el EO, así como múltiples los descubrimientos llevados a cabo por diferentes grupos de investigación, por ello sólo se harán unos breves comentarios de algunos de estos procesos patológicos más significativos relacionados específicamente con la peroxidación lipídica.

La aterosclerosis

En las tres últimas décadas, gran cantidad de evidencias experimentales se han acumulado atribuyendo a los radicales libres y especialmente, a la peroxidación

lipídica, un papel preponderante en la patogénesis de la aterosclerosis, debido a que las modificaciones estructurales que experimentan las LDL tras la acción oxidante de los radicales libres, pueden incrementar marcadamente sus características aterogénicas (Aviram.1993).

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) presentes en las LDL son especialmente sensibles a la oxidación (Giacomini *et al.* 2002). Su peroxidación lipídica presenta las mismas características generales descritas en los procesos oxidantes que ocurren en los lípidos de las membranas. La magnitud de estas reacciones puede estar limitada por diferentes factores, entre los que se encuentra el contenido de antioxidantes de las LDL (Esterbauer *et al.*1991).

Se ha demostrado que la peroxidación de los lípidos de las lipoproteínas de baja densidad provoca modificaciones en sus propiedades fisicoquímicas y biológicas. Las modificaciones detectadas son, aumento en la densidad, aumento de la movilidad electroforética, fragmentación de la apolipoproteína B 100, disminución en el contenido de fosfatidilcolina, aumento de lisofosfatidilcolina y otros. (Steinbrecher *et al.*1990). Entre los cambios fisicoquímicos de la LDL tenemos alteración de la composición de lípidos, así como cambio en la conformación de la lipoproteína. (Aviram, 1993).

Entre las evidencias de la contribución de la peroxidación de los lípidos en la patogénesis de la aterosclerosis tenemos el hallazgo de LDLs oxidadas, peróxidos de lípidos y cantidades elevadas de sustancias provenientes de la descomposición de los hidroperóxidos, detectadas por el método del ácido tiobarbitúrico (TBARS) en áreas de la placa ateromatosa (Wilhelm. 1990) (Steinbrecher *et al.*1990); e inhibición de la oxidación de la LDL y retardo del progreso de la placa ateromatosa por terapias antioxidantes (Mao *et al.*1991; Esterbauer *et al.*1991; Céspedes *et al.* 2000).

Según la teoría oxidativa de la aterosclerosis, un elevado número de partículas de LDL en circulación conduce a un aumento de velocidad de entrada de las LDL a la pared arterial, donde queda atrapada (Cromwell *et al.*, 2004) (Osterud. 2003).

Aquí, en el espacio subendotelial, las LDL son modificadas por la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados esterificados en la posición 2 de los fosfolípidos de la LDL). Las LDL oxidadas no constituyen un grupo simple y homogéneo de partículas, sino que este está formado por las diferentes partículas de LDL oxidada que se forman en el proceso. En términos bioquímicos, tenemos la partícula de LDL minimamente oxidada, una partícula en la cual la peroxidación lipídica está en una fase inicial y no afecta a la apo B, que está intacta, mientras que en las LDL completamente oxidadas la peroxidación lipídica se ha extendido a toda la partícula y se acompaña de modificaciones en la apo B. Las LDL minimamente modificadas inducen la expresión de la proteína- 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), y el factor de estimulación de colonias de monocitos (M-CSF) de células endoteliales, (Gerrity *et al.*, 1990) e inician el reclutamiento de los monocitos y promueven la diferenciación de los monocitos en macrófagos residentes (Cushing, 1990.),

Además, durante la peroxidación de los AGPI de la LDL, se generan hidroperóxidos del lípido, los que se descomponen en cetonas y aldehídos como el malondialdehído o el 4- hidroxinonenal. Estos productos interactúan con la apolipoproteína B, en la superficie de la LDL, modificando específicamente el residuo lisina y disminuyendo la carga positiva de apo B, decreciendo su afinidad por el receptor LDL y aumentando su afinidad por el receptor recolector LDL_{ox} o acetil receptor de los macrófagos (Jessup.1986; Brown, 1983). Las LDL oxi son reconocidas por el receptor recolector en los macrófagos y son internalizadas. Este receptor a diferencia

del receptor LDL, no es controlado por el colesterol celular, ocurriendo una captación incontrolada de la LDLox., acumulación de colesterol en los macrófagos, y la formación de células espumosas, paso inicial de la formación de la placa ateromatosa (Figura 2).

La peroxidación lipídica de los AGPI se asocia con efectos patogénicos, sin embargo estudios recientes señalan que EPA oxidado, inhibe significativamente la adhesión de monocitos a las células endoteliales (Sethi *et al.*, 2002). Igualmente, se demostró que varios aldehídos, productos de oxidación no enzimática de EPA y DHA disminuye la expresión del receptor de CD36 en macrófagos humanos (Yamada *et al.*, 2008). Esta regulación de CD36 por los productos de peroxidación de los AGPI n-3 en las células implicadas en la iniciación y progresión de la aterogénesis y la inflamación, abre nuevas líneas de investigación sobre los posibles efectos beneficiosos de la peroxidación lipídica de los AGPI n-3 (Vallve *et al.*, 2002).

Cáncer

Las células cancerosas generan ERO que resultan de la disfunción mitocondrial, la estimulación de oncogenes, metabolismo anormal, y las actividades inflamatorias agravados. La evidencia disponible sugiere también que las células cancerosas dependen del nivel de ROS intrínseca para la proliferación y la supervivencia. Ambas funciones fisiológicas y fisiopatológicas se han atribuido a las ERO que provocan la peroxidación de lípidos.

Omotayo *et al.* 2013, realizó recientemente una extensa revisión sobre las evidencias, que asocian el estrés oxidativo y la peroxidación de lípidos con la progresión del cáncer, y los resultados indican claramente que la concentración plasmática de biomarcadores de peroxidación lipídica como el MDA e IsoPs se encuentra elevada en la mayoría de los individuos con cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de

colon, cáncer de próstata, gástrico y otros. Estos trabajos indican claramente de que ERO y la peroxidación de lípidos está implicada en la progresión del cáncer. Igualmente se muestra que productos de peroxidación de lípidos ejercen efecto antitumoral y también potencian la citotoxicidad de los medicamentos contra el cáncer y la radioterapia (Stoll, 2002; Chajès *et al.* 1995). Este efecto sinérgico fue marcadamente inhibido por antioxidantes o inhibidores de la peroxidación de lípidos, corroborándose así la acción de los productos de peroxidación de lípidos. Esto sugiere que los biomarcadores de la peroxidación lipídica pueden ser una herramienta de diagnóstico para predecir la probabilidad de recurrencia del cáncer y ser usado para monitorear el progreso o la eficacia de terapias en pacientes con esta patología.

Diabetes Mellitus

Numerosos estudios han demostrado la abundante presencia de productos derivados de la peroxidación lipídica en la sangre y tejidos de los sujetos diabéticos (Clapes *et al.* 2001). En la diabetes se produce aumento de la producción de ERO y ERN, como consecuencia de la hiperglucemia crónica que manifiestan los individuos afectados por esta enfermedad metabólica. Así, las ERO y ERN producen peroxidación lipídica que afectan a diferentes tejidos y órganos del organismo del diabético y contribuyen a la aparición de la retinopatía (Hernández *et al.* 2011), la nefropatía (Ejalde. 2001) y la neuropatía diabéticas, entre otras (Brownlee *et al.* 2001).

El aumento de la peroxidación lipídica observado en los diabéticos, no solo está únicamente relacionado con la aceleración en la producción de ERO, sino también con un incremento ERN, y con la disminución de la defensa antioxidante, entre las que se incluyen el GSH, y todas las enzimas antioxidantes, (Giugliano *et al.* 1995; Diaz. 2006).

La hiperglucemia estimula la producción de ERO en la mitocondria, con activación del factor de necrosis Kappa beta (NF-Kappabeta), alterándose el cociente de óxido-reducción de la célula, con caída del NADPH oxidasa (Ramos, 2006). Las enzimas antioxidantes catalasa y glutatión reductasa que controlan la concentración de ERO, tienen como cofactor enzimático al NADPH, H⁺, por lo que la disminución de este último provocaría también una inhibición de la actividad de estas enzimas. (Céspedes. 1996; Cisneros. 1995). Esto a su vez produciría la caída en las concentraciones intracelulares de GSH y un aumento en los niveles de H₂O₂ y sus productos de oxidación.

Estudio de las causas implicadas en la aparición de enfermedades que cursan con la diabetes, demuestran que altos niveles de glucosa característicos de esta patología, inducen la glicosilación no enzimática de proteínas, la cual puede generar directamente la producción de anión superóxido (O₂⁻), en cantidades suficientes como para desencadenar *in vitro* la peroxidación lipídica (Mullakay *et al.*, 1990; Diaz D. 2006).

Enfermedades neurodegenerativas

Son muy extensos los trabajos que relacionan la importancia del estrés oxidativo / nitro-oxidativo en el inicio y progresión de las enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer (EA), Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), Huntington (HD) entre otras (Halliwell. 2006; Chisten, 2000).

El sistema nervioso central por sus características bioquímicas y citológicos lo lo convierten en un tejido vulnerable a la acción de numerosos agentes citotóxicos. El cerebro es el órgano más susceptible al daño oxidativo debido al alto consumo de oxígeno, los bajos niveles de enzimas antioxidantes (catalasa y glutatión peroxidasa), altas concentraciones de hierro, que actúa como

catalizador para la formación del radical hidroxil, y su capacidad como oxidante. El incremento excesivo de especies reactivas produce una respuesta inflamatoria crónica, excitotoxicidad por los metabolitos generados, y disfunción mitocondrial (López *et al.* 2014).

Las neuronas son particularmente vulnerables al ataque de los RL y la peroxidación lipídica por su alta concentración de AGPI n-3 y AGPI n-6 y producen como señalamos una serie de productos secundarios responsables de grandes daños celulares. La peroxidación de los lípidos de membrana afecta la homeostasis neuronal que produce un aumento en la rigidez de la membrana, disminución de la actividad de las enzimas unidas a la membrana, la destrucción de los receptores de membrana, y el cambio de permeabilidad (Wong-Ekkabut *et al.* 2007; Olanow, 1993)

Se ha observado que las neuronas dopaminérgicas son especialmente sensibles al estrés oxidativo, debido a su alta tasa metabólica de O₂ y también a la oxidación de la dopamina (DA), ya sea por autooxidación o por la ruta metabólica de la mono amina oxidasa MAO. Muchos de los procesos implicados en el estrés oxidativo y el daño oxidativo en la EP, son las acciones de la monoamino oxidasa B (MAO-B), esencial para la conversión enzimática de la dopamina a peróxido de hidrógeno (López. 2008).

El papel del daño oxidativo inducido por radicales libres en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas ha sido definitivamente establecida (Galbusera *et al.* 2004). Entre las evidencias de la implicación de la peroxidación lipídica en las enfermedades neurodegenerativas tenemos estudios *post mortem* y experimentales donde se observó que existe un aumento de los marcadores de peroxidación lipídica, incluidas las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), malonil-dialdehído (MDA),

4-hidroxi-2-nonenal (HNE) y algunos isoprostanos en muestras postmortem de *substancia nigra* procedentes de cerebros de individuos con EP (Butterfield *et al.* 2010) y con EA. (Jeanner, 1995; Lovell. 1995; Jiménez.2006).

Se han encontrado altas concentraciones de F₂-IsoPs, los indicadores más precisos de estrés y específico para la peroxidación lipídica, en los tejidos del cerebro y fluidos corporales en numerosas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la Enfermedad de Alzheimer (Sultana *et al.* 2010), la Enfermedad de Parkinson (Farooqui *et al.* 2011), la Enfermedad de Huntington (HD) (Sultana *et al.* 2013); (Montine *et al.* 1999), y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (Mitsumoto *et al.* 2008) Recientemente se ha descrito un incremento de los isoprostanos, biomarcador de peroxidación del AA por RL, en el Líquido Céfalo Raquídeo (LCR), en el plasma y la orina de pacientes con un deterioro cognitivo leve; se piensa que estas alteraciones están presentes antes del comienzo sintomático de la demencia (Practico *et al.* 2002).

El aumento de ERO obedecen en parte a que las enzimas antioxidantes, catalasa, glutatión peroxidasa, muestran actividad reducida en cerebros de individuos con EP y EA. Además, se ha observado en individuos con EP que el glutatión reducido (GSH) la molécula intracelular más importante en cuanto a la eliminación de hidroperóxidos en el cerebro, se encuentra disminuido en la *substancia nigra*, lo que ocasiona que disminuya la inactivación del peróxido de hidrogeno y aumente la formación de radicales hidroxilo (Dorado *et al.* 2004). Se considera que la disminución en los niveles de GSH puede ser un indicador temprano del proceso de la EP, ya que esto también se produce en la enfermedad presintomática de Parkinson. El GSH se pierde sólo de la *substancia nigra* en la enfermedad de Parkinson y esta disminución no se observa en otras áreas del cerebro o en otras enfermedades neurodegenerativas que

afectan a esta región. (Owen *et al.* 1996). Otra patología neurodegenerativa asociada al EO es la esclerosis lateral amiotrófica, en la cual se ha observado que individuos con esa patología presentan mutaciones en el gen de la CuZnSOD, mutación que ocasiona la acumulación de ERO, estrés oxidativo y peroxidación lipídica (Peterson. 2007).

El estudio del EO y la peroxidación lipídica en las enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, y la neurodegenerativas entre otras, ha proporcionado datos muy importantes sobre su mecanismo patogénico. Además, los biomarcadores de la peroxidación lipídica como los isoprostanos y neuroprostano, a pesar de su costo y complejidad, representan actualmente una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y monitoreo del progreso o la eficacia de terapias en pacientes con patologías posiblemente asociadas al EO y peroxidación lipídica.

Referencias

- ALVAREZ, B., RADI, R., (2003). *Peroxynitrite reactivity with amino acids and proteins*. Amino Acids. 25: 295–311.
- AVIRAM, M., (1993). *Modified forms of low density lipoprotein and atherosclerosis*. Atherosclerosis 98: 1-3
- BECKMAN, J. S., CHEN, J., CROW, J. D. (1994). *Oxidative chemistry of peroxynitrite*. Methods Enzymology. 333: 229 – 240.
- BECKMAN, J. S., KOPPENOL, W. H. (1996). *Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly*. Am J Physiol. 271: C1424 –C1437.
- BROWN, M. S., Goldstein, J. L. (1983) *Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for*

- cholesterol deposition in atherosclerosis*. Annu Rev Biochem 52:223– 630).
- BROWNLEE, M. (2001). *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature; 414:813-20.
- BUTTERFIELD, D. A., BADER LANGE M. L, SULTANA, R. "Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease," Biochimica et Biophysica Acta: Molecular and Cell Biology of Lipids. 1801: 924–929, 2010.
- CÉSPEDES EM, HERNÁNDEZ I, LLÓPIZ N. (1996) *Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar radicales libres: II Catalasa*. Rev Cubana Invest Bioméd 15:23-28.
- CÉSPEDES, T., SÁNCHEZ, D. (2000) *Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación*. Rev. Cubana Cardiol; 14(1):55-60.
- CHISTEN, Y. (2000). *Oxidative stress and Alzheimer disease*. Am J Clin Nutr. 71(2): 621S-629S.
- CISNEROS, E., PUPO, J, CÉSPEDES, E., (1997). *Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar los radicales libres: III. Glutación peroxidasa* Rev Cubana Invest Biomed. 16: 10-15.
- CAI F; DUPERTUIS Y; PICHARD C. 2012. *Role of polyunsaturated fatty acids and lipid peroxidation on colorectal cancer risk and treatments*. Article (PDF Available) • DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834feab4 •
- CLAPES S, TORRES O, COMPANIONI M, VILLARIÑO U, BROCHE F, CÉSPEDES E (2001). *Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos*. Rev Cubana Invest Biomed. 20: 93-98.
- CUSCHING SD, BERLINER JA, VALENTE AJ, TERRITO MC, NAVARB M, PARHAMI F, GERRITY C, SCHWARTZ J, FOGELMAM AM. (1990) *Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells* . Proc Natl Acad Sci .87(13):5134-5138.
- DAVIES, K. J. (1995). *Oxidative stress: the paradox of aerobic life*. Biochem Soc Symp; 61:1-31.
- DIAZ, D. (2006) *Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético*. Rev Cubana Invest Bioméd 25(3) Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002006000300009&lng=es&nrn=iso>. ISSN 1561-3011.
- Díaz M, Baiza LA, Ibáñez MA, Pascoe D, Guzmán AM, Kumate (2004) J. *Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica*. Gac Med Mex 140(4):437-47.
- DIPLOCK, A. T., (1991). *Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview*. Am. J. Clin. Nutr. 53: 189S – 194S.
- DORADO, C, RUGERIO C, RIVAS S. (2003). *Estrés oxidativo y neurodegeneración*. Rev Fac Med UNAM 46:229-235
- ELEJALDE JI. (2001). *Estres oxidativo, enfermedades y tratamiento antioxidante*. An Med. Interna. 18:326-335
- ESTERBAUER H., ROTHENEDER M.D., STRIEGL G., WAEG G., (1991)
- FAROOQUI, T., FAROOQUI, A. (2011) "Lipid-mediated oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease," Parkinson's Disease, vol. 2011, Article ID 247467, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/247467>
- FREEMAN, B. A., CRAPO, J. D., (1982). *Biology of disease free radicals and tissue injury*. Lab Invest; 47: 412- 426
- GALBUSERA C, FACHERIS M, MAGNI F, GALINBERTI G, SALA G TREMOLADA L, ISELLA V, GUERINI FR, APPOLLONIO I, GALLI-KIENLE M, FERRARESE C. (2004) *Increased susceptibility to plasma lipid peroxidation in Alzheimer disease patients*. Curr Alzheimer Res. 1(2): 103-109
- GAO L, YIN H, MILNE GL, PORTER NA, MOROWW JD. (2006) *Formation of F- ring isoprostane- like compounds (F3-isoprostano) in vivo from eicosapentanoico acid*. J Biol Quim. 281 (20):14092-14099
- GIACOPINI DE Z, M. I., ALONSO VILLAMIZAR H, RUIZ N, OCANTO A, MARTÍNEZ B, BOSCH V. (2013). *Valores de referencia de grasas para la población venezolana*. Arch Latinoamer Nutr 63(4): 293-300.
- GIACOPINI, M; ORTIZ, H; BOSCH, V. (2002) *Oxidación de las lipoproteínas de alta y baja densidad del plasma humano y su correlación con la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos*. Rev Fac Med (Caracas); 25(1):17-19
- GIUGLIANO D, CERIELLO A, PAOLISSO G. (1995) *Diabetes*

- mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism*; 44: 363-368.
- GUTTERIDGE J. (1995) *Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage* Clin .Chem. 41(12):1819-1828,
- GUTTERIDGE J, ROWLEY D, HALLIWELL B., (1982). *Superoxide dependent formation of hydroxyl radicals and lipid peroxidation in the presence of iron salts*. *Biochem. J.* 206: 605-609
- HALLIWELL B., (1994). *Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, cause or consequence?* *Lancet*; 344:721-724.
- HALLIWELL, B., GUTHERIDGE, J., (1990). *Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease*. *Methods in Enzymology*. 186:190.
- HALLIWELL, B., (2006) *Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now?* *J Neurochem.* .97(6): 1634-1658
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, M. C. (1986). *Iron and free radical reactions: two aspects of antioxidant protection*. *Tibs*.11: 372-375.
- HARMAN, D. (1956) *A theory based on free radical and radiation chemistry*. *J Gerontol.* 11: 298-300.
- HERNÁNDEZ, J, LICEA, M, HERNÁNDEZ, P, ABRAHAM, E, YANES, M. (2011). *Estrés oxidativo y diabetes mellitus*. *Rev Mex Patol Clin*, 58 (1):4-15.
- JENNER, P, OLANOW, C. W., (1996). *Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease*. *Neurology*. 47(6 Suppl 3):S161- 170
- JENNER P, DEXTER DT, SIAN J, SCHAPIRA A, MARSDEN C. (1992) *Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease*. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol*. 32Suppl: S82-87
- JESSUP, W., JÜRGENS G., LANG, J., ESTERBAUER, H., DEAN, R.T. (1986). *The interaction of 4-hydroxynonenal- modified low density lipoproteins with the fibroblast apo B/E receptor*. *J. Biochem*. 234: 245 – 248.
- JIMÉNEZ FJ, ALONSO H, AYUSO L, JABBOUR T. (2006) *Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer* *Rev Neurol*; 42: 419-27
- KATAN, M., ZOCK, P., MENSINK, R., (1994). *Effects of fats and fatty acids on blood lipids in humans: an overview*. *Am J Clin Nutr.* 60(Suppl):1017 S-1022 S
- KOHEN, R., NYSKA, A., (2002) *Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification*. *Toxicol Pathol* 30:620-50.
- LÓPEZ GONZÁLEZ, G.V., PORCAL QUINTA, W., (2014). *Estrés oxidativo / nitro-oxidativo como blanco terapéutico en enfermedades neurodegenerativas*. En García Rodríguez, J.C. (Ed.). *Neuroprotección en enfermedades Neuro y Heredo degenerativas*. Barcelona, España: OmniaScience; 157-190. <http://dx.doi.org/10.3926/oms.43>
- LÓPEZ, S. D., RIVAS, A. (2008). *Estrés oxidativo, metabolitos oxidados de dopamina y enfermedad de Parkinson* *Rev Fac Med UNAM*. 51 (3):104-107
- LOVELL MA, EHMANN WD, BUTLER SM, MARKESBERY WR. (1995) *Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease*. *Neurology*. 45(8): 1594-1601.
- LYNCH SM, MORROW JD, ROBERTS LJ, FREI B., (1994). *Formation of non cyclooxygenase derived prostanoids (F2-isoprostanes) in plasma and low density lipoprotein exposed to oxidative stress in vitro*. *J Clin Invest*, 93:998-1004.
- MACHLIN L., BENDICH A., (1987). *Free radicals tissue damage: Protective role of antioxidant nutrients* *FASEB J.* 1: 441 – 445
- MAO S.J.T., YATES M.T. PARKER R.A., CHI E.M., JACKSON R.I., (1991) *Attenuation of atherosclerosis in a modified strain of hypercholesterolemic Watanabe rabbits with use of probucol analogue that does not lower serum cholesterol*. *Atherosclerosis*. 1991; 11: 1266 – 1275.
- MILLER E, MOREL A, SASO L, SALUK J. (2014) *Isoprostanes and Neuroprostanes as Biomarkers of Oxidative Stress in Neurodegenerative Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2014 (2014), Article ID 572491, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/572491>
- MIMICA-DUKIĆ, N., NATAŠA SIMIN, EMILJA SVIRČEV, DEJAN ORČIĆ, IVANA BEARA, MARIJA LESJAK AND BILJANA BOŽIN. *The Effect of Plant Secondary Metabolites on Lipid Peroxidation and Eicosanoid Pathway, cap 9. In:*

- Biochemistry, Genetics and Molecular Biology » "Lipid Peroxidation", book Angel Catala Ed. ISBN 978-953-51-0716-3, August 29, 2012. DOI: 10.5772/48193.
- MILNE GL, MORROW, J. D. (2006) *Isoprostanes and related compounds: update 2006*. Antioxid Redox Signal 8:1379-1384.
- MITSUMOTO H., SANTELLA R., LIU X. ET AL., (2008). *Oxidative stress biomarkers in sporadic ALS*. Amyotrophic Lateral Sclerosis. 9: 177-183
- MONTINE, T., J., BEAL, M. F, ROBERTSON, D. (1999). *Cerebrospinal fluid F2-isoprostanes are elevated in Huntington's disease*. Neurology . 52: 1104-1105, 1999.
- MONTUSCHI, P., BARNES, P., ROBERTS, L. J. (2007) *Insights into oxidative stress: the isoprostanes*. Curr Med Chem 14:703-717.
- MONTUSCHI, P., BARNES, P. J, ROBERTS, L. J. (2004) *Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress*. FASEB J.18:1791-1800
- MORROW, J. D, HILL, K. E, BURK RF, NAMMOUR TM, BADR KF, ROBERTS LJ. (1987). *A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism*. Proc Natl Acad Sci 87(23):9383-9387.
- MORROW, J. D, ROBERTS, L. J., (1997). *The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation*. Lipid Res. 36(1):1-21.
- MULLAKAY, C. J, EDELSTEIN, D., BROWNLEE, M. (1990). *Free Radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes*. Biochem Biophys Res Commun. 173(3):932-9.
- OLANOW CA. (1993) *A Radical Hypothesis for neurodegeneration*. TINS16: 439-44413in.
- OMOTAYO O, SITI A, WAHAB M. (2013). *Evidence in support of potential applications of lipid peroxidation products in cancer treatment*. Oxid Med Cell Longev. doi10.1155/2013/931251
- OSTERUD, B., BJORKLID, E. (2003) *Role of monocytes in atherogenesis*. Physiol Rev; 83:1069- 1120.
- OWEN AD, SCHAPIRA AH, JENNER P, MARSDEN CD.(1996) *Oxidative stress and Parkinson's disease*. Ann NY Acad Sci. 15:217-223
- PAPAS AM. (1996). *Determinants of antioxidant status in humans*. Lipids.; Suppl 1: 77-82
- PETERSON, L., FUJINAMI, R. S. (2007). "Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis," J Neuroimmunology, 184: 37-44.
- PRACTICO D, MY LEE V, TROJANOWSKI JQ, ROKACH J, FITZGERALD GA (1998) *Increased F2-isoprostanes in Alzheimer's disease: evidence for enhanced lipid peroxidation in vivo*. FASEB J, 12(15):1777-1783
- PRACTICO, D., MY LEE V, TROJANOWSKI JQ, ROKACH J, FITZGERALD GA. *INCREASED*
- ROBERTS, L. J, MOORE K, ZACKERT W, OATES J, MORROW J. (1996) *identification of the major urinary metabolite of the f2-isoprostane 8-iso-prostaglandin f2α in humans* The Journal of Biological Chemistry;271: 20617-20620.
- PRATICO D, CLARK CM, LIUN F, ROKACH J, LEE VY, TROJANOWSKI JQ.(2002) *Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease*. Arch Neurol; 59: 972-76.
- RADI, R. (2000). *Peroxinitrito: una década de investigación sobre bioquímica y biología celular de un intermediario citotóxico*. Acta de Fisiología. 6:123-130
- RAMOS, M., BATISTA, C., Gómez B, (2006) *Zamora A Diabetes, estrés oxidativo y antioxidantes*. Invest Salud 8:7-15
- ROBERTS, L. J., II, MONTINE, T. J., MARKESBERY, W. R., TAPPER,A. R., HARDY, P., CHEMTOB, S., DETBARN,W.D.,ANDMORROW,J. D. (1998) *Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) in vivo from docosahexaenoic acid*. J. Biol. Chem. 273, 13605-13612
- RODRÍGUEZ K, CÉSPEDES M. (1999). *Estrés oxidativo y envejecimiento* Rev Cubana Invest Biomed; 18(2):67-76
- SÁNCHEZ V, MÉNDEZ N., (2013) *Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad*. Rev Invest Med Sur Mex. 20 (3): 161-168.
- SETHI S. (2002). *Inhibition of leukocyte-endothelial interactions by oxidized omega-3 fatty acids: a novel mechanism for the anti-inflammatory effects of omega-3 fatty acids in fish oil*. Redox Report.7(6): 369-378,
- SIRIN FB, KUMBUL D, VURAL H, EREN I, INANLI I, SÜTCÜ R, DELIBAS

- N. (2015) *Plasma 8-isoPGF2 α and serum melatonin levels in patients with minimal cognitive impairment and Alzheimer disease*. Turk J Med Sci. 45(5): 1073-1077
- SLATER, T. F. (1972). *Free radical mechanisms in tissue injury*. Pion limited. London P. 30.
- STEINBRECHER, U. P., ZHANG, H., AND LOGHEED, M., (1990) *Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis*. Free Radical Biology Medicine; 155 – 168
- STOLL BA. 2002; *N-3 fatty acids and lipid peroxidation in breast cancer inhibition*. Br J Nutr. 87(3):193-198.
- SULTANA R, BUTTERFIELD D.,(2010). *Role of oxidative stress in the progression of Alzheimer's disease*. J of Alzheimer's Disease, 19: 341–353
- SULTANA, R., PERLUIGI, M., BUTTERFIELD, A., (2013). *Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: a redox proteomics view into the Alzheimer disease brain*. Free Radical Biology & Medicine, 62:157–169
- VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, CONIN MT, MAZUR M, TELSER J. (2007) *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. Int. J Biochem Cell Biol. 39:44-84
- VALLVÉ JC, ULIAQUE K, GIRONA J, CABRÉ A, RIBALTA J, HERAS M, MASANA L. (1995). *N-3 but not N-6 fatty acids reduce the expression of the combined adhesion and scavenger receptor CD36 in human monocytic cells*. Cell. Biochem. Funct. 13(3):211-216.
- WILHELM, J., (1990). *Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation*. Acta Univ. Carol. Med.
- WINK, D. A., GRISHAM, M. B., MITCHELL, J. B., Y FORD, P. C.; (1996) *Direct and indirect effects of nitric oxide in chemical reactions relevant to biology*. Methods Enzymology. 268:12-30
- WONG-EKKABUTJ,Z.XU,W.TRIAMPO, I. M. TANG, D. P. TIELEMAN, AND L. MONTICELLI, (2007) *Effect of lipid peroxidation on the properties of lipid bilayers: a molecular dynamics study*. Biophysical Journal, 93(12):4225–4236
- YAMADA H, YOSHIDA M, NAKANO Y, SUGANAMI T, SATOH N, MITA T, AZUMA K, ITOH M, YAMAMOTO Y, KAMEI Y, HORIE M .(2008) *In Vivo and In Vitro Inhibition of Monocyte Adhesion to Endothelial Cells and Endothelial Adhesion Molecules by Eicosapentaenoic Acid*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 28:2173-2179
- YOSHIDA, Y., AMENO, A., SHICHIRI, M. (2013). *Lipid peroxidation biomarkers for evaluating oxidative stress and assessing antioxidant capacity in vivo*. J Clin Biochem Nutr. 52(1): 9–16.

ESTRATEGIAS NUTRICIONALES FRENTE AL ENVEJECIMIENTO

Resumen

Este trabajo permitió documentar al envejecimiento como un proceso fisiológico que ocurre progresivamente y que no todas las personas sufren con la misma intensidad, por ello es muy importante determinar la relación existente entre el proceso de envejecimiento, la alimentación, la nutrición y la salud, dada la frecuencia de enfermedades crónicas, que modifican las condiciones metabólicas o de tratamientos, o que imponen medidas dietéticas y terapéuticas, que se acentúa con la edad y de esta manera poder contribuir en la promoción de la salud en la vejez y mejorar la calidad de vida. La alimentación y el peso saludable, combinados con otros hábitos de salud, retrasan la discapacidad, mejoran la calidad de vida y comprimen la mortalidad, es decir, acortan el periodo de salud deficiente y discapacidad antes de la muerte. El consumo de abundantes frutas, legumbres y hortalizas y granos integrales con suficientes proteínas y grasas esenciales se acompaña de un menor riesgo de padecer ciertas enfermedades crónicas. Por ejemplo, durante la infancia, la juventud y la adultez, el hecho de regular el peso corporal y los factores de riesgo cardiovascular, los que dependen en gran medida de los hábitos alimentarios y del tamaño de las porciones de alimentos, genera una mejor calidad de vida en las esferas de las limitaciones físicas y mentales, dolor corporal, energía y fatiga, actividad social y salud mental en las etapas avanzadas de la vida de los individuos.

Palabras clave: Envejecimiento; Nutrición; Peso saludable; Actividad física; Discapacidad; Calidad de vida.

NUTRITIONAL STRATEGIES AGAINST AGING

Abstract

This paper documents aging process as a physiological phenomenon that occurs gradually but not all people suffer it with the same intensity, so it is very important to determine the relationship between the aging process, food, nutrition and health, given the frequency of chronic diseases that modify metabolic or treatment conditions, or impose dietary and therapeutic measures. These changes are accentuated by age and then their relationship study can contribute to health promotion in old age and to improve quality of life. Diet and healthy weight, combined with other health habits, delay disability, improve quality of life and compress mortality, i.e., shortens the period of poor health and disability before death. Eating plenty of fruits, vegetables and whole grains with enough protein and essential fats is associated with a lower risk for certain chronic diseases. For example, during childhood, youth and adulthood, regulation of bodyweight and cardiovascular risk factors, all of which depend heavily on food habits and the size of food portions, generate a better quality of life in the areas of physical and mental limitations, body aches and energy, social activity and mental health impairment in advanced stages of life of people..

Keywords: Aging; Nutrition; healthyweight; Physicalactivity; Disability; Quality of life.

Flor María Carneiro Muziotti

*Universidad Central de Venezuela.
Facultad de Medicina. Escuela de Nutrición
y Dietética. Departamento Ciencias de la
Nutrición y Alimentación. Cátedra Clínica
y Terapéutica Nutricional.*

*Correo Electrónico: furma 180@gmail.
com*

Introducción

En Venezuela, con el aumento de la esperanza de vida al nacer y la caída de las tasas de mortalidad en todas las edades y de la tasa global de fecundidad, el número y la proporción de individuos con edad avanzada en nuestra sociedad muestran un aumento progresivo y significativo. Esto permite observar también un aumento en el número de adultos mayores con diversos padecimientos, especialmente los de naturaleza crónica degenerativa, por lo que resulta de primordial importancia tener elementos para analizar los factores psicosociales como los somáticos que determinan el curso de las enfermedades en el envejecimiento (1, 2, 3, 4, 5).

Entre las alteraciones patológicas asociadas al envejecimiento que han sido claramente relacionadas con el estilo de vida, se encuentran la intolerancia a los carbohidratos, la osteoporosis y la aterosclerosis. De manera común se acepta que estas anomalías están íntimamente ligadas al proceso de envejecimiento. Sin embargo, hoy en día se reconoce que cuando se controlan las otras variables en juego como la alimentación, la actividad física y el tabaquismo, solo una fracción del deterioro que se observa en tales circunstancias es atribuible al envejecimiento por sí mismo. Reaven y colaboradores, han logrado demostrar que la actividad física y la alimentación son los principales determinantes de estos cambios y han puesto en evidencia que, por ejemplo, existe una relación directa y significativa entre la condición física y la tolerancia a la glucosa o la resistencia a la insulina. Se ha llegado a tales estimaciones luego de correlacionar la capacidad máxima de consumo de oxígeno con la curva de tolerancia a la glucosa (6, 7, 8, 9, 10, 11).

El envejecimiento se asocia también con una disminución en la densidad ósea, mucho más ostensible en la mujer después de la menopausia. Si bien se ha reconocido que la osteoporosis está íntimamente vinculada con el envejecimiento, sabemos que por lo

menos tres factores participan en su génesis: el efecto del envejecimiento en sí mismo, que acarrea un balance negativo de calcio, la pérdida de la actividad hormonal en la mujer y los factores externos, en especial la baja ingesta de calcio, el tabaquismo y el sedentarismo (12, 13, 14, 15).

Sin duda, las enfermedades cardiovasculares se ven favorecidas por cierto estilo de vida no saludable. El colesterol es uno de los factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de la aterosclerosis en la edad adulta. Otros factores dietéticos, como el consumo de sodio en exceso o el insuficiente aporte de potasio y calcio en la dieta, tienen participación en la aparición de la hipertensión arterial. Estos factores propician una elevada frecuencia de padecimientos cardiovasculares en las edades avanzadas. La importancia de conocer estos hechos radica en la posibilidad de modificar el curso del envejecimiento cardiovascular a través del control de los factores de riesgo que se van identificando (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

Sin duda, los más grandes desafíos que enfrenta el sector salud en Venezuela, en la actualidad son: el Síndrome Metabólico, el Sobrepeso, la Obesidad y el Sedentarismo, todos ellos en estrecha relación como factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular en la población, pero muy especialmente en el adulto mayor.

El sobrepeso y la obesidad representan los más importantes factores de riesgo para el desarrollo de DM2. La prevalencia de la obesidad va en aumento progresivo a nivel mundial y muy especialmente en Latinoamérica. Si esto continúa y no manejamos adecuadamente ese desafío, en las próximas décadas nos enfrentaremos a una epidemia de morbilidad y mortalidad debido a las enfermedades cardiovasculares, inclusive en edades más tempranas (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30).

Por lo tanto, Cualquier intervención dirigida a reducir el sobrepeso y la obesidad, incidirá directamente en una menor frecuencia de la DM2 y la enfermedad cardiovascular, en todas las edades y muy especialmente en el adulto mayor.

La aterosclerosis, en sus distintas formas, es un proceso patológico que se inicia silente en la infancia y que progresa lentamente hacia la vida adulta. Existen evidencias científicas sólidas que nos permiten afirmar, que existe una relación entre las altas concentraciones de lípidos plasmáticos en niños y la incidencia de enfermedad arterial coronaria en los adultos. Por otra parte, estas evidencias sugieren también que el descenso de las concentraciones de colesterol plasmático en niños puede reducir el riesgo a desarrollar enfermedad cardíaca coronaria en la vida adulta y en etapas avanzadas de la vida adulta (31).

Desde el punto de vista nutricional, se ha observado que niños y adolescentes que presentan altas concentraciones de colesterol plasmático, mantienen una alta ingesta de grasas saturadas y colesterol tal como ocurre en adultos que poseen altas concentraciones de colesterol plasmático y elevadas tasas de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria (31).

Entre noviembre de 2007 y febrero de 2008 un total de 1267 profesores de la Universidad Central de Venezuela fueron evaluados en el examen médico tutorial respecto a los factores de riesgo existentes entre ellos y se evidenció que el 62,5% presentó dislipidemias y el 41,2% mostraban sobrepeso u obesidad. En el diagnóstico de enfermedades a 1100 profesores, se observó que el 37% presentó enfermedad cardiovascular y el 3,2% diabetes (32).

En Venezuela, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte y su tasa se ha incrementado en términos absolutos y relativos. Dentro de ella predomina la enfermedad isquémica

aterosclerótica, la cual es responsable del 40% de las muertes, seguida por los accidentes cerebrovasculares y la hipertensión arterial, enfermedad esta última bastante común que afecta del 15 a 20% de los adultos y se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad coronaria. Esta situación se ha mantenido en esta posición desde hace más de una década y ha experimentado un aumento en un 32% en el número de muertes por enfermedad cardiovascular en los adultos mayores en los últimos años.

La información sobre la morbilidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) no muestra la verdadera dimensión de la situación de la diabetes mellitus (DM) en el país. A pesar de ello, se le considera un problema de salud pública. Venezuela no cuenta con un sistema de vigilancia epidemiológica óptimo y de calidad de la DM y sus factores de riesgo. Por lo tanto deben aunarse esfuerzos para conocer la prevalencia de la enfermedad en el país y necesitamos políticas de detección precoz y tratamiento temprano de la DM en Venezuela.

Sin embargo, los anuarios del MPPS, muestran un aumento significativo en la mortalidad por DM en Venezuela. Entre el 2000 y 2010 se puede observar un aumento del 61% de muertes por DM en todas las edades, mientras que en el grupo de personas que murieron por DM, cuando tenían edades de 60 años o más, el aumento varió en un 67%. La mortalidad por DM pasó de ocupar el sexto lugar en la década del 2000 al quinto lugar en el año 2010.

En el caso de las dislipidemias, en Venezuela representan también un problema de salud pública, puesto que pueden estar afectando cerca de un 5% de la población adulta. Por otra parte, consideramos que existen evidencias científicas sólidas que permiten afirmar que la mayoría de las dislipidemias están patogenéticamente relacionadas con los procesos de atero-trombogénesis

y que además, una parte considerable de ellas están íntimamente relacionadas con factores ambientales, entre los cuales, las características de la dieta es uno de los más determinantes, y un factor a considerar en la prevención primaria (31).

No obstante, en Venezuela, las referencias de estudios sobre el envejecimiento y el impacto de la nutrición en esta etapa de la vida son muy escasos, de allí la importancia de estudios en este campo, especialmente si consideramos este período de la vida, como de gran vulnerabilidad y es necesaria la promoción de la salud y la calidad de vida, así como minimizar los costos de salud en edades avanzadas.

El propósito de esta investigación fue estudiar el envejecimiento como un proceso fisiológico que ocurre progresivamente y que no todas las personas sufren con la misma intensidad, así como poner en evidencia la relación existente entre el proceso de envejecimiento, la alimentación, la nutrición y la salud, dada la frecuencia de enfermedades crónicas, que modifican las condiciones metabólicas o de tratamientos, o que imponen medidas dietéticas y terapéuticas, que se acentúa con la edad.

Se aspira que los resultados de esta investigación documentada permitan establecer la importancia de la alimentación y nutrición en el proceso de envejecimiento, con la finalidad de modificar el curso del envejecimiento, a razón de poder controlar los factores de riesgo que inciden, de manera progresiva, en la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles en el adulto mayor y de esta manera poder contribuir en la promoción de la salud en la vejez y mejorar la calidad de vida.

Marco referencial

Aspectos Epidemiológicos del Envejecimiento

En Venezuela, el crecimiento del tamaño de la población con 60 o más años de edad es un fenómeno que progresivamente

se ha ido manifestando, inclusive con características que lo diferencian de países de Europa Central que vienen atravesando por esa situación desde finales del siglo 19. Refieren Orta, López y Jelenkovic que en Venezuela, para el año 2000 el porcentaje de la población total con 60 o más años de edad era igual al 7%, estimándose que para el 2030 ese porcentaje será del 15%, siendo destacable el hecho de que nuestro país tiende hacia un incremento del tamaño de su población adulta mayor con edades iguales o mayores a 60 años, en un tiempo menor a similar proceso ocurrido en Europa (33).

Al respecto Orta, López y Jelenkovic señalan que: “en Francia transcurrieron ochenta años para que la población con 60 o más años de edad pasase de representar el 8% de la población total a ser el 12%; es decir, un aumento de ese componente de la población francesa igual a un 4% en ochenta años. Mientras que en Venezuela, su población con esas edades en el año 2000 era el 7%, estimándose que cincuenta años después constituirá el 23% de la población total venezolana. En fin, para que el porcentaje de la población francesa con 60 o más años de edad creciese en un 4% debieron transcurrir 80 años, en tanto que en Venezuela pasarán cincuenta años para que el componente poblacional con esas edades aproximadamente triplique su tamaño, al variar de un 7% a un 23% (33).

El número creciente de adultos mayores de edad avanzada y adultos mayores, sobre todo en las sociedades occidentales, representa retos para quienes se ocupan de su bienestar físico y emocional. Es importante comprender el papel de la nutrición temprana y tardía en la disminución de la velocidad o modulación del proceso de envejecimiento para brindar una nutrición adecuada al adulto mayor. Además, las necesidades nutricionales cambian con la edad y es posible que la interacción entre fármacos y nutrientes tenga una participación primordial en los

requerimientos nutricionales de algunos adultos mayores (34,35, 36).

Modulación del Proceso de Envejecimiento a través de la Nutrición

Los estudios en animales proporcionan la mayor evidencia acerca de la función primordial de la dieta en la longevidad y el proceso de envejecimiento. El hallazgo más consistente en los estudios con roedores indica que la restricción dietética moderada sin desnutrición, prolonga la esperanza de vida en animales de experimentación al compararlos con los animales controles cuya ingesta de alimentos fue a voluntad. La restricción dietética sin desnutrición también disminuye la incidencia de varias enfermedades crónicas como la glomerulonefritis, aterosclerosis y tumores (37, 38, 39).

También se realizó restricción dietética por eliminación selectiva de macronutrientes individuales, grasas; carbohidratos o proteínas. Se observó que sin un descenso concomitante en la ingesta energética es poca la prolongación de la esperanza de vida. No obstante, el exceso de proteína o grasa en la dieta aumenta la frecuencia de tumores y ciertas alteraciones orgánicas, además de acortar el período de aparición de varios índices físicos, bioquímicos e inmunológicos de maduración temprana y envejecimiento (39).

Igualmente, diversos estudios en peces, han demostrado que existe una marcada relación entre la alimentación de la larva y la aparición de malformaciones esqueléticas que deriven en escoliosis y malformaciones craneales en teleosteos marinos y además que la incidencia de larvas con deformaciones puede reducirse considerablemente mediante el desarrollo de una dieta ajustada a los requerimientos nutricionales de macronutrientes como proteínas y grasas, de micronutrientes como las vitaminas hidrosolubles y liposolubles así, como minerales entre los que se destacan el calcio, el fósforo y magnesio en

estas especies y por supuesto de su estadio de desarrollo particular (40,41).

La gravedad, la edad de inicio y la duración de la alteración dietética son esenciales para determinar la respuesta final a la restricción dietética. Muchos otros factores, como la especie y la cepa del animal de laboratorio, son variables importantes para el resultado de estos experimentos. Los micronutrientes individuales también tienen efectos en la esperanza de vida y modulan los mecanismos del envejecimiento, al menos en cierta medida. Por ejemplo, los niveles altos de antioxidantes en la dieta como ácido ascórbico, tocoferol alfa, carotenoides reducen en forma parcial las concentraciones de radicales libres celulares. Aún no queda claro si alguno de estos cambios se relaciona con el mecanismo del envejecimiento (42, 43, 44).

Nutrición en la Promoción de la Salud y en la Prevención de la Enfermedad

La atención nutricional dirigida a los adultos mayores o de edad avanzada no consiste únicamente en el abordaje de las enfermedades o en el tratamiento nutricional y médico. En efecto, su campo se ha ampliado considerablemente, al concederse mayor importancia a los estilos de vida saludables y a la prevención de la enfermedad (45, 46, 47).

Si no se insistiera en la necesidad de una dieta adecuada y en una mayor actividad física a todas las edades, el gasto de atención sanitaria crecería de manera desorbitada al envejecer la población. Así pues, nunca es demasiado tarde para insistir en la importancia de la nutrición en la promoción de la salud y en la prevención de la enfermedad. Más que ningún otro grupo de edad, los adultos mayores y los de edad avanzada deben recibir información sobre salud y nutrición, para motivarlos a llevar a la práctica cambios para mantener su independencia y su calidad de vida. A menudo necesitan alguna ayuda para mejorar sus conductas de autocuidado.

Es necesario implementar programas de educación nutricional para ayudarlos a mejorar sus hábitos alimentarios, de forma que se logre una dieta adecuada y más sana así como la necesidad de lograr promover que realicen ejercicios de manera segura, manteniendo la motivación al logro (47,48, 49).

La intervención en materia nutricional contempla tres tipos de servicios preventivos. En la prevención primaria, el énfasis recae en la promoción de la salud y en la prevención de la enfermedad a través de la nutrición. La importancia de una alimentación sana se equipara a la del desarrollo de actividad física (50).

La prevención secundaria busca reducir los riesgos y frenar la progresión de enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición, para mantener la funcionalidad y la calidad de vida. La funcionalidad se percibe como una manera positiva de considerar la buena forma física, frente a la discapacidad y la dependencia, dado que el término ejercicio no resulta atractivo para el adulto mayor (50).

La prevención terciaria, el tratamiento de cada caso y la planificación del alta pasan con frecuencia por problemas de masticación y de apetito, dietas modificadas y limitaciones funcionales. Los casos más complicados se hallan a menudo condicionados por aspectos nutricionales; por lo tanto la orientación e intervención nutricional es fundamental (50).

Variaciones de Peso Corporal, Estatura y Metabolismo Basal

Con el envejecimiento se pierde estatura y por ende superficie corporal. Se estima que la estatura disminuye un centímetro por década, como media, a partir de la edad adulta, mientras que el peso aumenta en general entre los 40 y 50 años; luego se estabiliza y decrece a partir de los 70 años. Es preciso por ello, no aplicar las tablas convencionales de peso para los adultos mayores (51,52, 53, 54).

Todo esto se acompaña de una reducción significativa en la masa metabólicamente activa. La disminución en el consumo de oxígeno en reposo refleja la caída paralela de la masa magra. Los cambios se reflejan sobre todo en la proporción de tejido adiposo, masa magra y agua intracelular. Por supuesto tales modificaciones repercuten en el consumo energético basal y las variaciones que ocurren en los hábitos de vida con el paso del tiempo como la tendencia acentuada al sedentarismo, contribuyen a reducir el consumo energético por actividad, disminuyendo ambos, en condiciones normales, a la par de la ingestión. Así pues, en el adulto mayor el gasto energético está condicionado por el metabolismo basal, por la disminución de la actividad física y por la eficacia de las actividades metabólicas y musculares en general (51, 52, 53, 54, 55).

Debe insistirse en la necesidad de que el adulto mayor mantenga una actividad física moderada, a razón de 30 minutos por lo menos tres veces a la semana. Es preciso buscar motivaciones para que el adulto mayor se mueva, simplemente ande, o realice cualquier actividad, que su capacidad física le permita, se dice que moverse es luchar contra la muerte. La relativa inactividad física acelera la pérdida de masa magra y de calcio óseo, reflejado en las pérdidas urinarias cálcicas y en la excreción de 3-metil-histidina, catabolito que es testimonio de fusión proteica muscular (56).

Composición Corporal

Como se ha expresado en líneas anteriores la composición corporal cambia con la edad. La masa grasa y la grasa visceral aumentan, mientras que la masa muscular magra disminuye con el paso de los años, a razón de 6,3% por cada década a partir de los 30 años. Un hombre puede llegar a perder 12 kilos de masa magra entre los 25 y los 70 años, manteniendo a veces el mismo peso global (57, 58).

El tejido muscular es sin duda el más

afectado, a los 70 años se puede haber perdido hasta un 40% de la masa muscular de la juventud. Los órganos como corazón, hígado y riñones, también disminuyen de volumen y al mismo tiempo se advierte una disminución progresiva del agua corporal (57,58, 59).

En relación con la masa ósea, se observa con el paso de los años una disminución de la densidad del esqueleto entre un 8 y un 15%, especialmente en mujeres entre los 45 y los 70 años (60).

La sarcopenia, es decir, la pérdida de masa, fuerza y función musculares puede guardar relación con la edad y afectar considerablemente a la calidad de vida del adulto mayor, al reducir su movilidad, aumentar el riesgo de caídas y alterar los índices metabólicos, propiciando un desequilibrio bioquímico que provoca resistencia insulínica y más pérdida muscular, lo cual lleva al final a la discapacidad y a enfermedades ligadas a la obesidad. La sarcopenia se acelera al disminuir la actividad física, mientras que el ejercicio físico para desarrollar músculo puede frenar su progresión. Aunque las personas inactivas presentan pérdidas mayores y más rápidas de masa muscular, la sarcopenia se observa también en individuos mayores activos, aunque en menor grado. En la actualidad no existe un grado específico de pérdida de masa corporal magra que determine el diagnóstico de sarcopenia. Todas las pérdidas son importantes, debido a la estrecha conexión entre masa muscular y fuerza. En la cuarta década de vida, la evidencia de sarcopenia es detectable y el proceso se acelera aproximadamente a partir de los 75 años (57, 58).

La obesidad sarcopénica es la pérdida de masa muscular magra en personas mayores con tejido adiposo excesivo. El exceso de peso y la menor masa muscular contribuyen a la disminución de la actividad física, lo cual, a su vez, acelera la sarcopenia. Un estilo de vida extremadamente sedentario

en personas obesas es un importante factor condicionante de la calidad de vida (57, 58).

Mantenimiento del Peso Corporal

Obesidad

En los últimos 25 años la prevalencia de obesidad en todas las edades ha aumentado en los Estados Unidos y Latinoamérica y los adultos mayores no son una excepción. Los índices de obesidad son más elevados entre los 65 y los 74 años que en los mayores de 75 años. La prevalencia de sobrepeso (IMC > 25 a < 30 kg/m²) y la obesidad (IMC > 30 kg/m²), entre los sujetos de 60 años de edad y más es de 73,9% en varones y 68,4% en mujeres, mientras que la prevalencia de la obesidad entre los varones de 60 años de edad y más es de 30,5% y entre las mujeres de la misma edad es de 34,7%, según el National Health and Nutrition examination Survey, NHANES, 1999-2000. El sobrepeso y la obesidad aumentan los costos de la atención médica y se asocian a un aumento de la mortalidad ya que contribuye al desarrollo de numerosas enfermedades crónicas en los adultos mayores de edad avanzada, como la diabetes tipo 2, cardiopatía, hipertensión, artritis, dislipidemia, osteoporosis, síndrome metabólico, angiopatía coronaria, enfermedades respiratorias y algunos tipos de cáncer. Asimismo, en ocasiones se acompaña de síntomas depresivos. La obesidad causa un declive progresivo de las funciones físicas, que puede conducir a un aumento de la fragilidad. El sobrepeso y la obesidad conducen, asimismo, al declive de las actividades instrumentales de la vida diaria (3, 5, 23, 24, 25, 26, 28, 53).

En el adulto mayor de edad avanzada, la obesidad está ligada al parecer a elecciones deficientes de alimentos, consumo abundante de grasas totales y particularmente de grasas saturadas, consumo reducido de fibra y micronutrientes y concentración plasmática disminuida de micronutrientes. Asimismo, la obesidad se ha relacionado con hipovitaminemia D, quizá por consumo reducido de esta

vitamina o por su distribución en la masa grasa. Por lo tanto, los adultos mayores de edad avanzada tienen riesgos de padecer exceso de nutrientes, a saber energía, grasa y carbohidratos y carencia de ellos como proteínas, vitaminas y minerales (35, 53).

Los datos actuales encontrados en la bibliografía disponible así como la experiencia clínica demuestran que el tratamiento para perder peso mejora la función física y la calidad de vida, y reduce las complicaciones médicas asociadas a la obesidad en las personas mayores, sin embargo se puede afirmar que el tratamiento ideal de la obesidad en estas edades es controversial, pero todas las evidencias demuestran que la terapia para perder peso en esta población mejora el funcionamiento físico, la calidad de vida y las complicaciones médicas que acompañan a la obesidad. De las tres opciones terapéuticas, los cambios en el estilo de vida son los más importantes y la farmacoterapia y las operaciones tienen menos apoyo y mayor índice de complicaciones. Se sabe que los adultos mayores de edad avanzada con sobrepeso u obesidad no deben ganar más peso, pero tampoco se les puede recomendar perder peso sin una valoración y supervisión especializada e individualizada, que incluya historia clínica detallada, la exploración física minuciosa, la revisión de los fármacos indicados y la valoración de la disposición del individuo para perder peso antes de iniciar el tratamiento correspondiente. En consecuencia, se recomiendan los tratamientos para la pérdida de peso que mantienen la masa ósea y muscular en los adultos mayores obesos. Los cambios de estilos de vida que incluyen dieta, actividad física y técnicas de modificación de la conducta son los más eficaces. Los objetivos de la pérdida de peso y del tratamiento en personas de edad avanzada son los mismos que en la población general y deben incluir la prevención para evitar el posterior aumento de peso, o reducción excesiva del peso corporal así como lograr el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo (24, 25, 26, 28, 29, 31, 35, 36, 53).

Una pérdida del 10% del peso corporal total a lo largo de 6 meses debe ser el objetivo inicial. Una vez conseguida dicha meta, se han de llevar a cabo estrategias de mantenimiento. Los cambios dietéticos contemplan un déficit energético de 500 a 1000 kcal/día, dependiendo de las condiciones individuales. Los objetivos calóricos habituales se hallan en torno a las 1200 a 1800 Kcal/día, pero por ningún motivo no deben ser inferiores a las 800 kcal/día. Es esencial para el adulto mayor que sigue una dieta de restricción calórica que esta responda a sus necesidades nutricionales. Puede ser necesario el uso de un suplemento multivitamínico o mineral, así como la pertinente educación nutricional (24, 25, 26, 28, 29, 36, 53).

El tratamiento para perder peso en los adultos mayores de edad avanzada debe obedecer a la valoración de riesgos y beneficios potenciales para cada individuo, en los adultos mayores de edad avanzada obesos y frágiles, un mejor objetivo de la pérdida de peso es quizás conservar la fuerza y flexibilidad, en lugar de bajar de peso solamente (24, 25, 26, 28, 29, 36, 53).

Necesidades Nutricionales en el Envejecimiento

Muchos adultos mayores tienen necesidades nutricionales especiales de nutrientes, debido a que el envejecimiento afecta la absorción, el aprovechamiento y la excreción de los nutrientes. Las ingestas dietéticas de referencia (Dietary reference intakes or DRI) de 2004, separan ahora la cohorte mayor de 50 años en dos grupos, los de 51 a 70 años y los mayores de 70, mientras que las recomendaciones publicadas anteriormente combinaban ambas en la categoría mayor de 50 (61, 62, 63, 64, 65, 66, 67).

Por su parte los valores de referencia de energía y nutrientes para la Población venezolana actual, identifican tres grupos dentro del conjunto de la población mayor de 50 años: los individuos de 50 a 59 años,

los de 60 a 69 años y los de 70 y más años. Es importante destacar que las últimas revisiones hechas tanto en las DRI como en los Valores de Referencia de Energía y nutrientes para la población venezolana, se superaron algunas pequeñas diferencias y se ajustaron las recomendaciones para el adulto mayor en algunos micronutrientes indispensables, como es el caso de la vitamina D, B6, B12 y Folatos. Sobre la base del índice de alimentación saludable, se puede decir, que el adulto mayor necesita aumentar su ingesta de cereales integrales, frutas, legumbres y hortalizas verdes y amarillas, granos integrales y productos lácteos; ha de ingerir una mayor cantidad de alimentos ricos en nutrientes, es decir, bajos en grasas sólidas y sin azúcares añadidos; y una menor cantidad de sodio y grasas saturadas. Otros estudios muestran que las personas mayores presentan bajas ingestas de calorías, grasa total, fibra, calcio, magnesio, cinc, cobre, folato y vitaminas B12, C, E y D. De manera similar a lo observado en otros grupos de edad, los adultos mayores de edad avanzada no consumen las cantidades recomendadas de los nutrientes básicos y grupos de alimentos anteriormente señalados (68, 69, 70).

La alimentación y el peso saludable, combinados con otros hábitos de salud, retrasan la discapacidad, mejoran la calidad de vida y comprimen la mortalidad, es decir, acortan el periodo de salud deficiente y discapacidad antes de la muerte. El consumo de abundantes frutas, legumbres y hortalizas y granos integrales con suficientes proteínas y grasas esenciales se acompaña de un menor riesgo de padecer ciertas enfermedades crónicas. Por ejemplo, durante la infancia, la juventud y la adultez, el hecho de regular el peso corporal y los factores de riesgo cardiovascular, los que dependen en gran medida de los hábitos alimentarios y del tamaño de las porciones de alimentos, genera una mejor calidad de vida en las esferas de las limitaciones físicas y mentales, dolor corporal, energía y fatiga, actividad social y salud mental en las etapas

avanzadas de la vida de los individuos. La combinación de un estilo de vida saludable y una alimentación mediterránea redujo la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, angiopatía coronaria y cáncer así como también la presión arterial. Los varones del Baltimore Longitudinal Study of Aging que consumieron > 5 raciones diarias de frutas y legumbres y hortalizas y < 12% de la energía total de grasas saturadas tuvieron 76% menos probabilidades de morir por una enfermedad cardiovascular y 31% menos de morir por cualquier causa (71, 72).

El costo cada vez mayor de la atención sanitaria y la carga personal que representan las enfermedades crónicas ocasionadas por la epidemia de obesidad han provocado que se valore la contribución de la alimentación y otros factores de estilo de vida en la prevención y tratamiento de las afecciones crónicas. Es innegable que la desnutrición, el consumo insuficiente de nutrientes y la obesidad, constituyen problemas muy importantes, y que la gran mayoría aproximadamente un 86% de los adultos de edad avanzada padece algún trastorno crónico en el que se ha demostrado que las acciones alimentarias y nutricionales mejoran la salud y la calidad de vida (71, 72).

Alimentos que actúan como Fármacos o Alimentos Funcionales

Las investigaciones continúan proporcionando información sobre los patrones dietéticos y los componentes de los alimentos que pueden tener beneficios añadidos para la salud. Muchos de estos factores se clasifican en alimentos o componentes funcionales. Los alimentos funcionales son frutas, legumbres y hortalizas, semillas de linaza, los aceites de pescado, los cereales integrales, ciertas especies, el yogurt, los frutos secos, la soja o soya y las legumbres que se asocian a beneficios que van más allá de su valor nutritivo usual. Ayudar a reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol

o a controlar la glucemia, sirviendo como un antioxidante o captador de componentes perjudiciales para la salud, promover un tubo digestivo sano o estimular la actividad destoxicadora de los sistemas enzimáticos en el hígado son ejemplos de beneficios publicados y cuya validez se ha investigado (71, 72, 73).

Es muy importante considerar el papel de algunos alimentos como factores en la promoción y crecimiento tumoral así como el de otros en actuar como factores antipromotores en el proceso de desarrollo y crecimiento tumoral, sobretodo si consideramos que el cáncer es la segunda causa de muerte en Venezuela y la alta incidencia de cáncer en los adultos mayores de 65 y más años (74, 75, 76, 77).

Hay determinados alimentos de nuestra dieta que pueden actuar como fertilizantes para los tumores, aportando factores inflamatorios que promueven el crecimiento tumoral, hay otros que, por el contrario, contienen valiosas moléculas denominadas anticáncer ya que proveen de factores antipromotores. Como lo han puesto de manifiesto diferentes trabajos de investigación a lo largo del tiempo, no se trata solo de las habituales vitaminas, minerales y antioxidantes señalados en paginas anteriores en este trabajo (76, 77, 78, 79, 80).

Estas moléculas son unos compuestos fitoquímicos que poseen propiedades antimicrobianas, antifúngicas e insecticidas, que actúan sobre los mecanismos biológicos de los posibles agresores. Además, tienen propiedades antioxidantes que protegen las células de la planta de la humedad y de los rayos solares. Los antioxidantes evitan que las células se oxiden, cuando sus frágiles mecanismos se ven expuestos a los corrosivos efectos del oxígeno (78, 79, 80, 81, 82).

El té verde, por ejemplo, que crece en climas especialmente húmedos, contiene

numerosos polifenoles llamados catequinas. Uno de ellos, el epigallocatequina galato (EGCG), es una de las moléculas nutricionales más poderosas, capaz de bloquear la angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos, valiéndose de los mismos mecanismos que los fármacos existentes para el tratamiento del cáncer (78, 79, 80, 81, 82).

El EGCG se destruye durante la fermentación que se requiere para elaborar el té negro, pero lo encontramos en grandes cantidades en el té que no se ha sometido a un proceso de fermentación y que por lo tanto, permanece verde (78, 80, 83).

Una ingesta de dos o tres tazas de té verde al día, permite que haya gran concentración plasmática de EGCG, el cual se deposita sobre la superficie de las células y bloquea receptores, impidiendo que células cancerosas, penetren en los tejidos circundantes. El EGCG también es capaz de bloquear los receptores que emiten la señal de formación de nuevos vasos. Una vez que las moléculas de EGCG bloquean los receptores, estos no pueden responder a las órdenes que emiten las células cancerosas a través de los factores de inflamación de invadir tejidos colindantes y de promover la formación de nuevos vasos que son necesarios para el crecimiento tumoral. (78, 80, 83).

El té verde actúa también como desintoxicante del organismo, ya que activa los mecanismos del hígado capaces de eliminar más rápidamente las toxinas cancerosas, y se ha demostrado en estudios en ratones que bloquea los efectos de las sustancias químicas cancerígenas responsables del cáncer de mama, de pulmón, de esófago, de estómago y de colon (78, 80, 83).

Por último, el efecto del EGCG, es aún más potente si se combina con otras moléculas presentes habitualmente en las dietas asiáticas; por ejemplo, con la soja o soya. El

Laboratorio de Nutrición y Metabolismo de la Universidad de Harvard ha demostrado que cuando se toma té verde mezclado con soja, esta combinación potencia los efectos protectores observados cuando se toman por separado (78, 80, 83).

La soja o soya, es una especie de la familia de las leguminosas que contiene potentes moléculas fitoquímicas que contrarrestan los mecanismos esenciales para la supervivencia y propagación del cáncer. Se trata de las isoflavonas de la soja, en especial: genisteína, daidreína y gliciteína. Se denominan fitoestrógenos porque estas moléculas son muy similares a los estrógenos femeninos y se ha atribuido que pudiera frenar el crecimiento de tumores estrógeno –dependientes. Al igual que el EGCG en el té verde, las isoflavonas de la soja también bloquean la angiogénesis. Sin embargo, la acción protectora de la soja frente al cáncer de mama solo se ha demostrado formalmente en mujeres que la consumen desde la adolescencia. No se ha demostrado su efecto protector contra el cáncer cuando el inicio de su consumo es en la edad adulta. Dado que una de las isoflavonas de la soja, la genisteína, se asemeja mucho a las hormonas masculinas que estimulan el crecimiento del cáncer de próstata, se halla presente un mecanismo protector parecido en el caso de hombres que ingieren soja habitualmente (78, 80, 82).

Hay otro destacable compuesto culinario particularmente eficaz que procede también de Asia. Esta vez se trata de una especie dotada de unas propiedades asombrosas: la cúrcuma (78, 80, 84).

En la India se consume una media de 1,5 y 2 gramos de cúrcuma al día (entre un cuarto y media cucharadita). La raíz de la cúrcuma da un polvo amarillo que constituye la principal especia del curry amarillo. Además es uno de los ingredientes más comunes de la medicina ayurvédica, por sus propiedades antiinflamatorias. Ningún

otro elemento posee semejante efecto antiinflamatorio. La principal molécula responsable de dicho efecto es la curcumina. Experimentalmente se ha comprobado que la curcumina inhibe el crecimiento de un gran número de tumores: colon, próstata, pulmón, hígado, estómago, mama, ovarios y leucemia, por ejemplo. También actúa en la angiogénesis y muerte de células cancerígenas, a través de un proceso de suicidio celular conocido como apoptosis. Estudios en ratones han permitido observar que la curcumina impide el crecimiento de diversos tipos de tumores causados por las sustancias químicas cancerígenas. Además se ha reportado, que la cúrcuma inhibe el crecimiento de tumores humanos cuando se implantan en ratones (78, 80, 84).

La forma más efectiva para que la cúrcuma sea absorbida totalmente por el tracto digestivo, es cuando se mezcla con pimienta o con jengibre, que es como se usa siempre en el curry. Las mezclas de curry que se venden en los comercios contienen únicamente un 20% de cúrcuma en total. Por eso es mejor obtener el polvo de cúrcuma directamente. Añadir al polvo de cúrcuma la pimienta, esta multiplica de manera muy efectiva la absorción de la cúrcuma por parte del intestino (78, 80, 84).

El efecto extraordinario de la cúrcuma se debe en gran medida a su capacidad para interferir directamente con el NF-KappaB, que protege a las células cancerosas frente a los mecanismos de defensa del organismo. Muchos estudios demuestran que la cúrcuma es un potente agonista del NF-Kappa B y que más de dos siglos de uso cotidiano de dicha especie en la cocina India ha demostrado que es totalmente inocua (78, 80, 84).

Por otro lado, tenemos a la canela y al chocolate negro, ellos son una fuente rica en proantocianidinas, moléculas capaces de forzar el suicidio de las células cancerosas, es decir, la apoptosis, de allí la importancia de su consumo (78, 80).

En el año 2001, la administración estadounidense para los alimentos y los medicamentos (FDA) aprobó un medicamento anti cáncer: el glivec. Se trata de una medicación eficaz y potente en el tratamiento de la leucemia común como de un cáncer intestinal muy poco frecuente y típicamente mortal (78, 80).

Pues bien, resulta que muchas hierbas y especias empleadas en la cocina, actúan de modo similar al Glivec. Esto es válido para la familia de las labiadas, por ejemplo. En esta familia se clasifican: la hierbabuena, el tomillo, la mejorana, el orégano, la albahaca y el romero. Todas ellas son muy ricas en ácidos grasos de la familia de los terpenos, que son los que las hacen tan aromáticas. Se ha comprobado que los terpenos actúan sobre una gran variedad de tumores, ya que reducen la expansión de las células cancerosas o bien promoviendo la apoptosis (78, 80).

El carnosol del romero, es además un potente antioxidante y antiinflamatorio. Experimentalmente está demostrada su capacidad para potenciar la efectividad de determinadas quimioterapias. En los experimentos de Richard Béliveau. La apigenina, abundante en el perejil y el apio ha demostrado tener un potente efecto antiinflamatorio que promueve la apoptosis e inhibe la angiogénesis, necesarios para el desarrollo del tumor, en grado similar al del Glivec. Este efecto se produce incluso con concentraciones muy pequeñas, parecidas a las concentraciones plasmáticas observadas después de una ingesta de perejil en la comida (78, 80).

Todas estas evidencias permiten sugerir que una alimentación que combine numerosos principios bioactivos y que aglutine una amplia variedad de mecanismos anticáncer dará como resultado una sinergia particularmente potente frente a diferentes factores proinflamatorios y de crecimiento del cáncer, aspectos sumamente importantes a considerar en la alimentación diaria,

debido a la alta incidencia de neoplasias en los adultos mayores de 65 años o más (78, 79, 80, 81, 84).

Actividad Física

Como se ha destacado a lo largo de este trabajo, la actividad física acompañada de una alimentación saludable, prolonga varios años la vida activa, ayuda a mantener un peso saludable, reduce el riesgo de padecer afecciones cardiovasculares y otras enfermedades crónicas, reduce la discapacidad, alivia los síntomas de la depresión, ayuda a prolongar la vida independientemente y mejora la calidad de vida. Una proporción alarmante de 75% de los adultos mayores de edad avanzada no realiza cuando menos 30 minutos de actividad física. Un programa adecuado de actividad física debe comprender fuerza, rendimiento, equilibrio y flexibilidad para la salud, forma y bienestar. El entrenamiento de resistencia permite revertir y reducir el ritmo con que avanza la sarcopenia. Sin embargo, sólo 12% de los adultos mayores de edad avanzada manifiesta realizar ejercicios de resistencia. El entrenamiento de flexibilidad incrementa el arco del movimiento de las articulaciones. El entrenamiento de rendimiento protege contra los efectos nocivos de las enfermedades crónicas que acompañan al envejecimiento. Los ejercicios de equilibrio mejoran la base de sostén del organismo para reducir el riesgo a las caídas. Este tipo de entrenamiento, ya sea estático o dinámico, mejora la capacidad para permanecer de pie en equilibrio y conservar el equilibrio al desplazarse. Lo ideal es que existan programas de actividad física enfocados en los adultos mayores de edad avanzada en hospitales, centros para personas de la tercera edad y otras organizaciones de la comunidad (53, 85, 86, 87, 88, 89).

Recomendaciones

Los resultados de este estudio ponen en evidencia, la importancia de una alimentación y nutrición adecuada en el proceso de envejecimiento de los seres

humanos, ya que parece una vía eficiente, para prevención, control y tratamiento de desordenes metabólicos y otras patologías que deterioran la calidad de vida del adulto mayor de edad avanzada y que por lo tanto representan un reto para los profesionales de la salud, en los actuales momentos.

Los resultados obtenidos, nos permiten plantear las siguientes recomendaciones:

1. Promover una intervención nutricional individualizada en los adultos mayores, con el propósito de propiciar estrategias de cambio estilo de vida y de cambios efectivos de hábitos de alimentación que contribuyan a mejorar la salud del adulto mayor y el impacto del envejecimiento. Estos hábitos si se fomentan desde tempranas edades no deberían ser cambiados a lo largo de la vida, si no existe una patología de base que lo justifique.
2. La intervención nutricional individualizada indicada a adultos mayores que presenten sobrepeso u obesidad debe ser flexible, con una restricción calórica que pudiese ser moderada, en el orden de 500 a 1000 Calorías y una distribución de nutrientes adecuada, que permita un envejecimiento óptimo, que prevenga y/o controle patologías producidas por el déficit de nutrientes como la anemia o la osteoporosis, y a su vez disminuya los procesos pro inflamatorios que evite o retarde a etapas más avanzadas de la vejez la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles del adulto.
3. Se deben proponer comidas de fácil digestibilidad para mejorar la capacidad de absorción de los nutrientes, así como comidas variadas para tratar de mejorar el apetito y la ingesta adecuada de alimentos, en caso de que haya disminución del apetito inclusive se debe recomendar un suplemento nutricional en caso de hiporexia o anorexia.
4. De existir problemas dentarios y de deglución se puede recurrir a un cambio en

la consistencia de los alimentos, que puede ir de dieta blanda a dieta semisólida, según convenga, de manera que se garantice la ingesta adecuada de alimentos y nutrientes.

5. En relación al riesgo de padecer diferentes tipos de cáncer a edades avanzadas, se debe promover la ingesta de alimentos reconocidos por tener propiedades antiinflamatorias y por lo tanto ser factores antipromotores, entre ellos podemos mencionar: las raíces como: ñame y batata; combinaciones de cereales como: avena en hojuelas, salvado de trigo, linaza, centeno y cebada; Legumbres y hortalizas como: coles y repollo, espinacas, brócoli, auyama, zanahorias, calabacín, remolacha, tomate, ajo, cebolla; Frutas como: fresas, frambuesas, moras, uvas, cereza, mandarina, naranja, guanábana, melocotones, manzanas, ciruelas y nectarinas; aceite de oliva o de linaza; Jengibre; soya; té verde; cúrcuma; chocolate negro, canela; hierbas y especias, como: hierbabuena, tomillo, mejorana, orégano, albahaca y el romero, entre otros. La carne, el pollo, el pescado y los huevos deben ser opcionales dependiendo de las cantidades de proteínas permitidas en la dieta al día.

6. La recomendación para la ingesta de té verde, consiste en que debe dejarse en infusión a razón de 2 gramos de té verde entre cinco y ocho minutos como mínimo, idealmente, diez minutos, en una tetera, para que libere las catequinas e ingerir no más tarde de una hora. Se puede ingerir entre 3 y 6 tazas al día. Algunas personas son sensibles a la cafeína del té verde y pueden desvelarse si lo toman pasadas las cuatro de la tarde. En tal caso, se puede ingerir té verde descafeinado.

7. Para que la cúrcuma se pueda absorber efectivamente, debe mezclarse con pimienta negra. Lo más idóneo es disolverla en aceite de oliva o linaza, preferiblemente. Se debe mezclar $\frac{1}{4}$ de cucharada sopera de cúrcuma en polvo con $\frac{1}{2}$ cucharada sopera de aceite de oliva o linaza y una $\frac{1}{4}$ de cucharadita de

pimienta negra. Aderezar con esta mezcla legumbres y hortalizas, sopas y ensaladas. Se sugiere agregar esta mezcla a la cocción de los alimentos ya que potencia el efecto de la curcumina.

8. El estado emocional y la salud mental son elementos determinantes en esta etapa de la vida para asumir las recomendaciones dietéticas y de cualquier tipo que se sugieran.

9. Es necesario establecer algún tipo de actividad física y las posibilidades de mantenerla en algún nivel, una recomendación sería un mínimo de 30 minutos de 3 a 5 veces por semana. Luchar contra el sedentarismo mejora la evacuación, la concentración de calcio y proteínas y ayuda a estimular y a mejorar el apetito a los adultos mayores hiporexicos y anoréxicos.

10. Promover educación nutricional, realista y oportuna dirigidos a los adultos mayores de edad avanzada, a familiares, a cuidadores y a profesionales de la salud, con la finalidad de ofrecer herramientas en materia nutricional tanto al adulto mayor de vida libre y a las personas encargadas del cuidado del adulto mayor institucionalizado, para la variedad y flexibilidad de la dieta, de manera que esta sea aceptable y para mejorar la calidad de vida del adulto mayor de edad avanzada.

11. Es importante propiciar la participación activa de la familia, con la finalidad de ejercer y promover acciones preventivas destinadas a aumentar el conocimiento de la población adulta sobre los factores de riesgo y la necesidad de una vida adulta saludable, especialmente si consideramos este período de la vida fundamental por su vulnerabilidad y por el impacto del envejecimiento en la salud, en los costos médicos y hospitalarios y en la calidad de vida del adulto mayor.

Agradecimientos

A la Comisión de Salud Poblacional de la Asociación Venezolana de Estudios de Población (AVEPO) en las personas de sus Coordinadores, los Doctores Rómulo Orta C., Diana Jelenkovic A. Rubén López M., miembros del comité organizador del 1er y 2º Simposio de Salud Poblacional - Envejecimiento de la Población Venezolana, por la invitación que me hicieran para participar en estos eventos en los años 2013 y 2014, con los temas “Nutrición y Envejecimiento” y “Estrategias Nutricionales frente al Envejecimiento”, los cuales marcaron sin duda la inquietud en la realización de este trabajo de investigación documentada, por el impacto demográfico del envejecimiento poblacional y las implicaciones nutricionales en esta importante y desasistida etapa de la vida.

A los profesores Marcelo Alfonzo, María Isabel Giacopini de Zambrano y Candelaria Alfonso, por la invitación que me hicieron a participar como ponente en las XXIV Jornadas de Investigación Dr. Francisco De Venanzi y la celebración de los 75 años del Instituto de Medicina Experimental (IME), en el Simposium de Enfermedades Crónico-degenerativas, con la conferencia “Estrategias Nutricionales Frente al Envejecimiento” y que dio origen a esta publicación.

A mis estudiantes de ayer, hoy, mañana y siempre. Fuente inagotable de inspiración en la incansable búsqueda y fortalecimientos de nuevos saberes.

A todas aquellas personas que directa o indirectamente me apoyaron en la realización de este trabajo.

Referencias

1. Mowe, Morten; Bohmer, Thomas y Kindt, Elisabeth (1997). Reduced Nutritional status in an elderly population (>70 y) is probable before disease and possibly contributes to the development of disease. *Am. J. Clin. Nutr*; 59: 317-24.

2. Campion, EW; DeLabry, LO; Glynn, RJ (1988). *Clinical assessment of the nutritional status of adults*. *J. Gerontol*; 43: 118-20.
3. Alves, RS; De Paula, SA; Correa F, D y col (2012). *Obesity with no Metabolic Syndrome and adipose tissue expansion based solely on risk factors and inflammatory marker of coronary heart disease in premenopausal women*. *Arch. Latin. Am. Nutr*; 62(3); 267-74.
4. Murphy, JM y col (2009). *Obesity and weight gain in relation to depression: Findings from the stirling country study*. *J. Obes*; 33: 335-45.
5. Aguilera B, MA; Rivera M, JA; Trujillo A, HM y col (2013). *Impacto de los Factores de Riesgo en Osteoporosis sobre la Densidad Mineral Ósea en Mujeres Perimenopáusicas de la Ciudad de Querétaro, México*. *Arch. Latin. Am. Nutric*; 63(1): 21-28.
6. Reaven, GM; Reaven, EP (1985). *Carbohydrate metabolism*. *Am. J. Gerontol*; 33: 286-95.
7. Reaven, GM (1988). *Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes Care*; 37: 1595-607.
8. Fries, James F (1997). *Strategies for reduction of morbidity*. *Am. J. Clin. Nutr*; 55(suppl): 1257S-62S.
9. Reaven, GM (2005). *The metabolic syndrome: Requiescat in pace*. *Clin. Chem*; 51: 931-8.
10. Oh; S; Kalyani, RR and Dobs, A (2006). *Nutritional management of Diabetes mellitus*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. *Modern Nutrition in health and disease* (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 980-1009.

11. Reeds, DN (2006). *Metabolic Syndrome: Definition, relationship with insulin resistance, and clinical utility*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. *Modern Nutrition in health and disease* (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1010-1039.
12. Baumgartner, RN; Stauber, PM.; Koehler, KM y Col (1996). *Associations of fat and muscle masses with bone mineral in elderly men and women*. Am. J. Clin. Nutr; 63: 365-72.
13. Tucker, KL and Rosen, CJ (2006). *Prevention and management of osteoporosis*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. *Modern Nutrition in health and disease* (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1477-1488.
14. Nieves, JW (2005). *Osteoporosis the role of micronutrients*. Am. J. Clin. Nutr; 81(suppl): 1232S-44S.
15. Heaney, RP (2006). *Bone biology in health and disease*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. *Modern Nutrition in health and disease* (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1465-1476.
16. Simmons, LA (1997). *Interrrelation of lipids and lipoproteins with coronary artery disease: mortality in 19 countries*. Am. J. Cardiol; 57: 5-10.
17. Russell, T (1997). *Assays for thrombosis factors: relations to plasma lipids*. Am. J. Clin. Nutr; 65(suppl):1669S-73S.
18. Schaefer, E. J (1997). *Effects of dietary fatty acids on lipoproteins and cardiovascular disease risk: Summary*. Am. J. Clin. Nutr; 65(suppl):1655S-6S.
19. Grundy, SM (1998). *Nutrition and diet in the management of Hyperlipidemia and atherosclerosis*. In: Shils, ME; Olson, JA; Shike, M and Ross, AC. *Modern Nutrition in health and disease*. Ninth Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1199-216.
20. Fisher, EA; Shamir, R and Hegele, RA (2006). *Nutrient and genetic regulation of lipoprotein metabolism*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. *Modern Nutrition in health and disease* (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1070-1076.
21. Schaefer, EJ (2006). *Nutrition in the prevention of coronary heart disease and the management of lipoprotein disorders*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. *Modern Nutrition in health and disease* (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1077-1094.
22. Grundy, SM (2012). *Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults*. JAMA; 308(11): 1150-9.
23. Neeland, IJ; Ayers, CR; Rohatgi, AK, Turer, AT y Grundy, SM (2013). *Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults*. Obesity; 21(9): 439-47.
24. Bray, GA (2004). *Obesity is a chronic; relapsing and the metabolic syndrome: implications for dietetics practitioners*. Review. J. Am. Diet. Assoc; 104(1): 86-9.
25. Bray, GA (2004). *Medical consequences of obesity*. Review. J. Clin. Endocrinol Metab; 89(6): 2583-9.
26. Bray, GA (2004). *The epidemic of obesity and changes in food intake: the fluoride hypothesis*. Physiol. Behav; 82(1): 115-21.
27. Molina Z., W. K y Carneiro, M., F. M. (2005). *Relación entre circunferencia abdominal y del muslo con los lípidos y lipoproteínas del plasma en niños*. Informe Médico; 7(1):3-11.
28. Polsky, S.; Catenacci, VA; Wyatt, HR and Hill, JO (2006). *Obesity: Epidemiology, etiology, and prevention*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. *Modern Nutrition in health and disease* (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 909-932.
29. Cheskin, LJ and Poddar, KH (2006). *Obesity management*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. *Modern Nutrition in health and disease* (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 933-956.
30. Calder, PC (2006). *Nutrition and inflammatory processes*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. *Modern Nutrition in health and disease* (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1040-1069.
31. Carneiro M, FM; Bosch R, V e Izquierdo R, M (2001). *Efectos de la intervención nutricional sobre variables antropométricas, la ingesta y las concentraciones de lípidos y lipoproteínas del plasma en niños con dislipidemia. (Effects of nutritional intervention on anthropometric variables, intake, serum lipids concentrations and plasma lipids and lipoproteins in dyslipidemic children)*. Arch. Lat. Nutr; 51(2):132-144.

32. Orta C., R. A. (2013). *La vigilancia epidemiológica de las enfermedades crónicas no transmisibles*. En: Echezuría M, L; Fernández S, M; Rísquez P, FA y col. Ed. Temas de epidemiología y salud pública. Tomo I. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Ediciones de la Biblioteca Central de la UCV; (1): 247-262. 2013.
33. Orta, R; López, R y Jelenkovic; D (2014). *Invierno Demográfico y suicidio poblacional. Venezuela. 2000-2010*. Caracas, marzo de 2014. Trabajo a ser presentado en el VI Congreso de la Asociación Latinoamericana de población, Lima-Perú, del 12 al 15 de agosto.
34. Munro, H. N. y Danford, D. E. (1999). *Nutrition, aging, and the elderly*. Am. J. Clin. Nutr; 46: 586-92.
35. Watkins, B. C. and Johnson, M. A. (2006). *Nutrition in older adults*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition in health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 877-889.
36. Wellman, NS y Kamp, BJ (2009). *Nutrición en el anciano*. En: Mahan, LK; Escott-Stump, S. Krause Dietoterapia. 12 edición. Barcelona España. Editorial Elsevier Masson; (10): 286-308.
37. Weindrach, RH y Walford, RI (1988). *The retardation of aging and disease by dietary restriction*. Am. J. Gerontol; 21: 581-7.
38. Beaumont, DM; Cobden, I; Sheldon, WL y col (1987). *Age Ageing*. Am. J. Clin. Nutr; 16: 294-300.
39. Benelam, B (2009). *Satiety and the anorexia of ageing review*. J. Gerontol; 14: 326-332.
40. Cahu, C.; Zambonino I., J. L. y Takeuchi, T. (2003). *Nutritional components affecting skeletal development in fish larvae*. Aquaculture; 227: 245-258.
41. Lall, S. P. y Lewis-McCrea, L. M. (2007). *Role of nutrients in skeletal metabolism and pathology in fish an overview*. Aquaculture; 267: 3-19.
42. Halliwell, B. (1996). *Nutrition, aging and the elderly*. Am. J. Clin. Nutr; 16: 33-50.
43. Michelon, F. y col (2006). *Vitamin and carotenoid status in older women: associations with the frailty syndrome*. J. Gerontol; 61: 600-618.
44. Wang, Y.; Lim, H. and Caballero, B. (2006). *Use and interpretation of anthropometry*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition in health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 723-7412.
45. Kuczmarski, MF y Weddle, DO (2005). *American Dietetic Association position statement: nutrition across the spectrum of aging*. J. Am. Diet. Assoc; 105: 616-25.
46. Caballero, B (2006). *The Nutrition transition: Global trends in Diet, Lifestyle, and Noncommunicable Diseases*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition in health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1834-1846.
47. Wellman, NS y Kamp, BJ (2012). *Nutrición en el anciano*. En: Mahan, LK; Escott-Stump, S; Raymond, JL. Krause Dietoterapia. 13 edición. Barcelona España. Editorial Elsevier; (1): 442-59-68.
48. Hunter, GR (2006). *Physical Activity, Fitness, and Health*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition in health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1879-1896.
49. Morley, JE (2009). *Update on nutritional assessment strategies*. J. Gerontol; 30: 280-315.
50. Neidert, KC (2005). *American Dietetic Association position statement: liberalization of the diet prescription improves quality of life for older adults in long-term care*. J. Am. Diet. Assoc; 105: 1955-66.
51. Hines, JH (1991). *Anthropometric assessment of nutritional status*. Am. J. Clin. Nutr; 65: 1709-13.
52. Rodríguez, NG; Herrera, HA; Luque, MC; Hernández, RA y Hernández de Valera, Y (2004). *Caracterización antropométrica de un grupo de adultos mayores de vida libre e institucionalizados*. Antropol; 8: 57-71.
53. Johnson, MA y Park, S (2010). *Nutrición durante la tercera edad*. En: Berdanier, CD; Dwyer, J and Feldman, EB. Ed. Nutrición y alimentos. Segunda Edición. México. Mc Graw Hill; 317-327.
54. Muñoz, A; Falque, L; Zambrano, R y Maestre, G (2010). *Basic anthropometry and health status of elderly. Findings of the Maracaibo aging study*. J. Aging Health; 22: 242-261.
55. Butte, NF and Caballero, B (2006). *Energy Needs: Assessment and requirements*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition in

- health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 106-115.
56. Raguso, CA (2006). *A 3-year longitudinal study on body composition changes in the elderly role of physical exercise*. Am. J. Clin. Nutr; 25: 573-584.
 57. Jansen, I (2009). *Sarcopenia*. J. Gerontol; 33: 356-374.
 58. Thomas, DR (2010). *Sarcopenia*. Clin. Geriatr. Med; 26(2): 331-42.
 59. Bailey, JL, Sands, JM and Franch, HA (2006). *Water, Electrolytes and Acid-base Metabolism*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition in health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 116-150.
 60. Weaver, CM and Heaney, RP (2006). *Calcium*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition in health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 151-165.
 61. Rosenberg, IH; Russell, RM y Bowman, BB (1989). *Aging and the digestive system*. J. Gerontol; 30: 43-60.
 62. Thompson, ABR y Keelan, M (2006). *Nutrition in old age*. J. Physiol Pharmacol; 64: 30-8.
 63. Taylor, CHL and Meyers, LD (2006). *Dietary Reference Intakes*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition in health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1786-1806.
 64. Otten, JJ; Hellwig, JP and Meyers, LD (2006). Ed. National Research Council. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirement*. Washinton, DC: The National Academies Press.
 65. Allen, LH (2006). *Approaches to Preventing Micronutrient Deficiencies*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition in health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1860-1878.
 66. CEPAL (2007). *Principios y aplicación de las nuevas necesidades de energía según el Comité de Expertos FAO/OMS 2004*. Documento Completo. Santiago de Chile, agosto.
 67. Juan, WY y col (1994-96 and 2001-02). *Diet quality of older Americans as measured by the healthy eating index-2005*. 1 june 2010 from <http://www.cnpp.usda.gov/publication/nutritioninsights/insight41.pdf>.
 68. INN (2000). *Valores de referencia de energía y nutrientes para la población venezolana*. Serie Cuadernos Azules. MSDS-INN. N° 53 Editorial Texto. Caracas-Venezuela.
 69. FAO/OMS (2001). *Human energy requirements: Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation*. Rome, 17-24 october.
 70. Maritza Landaeta J. y col (2013). *Valores de Referencia de Energía y Nutrientes para la población venezolana*. Arch. Lat. Nutr; 63(4): 256-391.
 71. Sacks, F (2006). *Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for Professionals from the Nutrition Committee*. Circulation; 113: 1034-43. 2006. <http://www.circulationaha.org>, accessed may 15.
 72. Sloan, AE (2006). *Top 10 functional food trends*. Food Technol; 60(4): 22-32. <http://www.ift.org>, accessed may 15.
 73. Milner, J; Toner CH and Davis, CD (2006). *Functional foods and nutraceuticals in health promotion*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition in health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 544-554.
 74. Heber, D (2004). *Vegetables, fruit and phytoestrogens in the prevention of diseases*. J. Postgrad. Med; 50: 145-58.
 75. Slattery, ML (2004). Plant foods, fiber, and rectal cancer. Am. J. Clin. Nutr; 79: 274-83.
 76. Van Gils, CH (2005). Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. JAMA; 293: 183-93.
 77. Willett, WC and Giovannucci, E (2006). *Epidemiology of diet and cancer risk*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition in health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 1353-1405.
 78. Béliveau, R y Gingras, D (2007). *The role of nutrition in cancer prevention*. Acta Hort. 744: 157-64.
 79. Bolvin, D; Lamy, S; Dufour, S; Jackson, J y col (2008). *Antiproliferative and antioxidant activities of common vegetables: a comparative study*. Food Chemistry; 112: 374-80.
 80. Servan S, D (2008). *The anticancer foods. In: Anticancer a new way of live*. New edition. New York. Viking; 8:157-211.
 81. Jones, DP (2006). *Defenses against oxidative stress*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition

- in health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 686-695.
82. Prior, R. L. (2006). *Polyphenols and flavonoids*. In: Ross, AC; Caballero, B; Cousins, RJ; Tucker, KL and Ziegler, TR. Ed. Modern Nutrition in health and disease (Shils). Eleventh Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 555-562.
83. Demeule, M.; Annabi, B.; Michaud-Lévesque, J.; Lamy, S. y Béliveau, R. (2005). *Dietary prevention of cancer: anticancer and antiangiogenic properties of green tea polyphenols*. Medical Chemistry Reviews; 2:49-58.
84. Perry, M. C; Demeule, M.; Moundijan, R. y Béliveau, R. (2010). *Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in glioblastoma xenografts*. Mol. Nutr. Food. Res; 53:1-10.
85. Connor, W. (1996). *The decisive influence of diet on the progression and reversibility of coronary heart disease*. Am. J. Clin. Nutr; 64:253-254.
86. Gardner, A y Boles, RG (2011). *Beyond the serotonin hypothesis mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and effective spectrum disorders*. J. Neurology; 35: 730-737. Marangell, LB y col (2003). A double-blind, placebo-controlled study of the omega 3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. Am. J. Psychiatry; 160: 996-1005.
88. Ortiz, GG; Arias M, ED; Velázquez B, IE y col (2012). *Envejecimiento y metabolismo: cambios y regulación*. Arch. Latin. Am. Nutr; 62(3): 249-57.
89. Wellman, NS (2010). *Aging at home: more research on nutrition and independence, please*. Am. J. Clin. Nutr; 91: 1115-25.

EL GRUPO DE TRABAJO SOBRE TRANSICIÓN ALIMENTARIA Y NUTRICIONAL, EL GRUPO TAN – 10 AÑOS DE INVESTIGACIÓN ACCIÓN

“Un acto de fe en Venezuela”

A escasos meses del viernes negro, el 6 de octubre de 1983, se registró el protocolo de creación de la “Fundación CAVENDES”, con motivo del vigésimo quinto aniversario de la creación de la Financiera CAVENDES, C.A. Cinco días después se reunió el primer Consejo Directivo presidido por Luis Vallenilla y con la asistencia de Luis Ugueto (secretario provisional), Mercedes López de Blanco, María Eugenia Brunicardi de Álvarez, Eleazar Lara Pantín, Werner Jaffé, Henry Holmes, María de Burelli, Óscar Arnal, Anita de Vallenilla, Roberto Blanco Uribe y Emilio Budnik. José María Bengoa, quien convenció a Vallenilla y a Ugueto de materializar esta iniciativa, fue su Director Ejecutivo por varios años.

El propósito de la Fundación CAVENDES fue contribuir al mejoramiento de la nutrición de la población venezolana. Diversas fueron sus funciones: cooperó en las acciones oficiales y privadas en el diseño de políticas coherentes de alimentación y nutrición; propició y contribuyó a la incorporación de la nutrición en proyectos de índole social, a fin de potenciar la eficacia de medidas preventivas de nutrición a través de un enfoque integral de desarrollo social; apoyó investigaciones en las áreas de desarrollo humano, agrícola y tecnológica; promovió la difusión de información actualizada, nacional e internacional, que contribuyó a un mejor desarrollo de las actividades profesionales en la materia; promovió la elaboración y presentación de trabajos en simposios, cursos y otras reuniones; editó la revista Anales Venezolanos de Nutrición con el fin de difundir la labor científica desarrollada por los profesionales venezolanos en el área de la nutrición.

“Le solicitamos, Maestro, que nos preste su nombre”

A solo 17 años de su creación, la Fundación CAVENDES fue liquidada producto de las vicisitudes que azotaron al grupo CAVENDES (Carmona, 2009). No obstante, un grupo de profesionales que acompañaron a José María Bengoa durante su gestión al frente de la Fundación CAVENDES, conscientes de la inmensa labor que esa institución había realizado y en una histórica asamblea realizada en La Castellana, sentaron las bases para la creación de otra fundación. Le correspondió a Andrés Carmona, el honroso encargo de solicitarle al Maestro que prestara su nombre para, desde la “Fundación Bengoa para la alimentación y nutrición”, continuar contribuyendo a la mejora de la situación alimentaria y nutricional de los venezolanos (Carmona y Laurentin, 2014).

La Fundación Bengoa como organización social sin fines de lucro y de acción pública, promueve y desarrolla estrategias y acciones para mejorar la alimentación y nutrición de los venezolanos, en especial los grupos más vulnerables de la población: los niños y las mujeres; construye respuestas colectivas de acción contra el hambre y la desnutrición; enfrenta junto con las comunidades las consecuencias de la crisis en la alimentación; y apoya la formación y actualización en alimentación y nutrición de profesionales, docentes, organizaciones sociales y comunidades.

ALEXANDER LAURENTIN

*Universidad Central de Venezuela,
Facultad de Ciencias, Instituto de
Biología Experimental, Laboratorio
de Polisacáridos Vegetales, alexander.
laurentin@ciens.ucv.ve*

*Fundación Bengoa para la alimentación y
nutrición, Grupo TAN, tangrupa@gmail.
com*

Una tarde de julio en el Ateneo de Caracas Para celebrar el quinto aniversario de la Fundación Bengoa, se organizó el foro “Alimentación y Nutrición. Retos y compromisos” (Caracas, marzo de 2005). Un análisis crítico del trabajo realizado por la Fundación en sus primeros cinco años de vida, destacó la necesidad de constituir diferentes grupos o equipos de trabajo. Varias fueron las propuestas: seguridad alimentaria, nutrición comunitaria, deficiencia de hierro y otros micronutrientes, y transición alimentaria y nutricional.

Cuatro meses después, en la tarde del lunes 11 de julio de 2005, en los antiguos espacios del Ateneo de Caracas y luego de concluir la Asamblea Anual Ordinaria de la Fundación, Mercedes López de Blanco presidió la reunión fundacional del grupo en presencia de Melania Izquierdo (secretaria provisional) y Alexander Laurentin. De inmediato el recién nacido grupo se definió como un espacio de encuentro interdisciplinario e interinstitucional para el análisis, reflexión y discusión de ideas; para la identificación e instrumentación de estrategias con relación a la transición alimentaria y nutricional en Venezuela (Laurentin, 2014).

Superposición más que una transición

Cuando los ingresos de una familia o de una comunidad aumentan, ocurre una serie de cambios que implica la sustitución de una dieta tradicional y rural por una dieta moderna, más opulenta, occidental, muy rica en grasas, azúcares y alimentos procesados (transición alimentaria) (López de Blanco y Carmona, 2005). Este cambio en la dieta, va acompañado por otros cambios. La población pasa de una alta fertilidad y una alta mortalidad hacia una población que muestra una baja fertilidad y una baja mortalidad (transición demográfica). Igualmente, disminuye la prevalencia de las enfermedades infecciosas y la desnutrición al mismo tiempo que aumenta la prevalencia de las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición (transición epidemiológica) (Popkin, 1994).

Estos cambios usualmente son graduales y ocurren entre 50 a 60 años, pero en países como Venezuela, esta transición ha sido mucho más rápida. Aquí, dentro de la misma población, coexisten tanto problemas de sobrepeso como problemas de bajo peso (López de Blanco y Carmona, 2005). Es por eso que, más que una transición, hay una superposición alimentaria y nutricional. Esta superposición es el objeto de estudio del grupo TAN; haciendo énfasis en la malnutrición por exceso: el sobrepeso y la obesidad.

“Ninguna investigación sin acción, ninguna acción sin investigación”

La primera actividad del grupo cristalizó con el foro “Transición alimentaria y nutricional – Entre la desnutrición y la obesidad” realizado en el marco de la LV Convención Anual de la Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia (AsoVAC), que se realizó en la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela en noviembre de 2005. Durante las presentaciones libres del foro, se evidenció un problema que definiría el accionar del grupo: los principales grupos de investigación del país utilizaban diferentes criterios y valores límite para identificar los factores de riesgo y diagnosticar las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición, particularmente en el caso de niños, niñas y adolescentes (Laurentin et al., 2007).

El grupo decidió desarrollar un proyecto sin financiamiento, intitulado: “Consenso sobre criterios diagnósticos para la prevención y tratamiento de las enfermedades de la transición alimentaria en niños, niñas y adolescentes”. Mediante la aplicación de una encuesta electrónica, se detectó que había variabilidad en la utilización de las referencias, cierto grado de desconocimiento en su utilización, inconsistencia entre la mención de una referencia y las variables específicas y, por último, más de la mitad de los encuestados no reportaron evaluar los hábitos de vida (Laurentin, 2014). La

respuesta del grupo fue diseñar el curso taller “Evaluación del crecimiento, la maduración y el estado nutricional en niños, niñas y adolescentes, ¿qué medir y qué valores límite usar? – Aplicación práctica”, donde luego de una clase teórica sobre las variables de referencia y los valores límite, se presenta un caso clínico para que el participante pueda hacer uso práctico del conocimiento adquirido.

Diez años de investigación acción

El curso taller se ha dictado a más de 350 profesionales de la salud, particularmente a pediatras, en 10 regiones del país: Cojedes, Carabobo, Delta Amacuro, Distrito Capital, Falcón, Guárico, Lara, Nueva Esparta, Vargas y Zulia. También se ha acreditado a una decena de profesionales para que sirvan de multiplicadores de este curso taller en sus regiones. Todo esto con el apoyo de la Fundación Bengoa, la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría y de CANIA.

El grupo TAN también tiene otras actividades: organiza los simposios sobre nutrición que se llevan a cabo durante las Jornadas de Investigación y Extensión de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, y los conversatorios en las reuniones ordinarias del grupo que se llevan a cabo el último viernes de cada mes.

“Cambio de paradigma, difícil pero indispensable de internalizar”

Como lo resumiera brillantemente Mercedes López de Blanco, en su discurso de aceptación como epónima del XLII Congreso Venezolano de Puericultura y Pediatría (Caracas, mayo de 2016): “No basta con intervenciones por más tempranas que sean, lo primordial es la prevención, desde una buena nutrición preconcepcional, lograr una ganancia de peso óptima y un embarazo deseado y bien controlado, promocionar la prevención del embarazo precoz a través de una educación sexual efectiva, promover la lactancia materna exclusiva por seis meses y continuarla con la incorporación de

alimentos de baja densidad calórica y, por otro lado, evitar la ganancia de peso rápida en particular en niños con peso bajo al nacer y en niños desnutridos”.

El reto de afrontar esa ventana de oportunidad que nos ofrecen los primeros mil días de vida, desde la concepción hasta los dos años de edad, donde la adecuada alimentación tiene un enorme impacto en la salud, desarrollo físico e intelectual del niño, e incluso en la productividad como adulto y en la salud de sus futuros hijos, es el reto actual... es el reto del grupo TAN.

Referencias

CARMONA, A., (2009). *“El paso y la huella, propuesta de dedicatoria de la Fundación al Dr. José María Bengoa”*. An Venez Nutr 22(2): 61-62.

CARMONA, A., LAURENTIN, A., (2014). *“Bengoa y Jaffé: el Grupo de Bioquímica y Nutrición de la Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela”*. An Venez Nutr 27(1): 214-217.

LAURENTIN, A., (2014). *“Experiencia venezolana para el estudio de la transición nutricional: El grupo TAN”*. An Venez Nutr 27(1): 185-188.

LAURENTIN, A., SCHNELL, M., TOVAR, J., DOMÍNGUEZ, Z., PÉREZ, B. M., LÓPEZ DE BLANCO, M., (2007). *“Transición alimentaria y nutricional. Entre la desnutrición y la obesidad”*. An Venez Nutr 20(1): 47-52.

LÓPEZ DE BLANCO, M., CARMONA, A., (2005). *“La transición alimentaria y nutricional: Un reto en el siglo XXI”*. An Venez Nutr 18(1): 90-104.

POPKIN, B. M., (1994). *“The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis”*. Nutr Rev 52: 285-298.

TRANSICIÓN ALIMENTARIA Y NUTRICIONAL, DOBLE CARGA NUTRICIONAL Y SÍNDROME METABÓLICO

MERCEDES LÓPEZ DE BLANCO¹ y
MERCEDES SCHNELL²

Resumen

Este artículo es el resultado de dos presentaciones en las XXIV Jornadas Científicas “Dr. Francisco de Venanzi” del Instituto de Medicina Experimental (IME) de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Se revisan conceptos sobre transición alimentaria y nutricional, sus causas, los efectos de la doble carga nutricional y los criterios diagnósticos de síndrome metabólico en adultos (SM). La Transición Alimentaria y Nutricional es un proceso multifactorial de cambios económicos y socio-culturales. En Venezuela, el cambio ha sido acelerado y ocasiona una superposición de sobrepeso y desnutrición, conocida como doble carga nutricional. Hay una transición demográfica y una transición epidemiológica. La doble carga nutricional ha sido reportada en diversos estudios en todo el país; en una muestra urbana se encontró 14,5% de sobrepeso y 9,6% de obesidad y un déficit nutricional entre 15 y 17%. Los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico (SM) desde su descripción por Reaven se revisan y se observa que diferencias en los criterios o valores límite propuestos por los grupos de estudio modifican la clasificación de los pacientes en cuanto a su riesgo cardiovascular. En 2005 en un intento por conocer la prevalencia de obesidad y SM en Venezuela se evidenció que los resultados obtenidos por diversos grupos de investigación no eran comparables debido al uso de distintos criterios diagnósticos. La Fundación Bengoa ha diseñado una encuesta para conocer los criterios y valores límite usados por los profesionales de la salud y lograr uniformidad en el criterio diagnóstico (<http://www.fundacionbengoa.org/grupo-tan/encuesta/>).

Palabras clave: Transición alimentaria y nutricional; Doble carga nutricional; Obesidad; Síndrome metabólico; riesgo cardiometabólico; circunferencia abdominal; valores límite.

FOOD AND NUTRITIONAL TRANSITION, DOUBLE NUTRITIONAL LOAD AND METABOLIC SYNDROME

Abstract

The present article is the outcome of two presentations in IME, Facultad de Medicina, UCV. The concept of metabolic transition, its causes, types and effects in the population are reviewed as well as the different diagnostic criteria for metabolic syndrome (MetS) in adults. Food and Nutrition Transition is a complex multifactorial economic and sociocultural change in lifestyle. In Venezuela, transition occurred rapidly, leading to the double nutritional burden of overweight and underweight accompanied by the demographic and epidemiologic transition. The double burden in nutrition has been reported in different studies in the country; showing 14.5% of overweight, 9.6% of obesity and 15 to 17% of undernutrition. Regarding MetS various diagnostic criteria have been proposed since its description by Reaven. Insulin resistance and cutoff points for central obesity are reviewed. The paper shows the main differences in criteria of diverse groups emphasizing the different cardiometabolic risk for the patients. In 2005, in an attempt to calculate the prevalence of obesity and MetS in Venezuela it was evident that research groups used different diagnostic criteria therefore it was not possible to calculate prevalence. Actually to gather information directly from the active health professionals, Fundación Bengoa has developed an electronic survey (<http://www.fundacionbengoa.org/grupo-tan/encuesta/>).

¹Universidad Simón Bolívar. Departamento de procesos biológicos y bioquímicos. Fundación Bengoa. checheta75@gmail.com

²Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina, Cátedra de Fisiología. Fundación Bengoa. mercedescnell@gmail.com

fundacionbengoa.org/grupo-tan/encuesta/). The results will be used accordingly and if necessary interventions and suggestions will be posed.

Keywords: Transition, Obesity, Metabolic Syndrome, cardiometabolic risk, waist circumference, cutoff points.

Introducción

La transición alimentaria y nutricional no es un simple cambio alimentario, es un proceso multifactorial de cambios socioculturales económicos y de comportamiento. Se produce al aumentar los ingresos de una población ya que se incrementa el consumo de alimentos, de grasa total, de grasas saturadas y de alimentos procesados. La urbanización y los medios de comunicación facilitan estas conductas. Además, la urbanización que se produce al aumentar los ingresos, promueve el sedentarismo como resultado de mejoras del transporte al colegio y al trabajo, mejoras en la tecnología del hogar y al aumento de la recreación sedentaria (TV, video juegos, entre otros). (López de Blanco, Carmona 2005).

Esta transición es generalmente precedida por la transición demográfica, el cambio desde un patrón de alta fertilidad y mortalidad a uno de baja fertilidad y mortalidad y de la transición epidemiológica; el cambio desde un patrón de alta prevalencia de enfermedades infecciosas y desnutrición a uno de una alta prevalencia de Enfermedades Crónicas No Transmisibles Relacionadas con la Nutrición (ECNRN); (López de Blanco, Carmona 2005); (López de Blanco, Landaeta de Jiménez, Sifontes 2011); (López de Blanco, Landaeta de Jiménez, Macías de Tomei 2013). Hay varios modelos de transición descritos en países con diferente estado de desarrollo. En los países de alto ingreso, el cambio ocurre gradualmente mientras que, en los países de moderado y bajo ingreso, el cambio es acelerado y se presenta en la población, más que una transición, una superposición de sobrepeso y bajo peso (Popkin, 1994; 2002).

Características de la transición demográfica en Venezuela

En la segunda mitad del siglo XX, la disminución de la mortalidad general con una fertilidad aún alta, produjo un crecimiento exponencial de la población, crecimiento que se ha equilibrado con la disminución de la fertilidad característica de los países en vías de desarrollo. Por otro lado, la disminución inicial de la mortalidad infantil ha sido seguida por un estancamiento y por un aumento en los últimos años. En cuanto a la mortalidad materna, las cifras no han presentado un nivel aceptable en ningún momento, debido posiblemente a la falta de control prenatal unido al embarazo de adolescentes que es el más alto de América Latina. La esperanza de vida al nacer si ha mostrado un aumento sostenido en el tiempo y actualmente es de 77 años para el sexo femenino y 71 años para el sexo masculino. (Anuarios de Epidemiología y Estadística del MSAS 1935, 1941, 1961, 1980, 2001, 2002, 2004, 2006, 2008, 2010; SISOV 2008-2011; 1998, 2001, 2002, 2006, 2008, 2010; OCE 1985).

Datos demográficos recientes señalan a la población venezolana como de alto riesgo: entre ellos un 23% de embarazos en adolescentes (15 a 19 años) sin incluir a las menores de 15 años, 8,6% de peso bajo al nacer--cifra que se mantiene alta (resultado del dato anterior, de la alimentación inadecuada de la embarazada y de la falta de control prenatal en los estratos bajos), una tasa alta de mortalidad materna y de mortalidad infantil y un porcentaje muy bajo de lactancia materna (LM): 12% a los 5 meses (Anuarios de Epidemiología y Estadística del MSAS 1935, 1941, 1961, 1980, 2001, 2002, 2004, 2006, 2008, 2010; SISOV 2008-2011; 1998, 2001, 2002, 2006, 2008, 2010; OCE 1985) siendo este es el factor protector más natural, económico, eficiente y efectivo.

Características de la transición epidemiológica en Venezuela

En los primeros años del siglo XX las

primeras causas de muerte reportadas eran las enfermedades infecciosas: diarreas y enteritis, tuberculosis pulmonar y paludismo, en ese orden. En la década de 1940-1950, las enfermedades infecciosas continuaban en los primeros puestos, las enfermedades cardiovasculares fueron la cuarta causa de muerte y el cáncer la quinta. A partir del año 2001, las primeras causas de muerte siguen un patrón que se mantiene: las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar, el cáncer el segundo lugar y el tercer lugar en los hombres son los suicidios y homicidios y en la mujer, la diabetes mellitus. (Anuarios de Epidemiología y Estadística del MSAS/SISOV/INE 1935, 1941, 1950, 1961, 1971, 1980, 1998, 2001, 2002, 2006, 2008, 2010).

La tendencia secular de la población, definida como un aumento de la talla expresada en cm/década o del peso en kg/década, resultó de mayor magnitud en el medio rural entre 1940 y 1963, aunque se encontró en toda la población venezolana en la segunda mitad del Siglo XX. Se caracterizó por ser mayor en peso que en talla en particular en el sexo masculino. A pesar de la tendencia secular encontrada, el Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos (ENCDH) mostró diferencias significativas en talla y peso entre los diversos estratos sociales y de menor magnitud entre la población urbana y la rural; diferencias más evidentes en la época puberal y que disminuyen en la edad adulta, en particular en las mujeres; esto es atribuible a ritmos de maduración distintos más tempranos en los estratos altos de la población. Posteriormente, diversos estudios han mostrado que la tendencia secular en cuanto a talla es de poca magnitud en la actualidad (López Blanco *et al* 1987, Landaeta Jiménez *et al*. 1990, López-Contreras Blanco *et al*. 1989, M Pérez *et al*. 1999, Landaeta-Jiménez *et al*. 2016).

Doble carga nutricional

Por otra parte el aumento del sobrepeso y la obesidad, así como sus comorbilidades,

como parte de la doble carga nutricional, se explica en gran parte por los llamados: orígenes de desarrollo de la salud y la enfermedad. La línea de investigación sobre la programación metabólica que puede ocurrir en los primeros mil días de vida desde la concepción hasta los 24 meses se conoce como DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) u ODSE (Orígenes del Desarrollo de la Salud y de la Enfermedad) y se ha convertido en un gran proyecto internacional: el Early Nutrition Project el cual estudia el riesgo de Enfermedades Crónicas Relacionadas con la Nutrición (ECRN) en el adulto y que puede ser transmitido en forma transgeneracional (Barker DJ 1995)/ (Fall CHD 2011; López de Blanco 2015).

Síndrome metabólico

La doble carga nutricional descrita ha provocado la aparición en el país del síndrome metabólico. Este síndrome todavía está en estudio y en sus comienzos fue denominado síndrome X, síndrome dismetabólico y síndrome metabólico múltiple.

Debido a la transición alimentaria y nutricional acelerada, en la población venezolana existe una doble carga nutricional de sobre peso/obesidad y desnutrición. En efecto, el Instituto Nacional de Nutrición, en un estudio realizado en zonas urbanas, encontró 14,5% de sobrepeso y 9,6% de obesidad en niños y jóvenes entre los 7 y 17 años y un déficit de 15-17%, evidencia de la “doble carga” nutricional (INN 2012) (Fig.1).

La prevalencia del síndrome metabólico, en adultos, varía según factores como género, edad y etnia, por lo cual se describe entre 5% entre adultos normo peso y 60% en obesos (Kaur J, 2014), siendo mayor en la población de origen hispano. Existen varios criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico que han variado a lo largo de los años. En 1988, Reaven sugirió que la combinación de dislipidemia, hipertensión

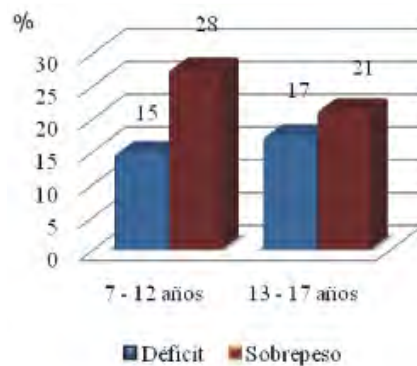


Figura 1. Estado nutricional en niños y adolescentes. INN. 2008-2010.

arterial e hiperglicemia se asociaban y propuso que este conjunto de síntomas constituían un síndrome particular al cual denominó “Síndrome X” (Reaven, 1988; 1997). El mismo autor propuso que este síndrome era un factor de riesgo múltiple para la enfermedad cardiovascular.

En el estudio “Prospective Cardiovascular Munster St” (Assman, 1988), conocido como PROCAM por sus siglas, realizado en una población de 2,754 hombres con edades comprendidas entre 40-65 años y con una duración de 4 años se demostró que cada factor es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular pero que al asociarse puede aumentar el riesgo.

Cuando hay solamente diabetes o solamente

hipertensión el riesgo cardiovascular aumenta 2.5 veces pero cuando se presentan juntos el riesgo se potencia de manera tal que es de 8 veces. Un efecto semejante se demostró cuando se asocian otros factores:

- Si se asocian diabetes con hipertensión e hiperlipemia el riesgo aumenta 16 veces.
- Si se asocian solamente diabetes e hiperlipemia el riesgo aumenta 20 veces.
- Si se asocian solamente diabetes e hipertensión el riesgo aumenta 20 veces.

Estudios posteriores indican que la resistencia a la insulina es parte de este síndrome y se asocian obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión, patología lipídica y enfermedad cardíaca y se propone el nombre de síndrome de resistencia a la insulina.

La relación entre diabetes y obesidad es compleja por cuanto:

- No todos los obesos desarrollan diabetes tipo 2.
- 85% de los pacientes con Diabetes no insulina dependiente (DM2) son obesos.

Estas correlaciones han dado pie al estudio de las causas por las cuales el aumento de peso puede favorecer la aparición de diabetes

Tabla 1. Valores límite para los factores de riesgo del SM

	IDF2005	NCEP/ATP III	ALAD-GLESMO
Circunferencia cintura (H/M) (cm)	Asiáticos H/M 90/80 cm	H/M 102/88 Hispánicos 94/88cm	H/M 94/88 cm
Triglicéridos elevados	150mg/dL o Tto	150 mg/dL o Tto	150 mg/dL o Tto
cHDL baja	40 mg/dL hombres y 50 mg/dL mujeres o tratamiento específico		
Presión Arterial (S / D)	PA sistólica 130/ PA diastólica 85 mmHg o en Tto específico. ATP III aun considera como valores altos: PAS $\geq$ 140 y PAD $\geq$ 90		
Glicemia alta	>100 mg/dL o diabetes tipo 2	>100 mg/dL o Tto para hiperglicemia 110 mg/dL	**Glicemia elevada, CTGA, diabetes
Criterios diagnósticos	Obesidad abdominal + otros 2 criterios	3 de los 5 criterios	Obesidad abdominal + otros 2 criterios

tipo 2 y el primer factor que se estudio fue el aumento de peso y de masa magra muscular (Nanchahal, 2005; Wilmore, 1999). Estudios subsecuentes demuestran que la obesidad es un factor para la aparición de trastornos de la glucemia y permitieron definir que es la obesidad central la que correlaciona con la diabetes y por tanto con el síndrome metabólico (Grundy, 2005).

El síndrome metabólico, al agrupar estas patologías, se transforma en un elemento de diagnóstico clínico que permite la prevención y el tratamiento de factores de riesgo cardiovascular.

Criterios para el diagnóstico de Síndrome Metabólico

Establecer los criterios para el diagnóstico de SM ha sido controversial y revisaremos las propuestas de distintos grupo de trabajo (OMS, EGIR, ATP III e IDF) a lo largo del tiempo.

En 1998, luego de diversas publicaciones, la OMS define los criterios diagnósticos para el síndrome y utiliza el nombre de “Síndrome Metabólico” enfatizando que la resistencia a la insulina (RI) juega un papel central en la fisiopatología del síndrome. Para poder usar clínicamente este marcador se indica que se pueden usar el aumento de la glucemia en ayunas, la curva de tolerancia glucosada alterada (CTGA) o la presencia de diabetes tipo 2. En ese momento el grupo propone como criterio diagnóstico que se requiere obligatoriamente la presencia de RI y otros dos factores de riesgo adicionales que pueden ser hipertensión arterial, Hipertrigliceridemia, bajo colesterol HDL y obesidad diagnosticada usando el índice de masa corporal (IMC) o por el valor de la relación cintura/cadera (Alberti, 1998).

En 1999 el Grupo Europeo que estudia la resistencia a la insulina (EGIR) propone sus criterios indicando que la RI debe estar presente evidenciándose por la presencia de niveles plasmáticos de insulina elevados y que este marcador debe acompañarse de

otros dos de los siguientes factores: obesidad central medida por perímetro abdominal, hipertensión, hipertrigliceridemia y/o HDL bajo, y alteración de la glucosa en ayunas o intolerancia a los carbohidratos (Beck-Nielsen, 1999). Es la primera vez que se utiliza el criterio circunferencia de cintura en lugar de obesidad medida como IMC.

En 2001 el Programa Nacional de Educación para el Colesterol (National Cholesterol Education Program (NCEP) y el Panel para el tratamiento de adultos III (Adult Treatment Panel III (ATP III), (Third report of the NCEP expert panel 2002) indican que solamente se requiere la presencia simultánea de tres a cinco de los siguientes factores: obesidad abdominal, Hipertrigliceridemia, HDL colesterol bajo hipertensión arterial y niveles de glucemia en ayunas iguales o mayores de 110 mg/dL. Este valor límite para la glucemia se modificó en 2004 a 100 mg/dL siguiendo los lineamientos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (Grundy *et al.*, 2005).

Desde los comienzos del estudio del SM diversos trabajos sugerían combinaciones particulares de los factores de riesgo para caracterizar el SM. Para el año 2005 había tres propuestas claras que indican las siguientes combinaciones: 1) Hipertensión, obesidad abdominal y dislipidemia. 2) Hipertensión, obesidad abdominal y alteración de la curva de tolerancia glucosada. 3) Hipertensión, obesidad abdominal, dislipidemia y alteración de la curva de tolerancia glucosada. Para estos momentos, a pesar de las publicaciones de la OMS, ninguna sugería que era indispensable la presencia de hiper glucemia en ayunas o de hiperinsulinemia.

En 2005, la American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute (Grundy, 2005) y la Fundación Internacional para la Diabetes (Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. (2005) indican que el criterio diagnóstico necesario es la obesidad medida por circunferencia de

cintura además de dos de los siguientes: hipertrigliceridemia, HDL bajo, presión arterial elevada, glicemia >100 mg/dl o Diabetes Mellitus (DM). Además en este trabajo se indica que hay diferencias étnicas en los valores de circunferencia de cintura.

Actualmente el S. M se diagnostica por la combinación de Obesidad central (androide o abdominal), Resistencia a la insulina, Dislipidemia e Hipertensión (Alberti *et al.*, 2009). Además en los últimos años se han sumado la presencia de estados proinflamatorios o estados protrombóticos. El diagnóstico de SM implica un aumento del riesgo cardiovascular de la persona.

Una de las dificultades para reconocer el SM en los diversos países es la diversidad de criterios usados por los médicos en ejercicio y por los investigadores al hacer el diagnóstico. Al comparar los valores límite usados por los diversos grupos mencionados se evidencia esta dificultad (Pineda, 2008; Third report NCEP, 2002).

Además para estos momentos, los criterios de ATP III incluyen otros factores como trombogénesis, inflamación, ácido úrico, estrés, cigarrillo, sedentarismo, edad, origen étnico, acantosis nigricans, síndrome de ovario poliquístico, microalbuminuria, hipotiroidismo primario, uso de inhibidores de proteasa para pacientes con VIH la presencia de exceso de glucocorticoides endógeno o exógeno como parte de las patologías asociadas al SM pero no son tomadas aún como criterios diagnósticos (Aprahamian T. R. (2011).

Recientemente se logró un consenso entre la IDF, Asociación Americana del Corazón (AHA) / NHLBI en cuanto a la definición de SM pues se propone que la obesidad abdominal no debe ser un pre requisito para el diagnóstico pero que es 1 de los 5 factores de riesgo. La presencia simultánea de tres de los cinco factores de riesgo constituye el diagnóstico de SM. (Alberti *et al.*, 2009)

Visto así el diagnóstico de SM parece simple pero cuando se revisa la literatura en referencia a la circunferencia de cintura los criterios varían de acuerdo a la organización que lo establece y al país de origen de los pacientes (Tabla 2).

Alimentación y Nutrición organizó el foro “Transición alimentaria y nutricional. Entre la desnutrición y la obesidad” que se realizó en el marco de la LV Convención de ASOVAC en la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela. Se invitó a diversos grupos de investigación del país que estudian el sobrepeso y la obesidad y se encontró que al tratar de comparar los resultados de los diferentes grupos no era posible dado que se hacía el diagnóstico usando diferentes criterios basados en OMS, ATP III, IDF y los del Grupo Latinoamericano para el Estudio del Síndrome Metabólico y la Obesidad (GLESMO) (Laurentin A, 2007).

Debido a estos hallazgos el Grupo de Estudio para la Transición Alimentaria y

Nutricional (Grupo TAN) de la Fundación Bengoa ha generado dos encuestas, (<http://www.fundacionbengoa.org/grupo-tan/encuesta/>) cuyo objetivo es conocer cuáles son los criterios y valores límite usados por los médicos generales y especialistas en el diagnóstico de los trastornos de la nutrición tanto en la práctica privada como en la pública. Como una forma de agradecimiento por su participación en la encuesta el grupo decidió enviarle al profesional material actualizado.

Seguir este estudio es de importancia capital para el país, pues para hacer un buen diagnóstico clínico y favorecer los estudios epidemiológicos en Venezuela es necesario que haya uniformidad de criterios diagnósticos.

Es importante señalar que aún no se ha terminado la controversia en cuanto al SM y aún menos respecto a la obesidad pues se ha demostrado la existencia de una población de personas obesas metabólicamente sanas (Metabolically Healthy Obese, MHO)(Roberson, 2014).

Tabla 2. Valores límite recomendados de la Circunferencia de Cintura para la obesidad abdominal

Población	Organización	Hombres
Origen Europeo	IDF	≥ 94
Caucásico	WHO	≥ 94 (alto riesgo)
Caucásico	WHO	≥ 102 (más alto riesgo)
USA, Canada, Europa Sociedades Cardiovasculares	ATP III	≥ 102
Asia	IDF, WHO	≥ 90
Japón	Soc Ob Jap	≥ 85
Mediterráneo, Africa sub sahariana, Medio Oriente	IDF	≥ 94
América Central y del Sur	IDF	≥ 90

Modificado de Alberti y col (2009); WHO expert consultation, 2004)

Referencias

- ALBERTI, K. G., ZIMMET, P. Z., (1998). “*Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*”. Diabet Med. 15: 539-573.
- ALBERTI, K. G., ZIMMET, P., SHAW, J., (2005). “*IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition*”. Lancet 366:1059–1062.
- ALBERTI, K.G.M.M. ECKEL, R. H., GRUNDY, S. M., ZIMMET, P. Z., CLEEMAN, J. I., DONATO, K. A., FRUCHARD, J.-C., JAMES P. T., LORIA, C. M., SIDNEY, C. S., (2009). “*Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*” Circulation 120:1640-1645
- APRAHAMIAN, T. R., SAM, F., (2011) “*Adiponectin in Cardiovascular Inflammation and Obesity*”. Int J Inflam. 2011; 2011:376909. Published online 2011 September 15. doi: 10.4061/2011/376909
- ASSMANN, G. y SCHULTE, H., (1988). “*The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease*”. Am Heart J. 116(6 Pt 2):1713-24.
- BARKER D.J., (1995). *Fetal origins of coronary heart disease*. BMJ 311:171-174.

- BECK-NIELSEN, H., (1999). "General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR)". *Drugs* 58 (Suppl 1): 7-19. Discussion 75-82.
- FALL C.H.D., (2011). "Evidence for the intra-uterine programming of adiposity in later life". *Ann Hum Biol*; 38 (4): 410-428.
- GRUNDY, S. M., CLEEMAN, J. I., DANIELS, S. R., DONATO, K. A., ECKEL, R. H., FRANKLIN, B. A., GORDON, D. J., KRAUSS, R. M., SAVAGE, P. J., SMITH, J. R., SPERTUS, J. A., COSTA, F., (2005). "Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement" American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute" *Circulation*. 2005;112: 2735-2752.
- INN. *Hoja de balance de alimentos 2010*. Datos sujetos a revisión. Disponible en: <http://www.inn.gob.ve/pdf/sisvan/hba2010.pdf>
- KAUR J., (2014). "A comprehensive review on metabolic syndrome". *Cardiology Research and Practice*. Vol 2014, art ID 943162, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/943162>.
- LAURENTÍN A., SCHNELL M., TOVAR J., DOMINGUEZ Z., PEREZ B., LOPEZ DE B. M., (2007). "Transición alimentaria y nutricional. Entre la desnutrición y la obesidad" *Arch Ven Nutr*. 20 (1) 47-52
- LÓPEZ-BLANCO M., CARMONA A., (2005). "La transición alimentaria y nutricional. Un reto en el siglo XXI". *An Venez Nutr*; 18(1): 90-104.
- LÓPEZ BLANCO, M., LANDAETA DE JIMÉNEZ M., SIFONTES, Y., (2011). "Venezuela y su contexto nutricional. III Jornadas Científicas: "Enfrentando el doble reto: la doble carga de la nutrición". *Boletín de Nutrición Infantil Centro de Atención Nutricional Infantil Antimano CANIA*; 14(23): 4-10. Disponible en: <http://www.cania.org.ve/PDF/boletin23.pdf>.
- LÓPEZ DE BLANCO, M., LANDAETA-JIMÉNEZ, M., MACÍAS DE TOMEI, C., (2013). "Contribución del crecimiento prenatal y posnatal temprano en las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición". *An Venez Nutr*; 26(1): 26-39.
- NANCHAHAL, K., MORRIS, J. N., SULLIVAN, L. M., WILSON P.W.F., (2005). "Coronary heart disease risk in men and the epidemic of overweight and obesity" *Int J Obes* 29, 317-323
- PINEDA, C. A., (2008). "Síndrome metabólico: definición, historia, criterios." *Colomb Med*. 39(1): 96-106
- POPKIN, B. M., (1994). "The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis". *Nutr Rev*; 52:285-298.
- POPKIN, B. M., (2002). "What is unique about the experience in lower and middle income less-industrialized countries compared with the very high-income industrialized countries? The shift in stages of nutrition transition differs from past experiences". Part 2. *Public Health Nutr*; 5:205-214.
- REAVEN, G. M., "Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease". *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607. 9. REAVEN G. M. (1997). *Nutrition*; 13:65; discussion 64, 66.
- ROBERSON, L. L., ROBERSON L. L., E. C., MAZIAK, W., AGATSTON A., FELDMANT., ROUSEFF M., TRAN T., BLAHA M. J., SANTOS R. D., SPOSITO, A., AL-MALLAH M. H., BLANKSTEIN, R., BUDOFF, M. J., AND NASIR, K., (2014). "Beyond BMI: "The Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality -- a systematic review". *BMC Public Health*. Jan 8;14:14. doi: 10.1186/1471-2458-14-14.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. (2002). *Circulation* 106: 3143-421. 11.
- WHO EXPERT CONSULTATION. (2004). "Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies" [published correction appears in *Lancet*. 363:902]. *Lancet* 2004;363: 157-163.
- WILMORE, J. H., DESPRÉS, J. P., STANFORTH, P. R., MANDEL, S., RICE, T., GAGNON, J., LEON, A. S., RAO, D., SKINNER J. S., BOUCHARD, C., (1999) "Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study" *Am J Clin Nutr* 70:346-52.

Trabajos
de investigación
presentados
en las XXIV
Jornadas Científicas
“Dr. Francisco De Venanzi”

LAS MUJERES EN LAS PUBLICACIONES DEL INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL (IME) DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA (UCV): UNA PERSPECTIVA DE 40 AÑOS

ÍTALA LIPPO DE BECEMBERG Y DAISSY MARCANO

Universidad Central de Venezuela, Instituto de Medicina Experimental, italalippo@gmail.com, daissymarcano6@gmail.com. Facultad de Medicina. Caracas. Venezuela

Resumen

El objetivo del presente estudio fue analizar la producción científica de las y los investigadores del IME, en los últimos 40 años, con el propósito de identificar, si durante el período de estudio se observa disparidad de género. Además, analizamos los patrones de cambio de estas diferencias en el tiempo y la variación según el tipo de publicaciones (artículos publicados en revistas nacionales e internacionales).

Se analizaron los trabajos de investigación del IME publicados en revistas indexadas durante los años 1971-2012, y se desagregaron los resultados con el fin de detectar posibles diferencias en la productividad y la orientación nacional/internacional de la misma según el género de los investigadores. Se utilizó como fuente de información los datos de 1370 publicaciones provenientes del personal docente y de investigación del IME (investigadores de planta del Instituto y los docentes investigadores del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Escuela de Medicina Luis Razetti-Facultad de Medicina). Para cada uno de los autores se determinó el número de artículos en el período, la evolución anual y el tipo de publicación (artículos publicados en revistas nacionales e internacionales) desagregados según el género. Los resultados muestran que del total de autores analizados (2124) el 50,66% son hombres y el 49,44% mujeres, lo cual revela que existe paridad de género en la participación como autores en las publicaciones. En los primeros 22 años del estudio (1971-1993) el Índice de Paridad de Género (IPG, M/H) está muy por debajo de 1 lo cual refleja la poca representación de las mujeres autoras en las publicaciones del IME. A partir de ese momento, se observa que los valores de IPG son mayores que 1, lo que indica que la presencia femenina se incrementó superando a sus pares varones. En cuanto al tipo de publicaciones, predomina la orientación internacional de los investigadores. El 56% publica en revistas internacionales. Con relación a la contribución por género se observó que el 61,2% de las publicaciones cuyos autores son mujeres están publicadas en revistas internacionales. A partir de la década de los 80 el número de mujeres en publicaciones internacionales fue mayor que el número de hombres.

Palabras clave: Mujeres, Género en Ciencia, Publicaciones, Investigación y Desarrollo.

WOMEN IN THE PUBLICATIONS OF THE INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE (IME) OF THE UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA (UCV): A 40-YEAR PERSPECTIVE

Abstract

The objective of the present study was to analyse whether there was a “gender gap” in the scientific production of the researchers of the Institute of Experimental Medicine (IME),

Faculty of Medicine-Universidad Central de Venezuela (UCV) during 1971-2012. In addition, we examined the patterns of change of this gap over the time and the variation according to type of publications (articles published in national and international journals). The number of items in the period, the annual evolution and the type of publication disaggregated according to gender was determined for each of the authors. We focused on published original research in these publications. The data was obtained from 1370 publications of researchers of IME. The results show that of the total authors analysed (2124) 50.66% are men and the 49.44% women, which reveals that there is gender parity in the author's representation in the publications. In the first 22 years of the study (1971-1993) the gender parity index (GPI, women/men) was below 1, which reflects the low representation of women authors in the publications of the IME. After that time, GPI values are greater than 1, indicating that the presence of women increased. As regards the type of publications, dominates the international orientation, 56% of the researchers publish in international journals. With regard to the contribution by gender was observed that 61.2% of the publications whose authors are women are published in international journals. Since the 1980s the number of women in international publications was greater than the number of men.

Keywords: Gender Gap, women, gender in science, publications, research and development.

Introducción

La discriminación por razón de sexo está presente en muchos aspectos de la vida. Esto es así, a pesar de las considerables iniciativas que en las últimas décadas se han hecho para promover la equidad de género.

En Venezuela, se han desarrollado estrategias para reconocer, visibilizar y garantizar los derechos de las ciudadanas lo cual han significado cambios importantes para la mujer en los deberes y derechos. En tal sentido, ha habido notables avances en la incorporación de las mujeres al mercado laboral y en la actividad académica.

Al igual que en otros países latinoamericanos, las mujeres alcanzan un grado universitario en mayor número que los hombres, no obstante, ellas tienen una baja representación en cargos de mayor autoridad y responsabilidad en el ámbito científico-tecnológico, así como en las instancias de reconocimiento y valoración académica y profesional, tales como, las membrecías en las academias y en las premiaciones institucionales más destacadas del país (Azuaje, 2011, 2012). En la actualidad no existe exclusión explícita hacia las mujeres para su ingreso a las universidades y centros de investigación.

La elaboración de indicadores de ciencia y tecnología desagregados por género es un requerimiento para conocer la participación de mujeres y hombres en la investigación científica. En la búsqueda de equidad en esta participación de mujeres y hombres se observan situaciones que expresan evidentes diferencias. En el informe CYTED, RICYT del 2002, se evidencia que entre los investigadores de los países de la región latinoamericana, hay una participación predominante de los hombres en las actividades de ciencia y tecnología (Informe CYTED, RICYT, 2002). En Venezuela, se han realizado numerosos estudios sobre la situación del género en la ciencia que también señalan la existencia de desigualdades entre mujeres y hombres (Vessuri y Canino, 2003, 2008; Marcano y Phélan, 2009; Phélan y Marcano, 2009; Azuaje, 2011, 2012; Marcano y Azuaje, 2012).

El Instituto de Medicina Experimental (IME) es un centro de investigación en el área de

la biomedicina adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV). Los principales objetivos de la Institución están enmarcados en los siguientes aspectos: 1. Aumentar la productividad de investigación en la Facultad de Medicina; 2. Fortalecer la participación de estudiantes de pre y postgrado en investigación; 3. Promover la colaboración entre investigadores nacionales e internacionales.

El IME fue creado en Diciembre de 1939 e inaugurado el 28 de Junio de 1940. Hoy día es sede del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Escuela de Medicina Luis Razetti de la UCV, y la mayor parte de los Profesores que lo conforman constituyen el núcleo fundamental de investigadores del Instituto, siendo la mayoría de ellos Profesores con formación de Maestría o Doctorado en sus respectivas especialidades. En las Cátedras que conforman el Departamento de Ciencias Fisiológicas se imparte docencia en Bioquímica, Farmacología, Fisiología y Fisiopatología, a un número de estudiantes de pregrado que oscila entre 400-600 estudiantes por año. Desde 1973, el IME es la sede del Postgrado en Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Medicina, con los niveles de Maestría y Doctorado. Actualmente en el Instituto de Medicina Experimental se realiza investigación en las áreas de Genética Humana y Experimental; Ingeniería Genética; Bases Moleculares de la Patología Médica; Biología Molecular de Toxinas Escorpiónicas; Biología del Endotelio Vascular; Estudio de la Adaptación Muscular; Fisiología Molecular; Lipidología; Investigación Cardio-Renal; Biomembranas; Investigaciones Metabólicas y Nutricionales; Neuroendocrinología de la Reproducción de los Vertebrados; Contractilidad Miocárdica y Neuroinmunofarmacología.

El objetivo del presente estudio fue analizar la producción científica de las y los investigadores del IME, en los últimos 40 años, con el propósito de identificar, si durante el período de estudio se observa diferencias de género. Asimismo, analizamos los patrones de cambio en esas diferencias en el tiempo y la variación según el tipo de publicaciones (artículos publicados en revistas nacionales e internacionales).

Métodos

Se analizaron los trabajos de investigación del IME publicados durante los años 1971 al 2012. Un total de 1370 publicaciones fueron examinadas para determinar el número total de autores, número total de artículos publicados en revistas nacionales o internacionales. Se desagregaron los resultados por género con el fin de detectar posibles diferencias en la productividad y la orientación nacional/internacional de las publicaciones. Se utilizó como fuente de información los datos provenientes del personal docente y de investigación del IME (investigadores de planta del Instituto y los docentes investigadores del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Escuela de Medicina Luis Razetti, Facultad de Medicina-UCV) presentes en las memorias anuales del IME desde 1971 al 2012. Para cada uno de los autores estudiados se han obtenido indicadores de actividad (artículos en el período, evolución anual) y el tipo de publicación (artículos publicados en revistas nacionales e internacionales). Se analizaron estos indicadores según el género.

Resultados

Los resultados muestran que del total de autores analizados (2124); 1076 (50,66%) son hombres y 1048 (49,44%) mujeres, lo cual revela que existe paridad de género en la participación como autores en las publicaciones. Sin embargo, cuando analizamos la evolución en el tiempo, desagregada por género, observamos una tendencia creciente en el número de investigadoras participantes en las publicaciones. Se aprecia, que hay una variación

importante en el crecimiento interanual. Encontramos que a partir de 1992 el número de mujeres participantes aumentó ligeramente y a partir del 2004 fue sostenidamente mayor que el número de hombres hasta los dos últimos años donde se igualan los valores (Figura 1). Vale la pena mencionar que la mayor representación de mujeres en las publicaciones fue de tres departamentos dirigidos por mujeres y uno dirigido por un hombre.

Cuando analizamos el Índice de Paridad de Género (IPG-mujeres/hombres) se evidencia claramente que no hay regularidad en los valores del IPG. Sin embargo, en los primeros 22 años del estudio (1971-1993) el IPG está muy por debajo de 1 lo cual refleja la poca representación de las autoras en las publicaciones del IME. A partir de ese momento, se observa que los valores de IPG son mayores que 1, lo que indica que la presencia femenina se incrementó superando a sus pares varones (Figura 2).

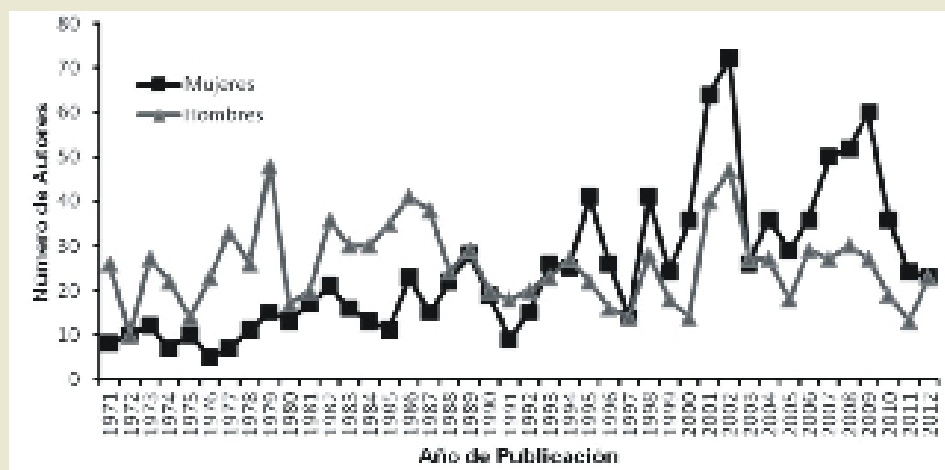


Figura 1. Evolución del número de autoras/es en las publicaciones de los Investigadoras/es del Instituto de Medicina Experimental-UCV durante el período 1971-2012, desagregados por género. Fuente: Memorias Anuales del IME.-UCV, 1971-2012.

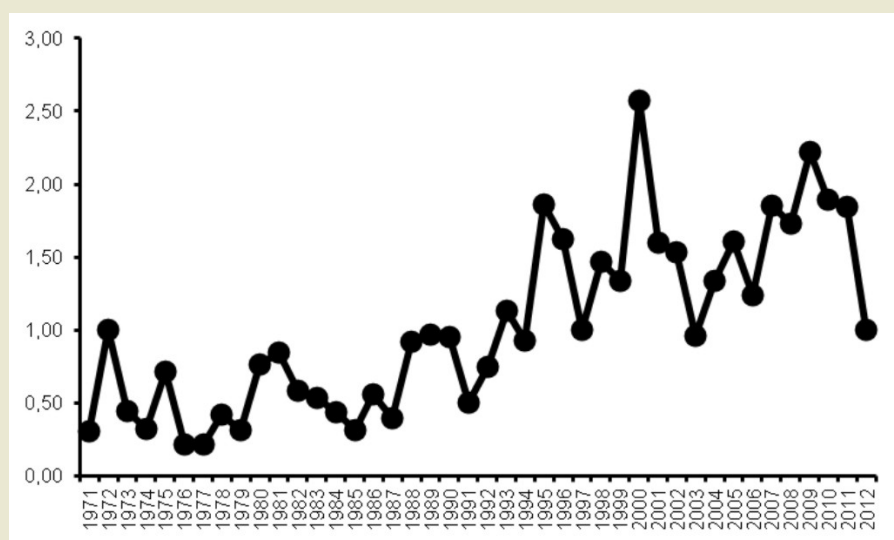


Figura 2. Evolución del Índice de Paridad de Género (IPG) de las publicaciones periódicas de los investigadores, del Instituto de Medicina Experimental-UCV durante el período 1971-2012. Fuente: Memorias Anuales del IME.-UCV, 1971-2012.

En cuanto al tipo de publicaciones, predomina la orientación internacional de los investigadores. El 56% de los artículos fueron publicados en revistas internacionales indexadas. Si analizamos la evolución en el tiempo, observamos que en términos generales, durante el periodo estudiado hubo más artículos publicados en revistas internacionales que en nacionales (Figura 3).

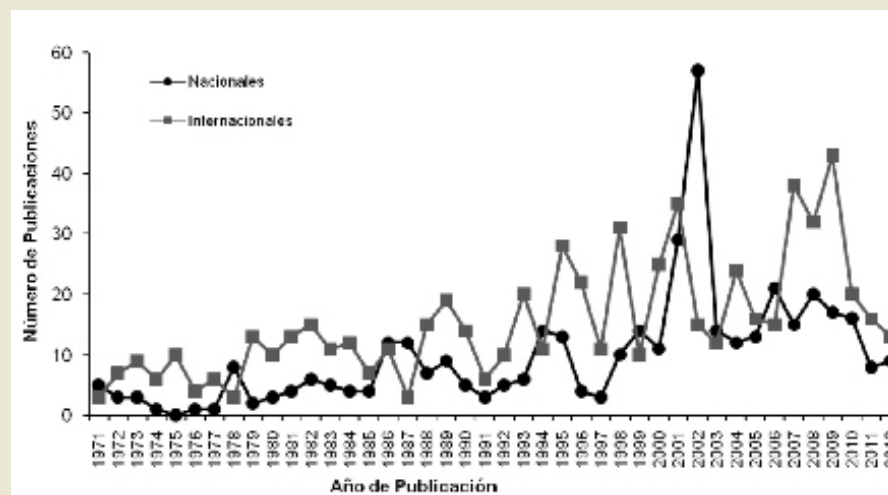


Figura 3. Evolución del número de publicaciones nacionales e internacionales, desagregadas por género, de los Investigadores del Instituto de Medicina Experimental-UCV durante el período 1971-2012. Fuente: Memorias Anuales del IME.-UCV, 1971-2012.

Con relación a la contribución por género se observó que el 61,2 % de las publicaciones cuyos autores son mujeres están publicadas en revistas internacionales. Cuando relacionamos la representación de las mujeres en las publicaciones nacionales e internacionales relacionados con el IPG se observa, que a lo largo del periodo estudiado hay cierta paridad de género hasta los años 90 en la participación de los autores en las publicaciones nacionales. A partir de 1996 el IPG se mantuvo en valores mayores de 1 hasta el 2012.

Discusión

Existe mucha información en la literatura mundial que apuntan a señalar la existencia de una baja representación de las mujeres en muchas de las disciplinas científicas. Sin embargo, a pesar de la dificultad que representa la disponibilidad de datos, diferentes estudios señalan que en los últimos tiempos ha habido un crecimiento en la representación femenina en el ámbito de la ciencia y tecnología y en particular en el área de la biomedicina. Por otro lado, también se han presentado evidencias de la existencia de un “techo de cristal” que impide la ubicación de mujeres en altos cargos de responsabilidad en ciencia y tecnología, así como en la clasificación en altas posiciones en grados académicos, premios, y reconocimientos etc. En Venezuela, aunque las mujeres alcanzan un grado universitario en mayor número que los hombres, ellas tienen una baja representación en cargos de mayor autoridad y responsabilidad en el ámbito científico tecnológico, así como en las instancias de reconocimiento y valoración académica y profesional, tales como, las membrecías en las academias y en las premiaciones institucionales más destacadas del país, lo que evidencia también la presencia del “techo de cristal” (Marcano y Azuaje, 2012; Azuaje, 2011). Otro aspecto que se destaca en la literatura es el confinamiento de las mujeres a ciertas áreas de la actividad científica, se dice que hay áreas científicas “feminizadas”, es decir donde la representación femenina es muchísimo mayor que la masculina, podemos citar las ciencias de la salud, educación, humanidades etc.

Las publicaciones en revistas científicas es una medida importante de la productividad académica. También son importantes en el proceso de promoción académica y para la comunicación entre pares. Hay pocos estudios donde se cuantifique la distribución de autores desagregados por género en las publicaciones científicas.

Recientemente, se publicó un estudio en Nature que cuantifica las disparidades de género en las distintas especialidades científicas. El estudio abarcó el análisis de 5,4 millones de artículos publicados entre 2008 y 2012 en revistas científicas incluidas en el Web of Science de Thomson Reuters. Concluyen que la presencia de las mujeres en las más destacadas revistas científicas del mundo es muy baja, y que las mujeres predominan en áreas como enfermería, educación, trabajo social y bibliotecología (Lariviere y colaboradores, 2013).

Nuestros resultados validan la percepción que en las últimas décadas las mujeres han hecho avances sustanciales en la participación en las actividades de ciencia y tecnología. La tendencia detectada en este trabajo pareciera indicar que la participación proporcional de la mujer en la publicación científica, al menos en biomedicina, continuará incrementándose. Es importante el desarrollo de nuevas investigaciones y propuestas, que nos permitan visibilizar las diferentes formas en las que las desigualdades de género se ponen en juego en la comunidad científica, y nos permita identificar la construcción de una academia que permita la inclusión sin distingos de sexo.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Instituto de Medicina Experimental-Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Este trabajo fue parcialmente financiado por el Proyecto Red Iberoamericana de Ciencia, Tecnología y Género-CYTED.

Referencias

- AZUAJE, VANESSA (2011). *“La Participación de la Mujer en el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología en Venezuela: Un Análisis desde la Perspectiva de Género”*. Tesis de Maestría. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.
- AZUAJE, VANESSA (2012). *“La mujer en la ciencia y la tecnología en Venezuela. Memorias del IX Congreso Iberoamericano de Ciencia, Tecnología y Género”*: <http://www.oei.es/congresoctg/memoria/pdf/Marcano.pdf>.
- LARIVIERE, VINCENT, Ni, CHAOQUN, GINGRAS, YVES, CRONIN BLAISE AND SUGIMOTO, CASSIDY R. (2013). BIBLIOMETRICS: *“Global gender disparities in science”*. Nature 504, 211–213.doi:10.1038/504211a).
- MARCANO, DAISSY y AZUAJE, VANESSA (2012). *“El Techo de Cristal en el Programa de Promoción del Investigador (PPI) en Venezuela. Memorias del IX Congreso Iberoamericano de Ciencia, Tecnología y Género”*: <http://www.oei.es/congresoctg/memoria/pdf/Marcano.pdf>.
- MARCANO, DAISSY y PHÉLAN, MAURICIO (2009). *“Evolución y Desarrollo del Programa de Promoción del Investigador en Venezuela”*. Interciencia, 34: 18-24.

“Memorias Anuales del Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela” (1971-2012). Caracas. Venezuela.

PHÉLAN, MAURICIO y MARCANO, DAISSY (2009). *“Programa de Promoción del Investigador (PPI): análisis sociodemográfico de la cohorte 2007”*. ONCTI: www.oncti.gob.ve/cohorte2007.pdf.

VESSURI, HEBE y CANINO, MARÍA, (2003). *“La otra, el mismo. El Género en la Ciencia y la Tecnología en Venezuela (1990-1999)”*. Cuadernos del Cendes54: 55-102.

VESSURI, HEBE y CANINO MARÍA (2008). *“La Universidad en Femenino. Un Cuadro de Luces y Sombras en la UCV”*. Arbor: Ciencia, pensamiento y cultura, 733: 845-861.

ESTRATEGIAS PARA LA DETECCIÓN MOLECULAR TEMPRANA DE ALFAVIRUS POTENCIALMENTE EPIDÉMICOS

STRATEGIES FOR EARLY MOLECULAR DETECTION OF POTENTIALLY EPIDEMIC ALPHAVIRUSES

ZAMBRANO, JULIO

Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, Dpto. de Virología, Universidad Central de Venezuela, Escuela de Medicina Luis Razetti, Cátedra de Bioquímica.

jc Zambrano66@gmail.com

Resumen

El género Alfavirus incluye virus causantes de encefalitis: Encefalitis Equina del Este, EEE, Encefalitis Equina Venezolana, EEV ó de afectación articular: Chikungunya, Mayaro, Sindbis, todos potencialmente epidémicos. El objetivo del trabajo fue diseñar protocolos de PCR Multiplex para detección de alfavirus. Para ello, se alinearon 20 secuencias completas de cepas del complejo de EEV, incluyendo 17 epizooticas aisladas en Venezuela (1969 a 2001), Las cepas Trinidad Donkey y vacunal (TC-83), una Panameña de 1991 (enzoótica), usando SE-AL (v 2.0 para iOS). Se seleccionó una secuencia de 200 pb de la proteína E2 conteniendo mutaciones no silentes, en las cepas epizooticas y todas ausentes en las enzoóticas. Se diseñaron cebadores usando programas libres y evaluándolos con Mac Vector. PCR Multiplex: Las secuencias anteriores se alinearon con cepas de alfavirus aisladas en Venezuela (EEE, Mayaro, Chikungunya), seleccionándose una región cercana a la descrita previamente, así como el primer sentido usado por Seymour R (2015) para el diseño de cebadores anti-sentido usando SE-AL, a fin de amplificar los alfavirus mencionados por PCR Multiplex. Los cebadores se evaluaron usando cepas del banco del Laboratorio Nacional de Galveston. **Resultados y conclusiones.** El uso de cebadores obtenidos para PCR multiplex funcionaron por separado y en combinaciones para la amplificación de alfavirus, potencialmente epidémicos.

Palabras clave: Alfavirus, PCR, Encefalitis Equina Venezolana, Mayaro, Chikungunya, Encefalitis Equina del Este.

Abstract

Alphavirus genera includes viruses causing encephalomyelitis (East equine encephalitis, EEE, Venezuelan equine encephalitis, VEE), or viruses causing articular pain (Chikungunya, Mayaro, Sindbis). All of them are epidemic threats. In order to design PCR multiplex protocols for alphavirus detection, we aligned 20 VEE complex complete sequences, including 17 epizootic sequences isolated in Venezuela from 1969 to 2001, a Trinidad donkey strain, and an enzootic strain from Panama (1991) using SE-AL (iOS v. 2.0). We selected a 200 bp E2 protein sequence from epizootic strains containing non silent mutations, all absent in enzootic strain. We designed primers using free programs for primers design and then using Mac Vector for primers evaluation. PCR multiplex: VEE sequences were aligned with other sequences belonging to alphaviruses isolated in Venezuela (VEEE, Mayaro, Chikv)

and we selected a region and sense primer described by Seymour R (2015) for anti-sense primer design using SE-AL. In order to amplify alphaviruses using multiplex PCR. Primers were evaluated using strains from Galveston's National Laboratory bio-bank. Results and Concluding Remarks: PCR multiplex primers worked separately and in some combinations to amplify potentially epidemic alphaviruses.

Keywords: Alphavirus, PCR, Venezuelan Equine Encephalitis, Mayaro, Chikungunya, Eastern Equine Encephalitis.

Introducción

El género *Alfavirus* (Familia *Togaviridae*), incluye cerca de 30 virus, casi todos transmitidos por artrópodos, algunos causantes de fiebre y poliartalgias como Mayaro, Sindbis y Chikungunya y otros causantes de fiebre y encefalitis como Encefalitis Equina del Este (EEE), Encefalitis Equina del Oeste (EEO) y Encefalitis Equina Venezolana (EEV); todos causantes potenciales de epidemias. El origen de cepas epizootómicas virales del complejo de la Encefalitis Equina Venezolana (EEV), aun es un misterio. La hipótesis de modificaciones genéticas no se descarta, debido a que los virus RNA como el EEV son propensos a mutaciones y además a recombinaciones. Se ha establecido que gran parte de las mutaciones emergen durante el cambio de hospederos (*Greene y col.* 2005). Las mutaciones son encontradas principalmente en la glicoproteína de la envoltura E2 (*Aaron y col.* 2002, *Wang y col.* 2003).

Objetivos

1. Estudiar secuencias genómicas completas de alfavirus utilizando programas informáticos para la alineación, identificación de regiones codificantes, regiones no traducidas y análisis filogenéticos.
2. Seleccionar regiones semiconservadas del genoma de diferentes cepas virales del complejo de la Encefalitis Equina Venezolana (EEV) e identificar mutaciones en esas regiones. Seleccionar mutaciones existentes en cepas epizooticas y/o epidémicas y ausentes en cepas enzoóticas, a fin de determinar la estrategia a seguir para el diseño de los cebadores.
3. Diseñar cebadores para la amplificación de las regiones específicas de cepas epizooticas en dos rondas de PCR (protocolo similar a PCR anidada), con la finalidad de detectar de forma rápida cepas que constituyen amenazas.
4. Seleccionar regiones codificantes de cepas de diferentes alfavirus que circulan o constituyen amenazas para Venezuela como Mayaro, Chikungunya y Encefalitis Equina del Este (EEE, variante suramericana), para el diseño de cebadores y sondas de PCR multiplex.

Metodología

Selección, alineación y análisis de secuencias genómicas virales

A partir de un listado de cepas virales del complejo EEV circulantes en las Américas, entregados por el Dpto. de Patología del Laboratorio Nacional de Galveston, se hizo la selección de 8 cepas epizooticas de virus pertenecientes al complejo EEV, aisladas en Venezuela entre 1962 y 2000. Se seleccionó una cepa de EEV ID aislada en Panamá en 2003, como virus enzoótico de referencia; una cepa vacunal (virus vacunal TC-83) y la cepa Trinidad Donkey de 1937; estas dos últimas como referencias epizooticas.

Todas las cepas seleccionadas fueron alineadas y analizadas utilizando los programas SE-AL (Versión 10.6) para Mac PC, McVector (Versión 12.7.5 para PC). Se hizo la separación de las regiones codificantes del genoma de todas las cepas alineadas para un análisis por separado.

Luego del análisis de variabilidad para las diferentes proteínas de los genomas de las cepas seleccionadas, se escogió la proteína E2, por ser una región Variable, pero en menor grado que otras regiones estudiadas, como es el caso de nsP3. Por otro lado, la región seleccionada contiene mutaciones presentes en cepas epizooticas y ausentes en la cepa enzoótica de referencia.

Diseño de cebadores: Se usó Programas libres (SGD web primer, Mac Vector), con base en la secuencia de la cepa Panamá 2003 publicada en GeneBank y agregando las mutaciones descritas en la Tabla 1, para el diseño de los cebadores.

Tabla 1. Cepas virales del complejo VEE IC seleccionadas para el estudio. Se muestran 8 cepas epizooticas aisladas en Venezuela entre 1962 y 2000, una cepa Enzoótica ID (Panamá 213391) y la cepa Trinidad Donkey (1937), como Referencia Epizootica. Todas las mutaciones ocurrieron en el 1er o segundo nucleótido e involucraron la aparición de aminoácidos (aa) con carga positiva, en sustitución de aa neutros o con carga negativa de la secuencia consenso.

Nombre de la secuencia	aa (pos)	Trip.	aa (pos)	Trip.	aa (pos)	Trip.	aa (pos)	Trip.
Pan (2003) 213391	G(193)	GAG	E(199)	GAA	E(201)	GAG	T(213)	ACU
Ven (1962) PH0127			K(199)	AAA	K(201)	AAG	K(213)	AAG
Ven (1963) P676			K(199)	AAA	K(201)	AAG	K(213)	AAG
Ven (1964) PMCH05					K(201)	AAG	K(213)	AAG
Ven (1992) 243937	R(193)	AGG					R(213)	AGG
Ven (1993) 5H3	R(193)	AGG					R(213)	AGG
Ven (1995) 3908					K(201)	AAG	K(213)	AAG
Ven (2000) 254934			K(199)	AAA	K(201)	AAG	K(213)	AAG
Ven (2000) 255010					K(201)	AAG	K(213)	AAG
Trin (1943) Trinidad donkey							K(213)	AAG
Consensus	G		E		E		T	

Resultados

Utilizando cebadores genéricos para E2 se obtuvo amplificación de todas las cepas venezolanas del complejo de EEV (resultados no mostrados). El uso de los cebadores internos los cuales contenían las mutaciones epizooticas previamente descritas (Aaron y col. 2002, Beitzel y col. 2002, Wang y col. 2003), no permitió la amplificación específica de cepas epizooticas (resultados no mostrados). Utilizando el primer sentido para detección de chikv (Seymour y col. 2015) y los cebadores anti-sentido genéricos para E2, diseñados en la fase anterior se obtuvo amplificación para la cepa de EEE; este resultado permitió aplicar los conocimientos adquiridos en el diseño de un protocolo multiplex para la identificación de alfavirus con potencial epidémico, alineando el primer sentido mencionado (Seymour y col. 2015) con genomas completos de cepas de alfavirus (Chikv, Mayaro, EEE y EEV) publicadas en Genebank, a fin de diseñar cebadores anti-sentido flanqueando regiones específicas de longitudes convenientes, a fin de amplificar cepas disponibles en el Laboratorio Nacional de Galveston a través de protocolo de PCR multiplex para alfavirus, utilizando el programa SE-AL. Los resultados se muestran a continuación.

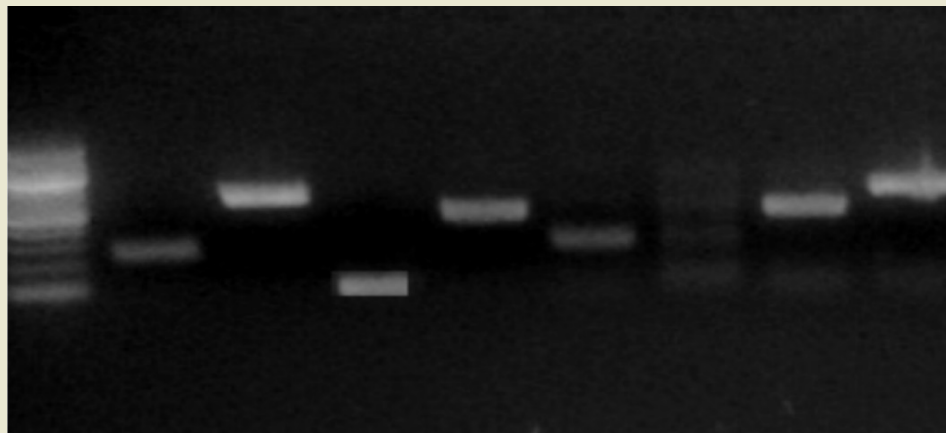


Figura 1. Protocolo de PCR multiplex para la detección de alfavirus con potencial epidémico. El canal 1 contiene el marcador de PM. Usando los cebadores específicos por separado, se obtuvo amplificación de las cepas correspondientes. Las longitudes de los segmentos fueron: 247 pb para Mayaro (canal2), 585 pb de EEE (Canal 3), 87 Pb de CHIKV (Canal 4) y 426 pb de TC-83 (Canal 5). 6) Mezcla de cebadores de Mayaro y EEE con muestra de Mayaro: 7) Cebadores de MAY y CHIKV con muestra de CHIKV, 8) Y 9) Mezcla de todos los cebadores con muestra de TC-83 y EEE, respectivamente.

Discusión

Tomando la secuencia de referencia para este trabajo, del genoma de un virus de EEV subtipo ID (Cepa Panamá 213391) y haciendo modificaciones en la región E2, correspondientes a las mutaciones encontradas para esa proteína pero en cepas epizoóticas, varias de éstas reportadas como posibles responsables de incremento de la virulencia ó de la adaptabilidad al vector antropofílico, se obtuvo amplificación usando cebadores diseñados con mutaciones, especialmente cerca del extremo 3' del primer anti-sentido, obteniéndose la amplificación de cepas epizoóticas, aunque hubo amplificación de la cepa enzoóticas. Es posible que haciendo variaciones continuas en las temperaturas de hibridación así como en la concentración de Mg ó de los cebadores, pudiese obtenerse la especificidad deseada; sin embargo, los conocimientos adquiridos con el uso de programas informáticos de análisis de secuencias permitió el diseño de un protocolo de PCR multiplex con el cual se obtuvo amplificación específica de cepas disponibles en el banco de cepas del Laboratorio Nacional de Galveston, haciendo el diseño de cebadores para cepas disponibles en GeneBank.

Conclusiones

- 1- Hubo amplificación de todas las cepas de estudio usando los cebadores genéricos diseñados para E2 con base en la secuencia Panamá 2003.
- 2- Los cebadores diseñados para amplificar selectivamente cepas epizoóticas, amplificaron la cepa enzoótica de referencia Panamá 2003, sin embargo, hubo amplificación de dos cepas epizoóticas P676 y SH3, pero no hubo amplificación para la mayoría de las cepas epizoóticas.
- 3- Los cebadores diseñados para detección de alfavirus con potencial epidémico, amplificaron las regiones del tamaño esperado cuando se usaron por separado y amplificaron EEE y TC-83 cuando se utilizaron todos los pares mezclados.

Agradecimientos

El presente trabajo fue una pasantía realizada en el Laboratorio Nacional de Galveston, Universidad de Texas Medical Branch (UTMB), bajo la supervisión del Dr. Scott Weaver, quien orientó todo el estudio y realizó los trámites para la permisología y acceso a las diferentes áreas de trabajo y reactivos. Los reactivos, materiales y equipos utilizados fueron aportados en su integridad por el Laboratorio Nacional de Galveston. El Dr. Jonathan Auguste, miembro del equipo de Laboratorio estuvo a cargo del entrenamiento en los programas informáticos, así como en la mayoría de las técnicas aplicadas. La Dra. Eryu Wang constituyó apoyo crucial en el desarrollo de los ensayos de PCR y en el aporte de Reactivos. El Dr. Robert Tesh y la Dra. Hilda del Banco de Cepas de la UTMB, fueron apoyo invaluable en el aporte de varias de las cepas utilizadas. A la Sra. Grace Leal un agradecimiento especial por su apoyo logístico, asistencia en las técnicas de laboratorio y gran calidad humana. Al resto del personal del laboratorio del Dr. Weaver gracias por su apoyo desinteresado.

Bibliografía

- AARON C. BRAULT, ANN M. POWERS, EDWARD C. HOLMES, C. H. WOELK, AND SCOTT C. WEAVER (2002). *Positively Charged Amino Acid Substitutions in the E2 Envelope Glycoprotein Are Associated with the Emergence of Venezuelan Equine Encephalitis Virus*. J Virology, p. 1718–1730
- BEITZEL BF, BAKKEN RR, SMITH JM, SCHMALJOHN CS (2002) *High-Resolution Functional Mapping of the Venezuelan Equine Encephalitis Virus Genome by Insertional Mutagenesis and Massively Parallel Sequencing*. PLoS Pathog. 6(10): e1001146. doi:10.1371/journal.ppat.1001146.
- GREENE IVORLYNE P., PAESSLER SLOBODAN, AUSTGEN LAURA, ANISHCHENKO MICHAEL, BRAULT AARON C., BOWEN RICHARD A. AND WEAVER, SCOTT C. (2005). *Envelope Glycoprotein Mutations Mediate Equine Amplification and Virulence of Epizootic Venezuelan Equine Encephalitis Virus* Journal of Virology; 79(14):9128-9133.
- MALET H, COUTARD B, JAMAL S, DUTARTRE H, PAPAGEORGIOU N, ET AL (2009). *The crystal structures of Chikungunya and Venezuelan equine encephalitis virus nsP3 macro domains define a conserved adenosine binding pocket*. Journal of Virology. 83: 6534–6545
- PISANO M B, G ORIA, G BESKOW, J AGUILAR, B KONIGHEI, M L CACACE, L AGUIRRE, M STEIN, M S CONTIGIANI (2013) *Venezuelan Equine Encephalitis Viruses (VEEV) in Argentina: Serological Evidence of Human Infection*. PLOS Neglected Tropical Diseases. Vol.7 Issue 12:1-7
- SEYMOUR RL, ADAMS AP, LEAL G, ALCORN MDH, WEAVER SC (2015) *A Rodent Model of Chikungunya Virus Infection in RAG1 -/- Mice, with Features of Persistence, for Vaccine Safety Evaluation*. PLoS Negl Trop Dis 9(6): e0003800.doi:10.1371/journal.pntd.0003800.
- VARJAK M, ZUSINAITE E, MERITS A (2010) *Novel Functions of the Alphavirus Nonstructural Protein nsP3 C-Terminal Region*. J Virol 84:2352–2364.
- WANG ERYU, BRAULT AARON C., POWERS ANN M., KANG WENLI AND WEAVER SCOTT C. (2003) *Glycosaminoglycan Binding Properties of Natural Venezuelan Equine Encephalitis Virus Isolates* Journal of Virology;77(2):1204-1210

ANTICUERPOS ANTI-RECEPTORES $\beta 1$ ADRENÉRGICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS: ESTANDARIZACION DE LA PRUEBA (ELISA) CON EL PEPTIDO SINTETICO DE LA SEGUNDA ASA EXTRACELULAR DEL RECEPTOR $\beta 1$ ADRENÉRGICO

ANTIBODIES ANTI - RECEPTOR $\beta 1$ ADRENERGIC CHAGAS DISEASE PATIENTS: STANDARIZATION TEST (ELISA) WITH SYNTHETIC PEPTIDE OF THE SECOND EXTRACELLULAR RECEIVER ASA $\beta 1$ ADRENERGIC

EGLYS MARQUEZ¹, ZORAIDA DIAZ², ARTURO MUÑOZ³ Y BELKISYOLE ALARCÓN DE NOYA⁴

¹Universidad Central de Venezuela. Facultad de Ciencias. Emarquez_26@hotmail.com

²Sección de Inmunología, Instituto de Medicina Tropical (UCV). Zoraida_diaz@yahoo.com

³Sección de Inmunología, Instituto de Medicina Tropical (UCV). Arturomc35@gmail.com

⁴Sección de Inmunología, Instituto de Medicina Tropical (UCV). belkisuole@gmail.com

Resumen

La Enfermedad de Chagas (ECh), es causada por el agente etiológico *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) y es el principal causante de cardiomiopatías crónicas en América Latina. Probablemente el daño cardiaco es la consecuencia no solamente de la persistencia del parásito en el tejido cardiaco sino también de una regulación defectuosa de la respuesta inmunitaria (teoría autoinmune) derivada de la auto-reactividad contra antígenos propios. Se ha demostrado la presencia de anticuerpos dirigidos contra la segunda asa extracelular del receptor $\beta 1$ adrenérgico en suero de pacientes con ECh. La estandarización de la prueba es necesaria para garantizar la obtención de resultados confiables y comparativos en la determinación de la presencia de anticuerpos anti- $\beta 1$ adrenérgicos en pacientes en fases tempranas de la infección y vigilar de cerca su evolución clínica. Se ensayaron diferentes concentraciones del antígeno (30 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ y 70 $\mu\text{g/ml}$), diluciones de los sueros (1/20, 1/50, 1/60) y del conjugado (anti-IgG humano, acoplado a fosfatasa alcalina) en placas de 96 pozos con sueros de personas con ECh con alta, media y baja reactividad en el ELISA de diagnóstico así como de personas negativas a fin de fijar el punto de corte de la prueba. Las condiciones evaluadas para la estandarización de la prueba resultaron apropiadas para la detección de los anticuerpos anti- $\beta 1$ adrenérgicos en pacientes con Enfermedad de Chagas.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas; ELISA; receptores $\beta 1$ adrenérgico; Estandarización; péptidos sintéticos.

Abstract

Chagas disease is caused by the etiologic agent *trypanosomacruzi* (*T. cruzi*) and is the main cause of chronic cardiomyopathy in Latin America. Probably the heart damage is a result not only the persistence of the parasite in the cardiac tissue but also of a defective regulation of the immune response (autoimmune theory). It has demonstrated the presence of antibodies directed against the second extracellular loop $\beta 1$ adrenergic receptor in serum of patients with Ech. The standardization of testing is necessary to ensure obtaining reliable results and comparative, the objective study was performed to standardize the test (ELISA) for the detection of anti- $\beta 1$ adrenergic antibodies in patients with Ech, were determined optimal concentrations of antigen (30 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ y 70 $\mu\text{g/ml}$), optimal dilution of sera (1/20, 1/50, 1/60) and the optimal conjugate title (anti - human IgG, coupled to alkaline phosphatase) in 96-well plates with serums of high, medium and low reactivity. To discriminate positive sera from negative the cutoff was determined. It was selected as the optimal concentration of antigen 50 $\mu\text{g/ml}$ dilutions of serum 1/50 and conjugate 1/500 the cut that was set at D.O 0,278 nm. The conditions evaluated for standardized testing, were appropriate for the detection of anti- $\beta 1$ adrenergic antibodies in patients with Chagas disease.

Keywords: Chagas disease; ELISA; $\beta 1$ adrenergic receptor; Standardization; synthetic peptide.

Introducción

La Enfermedad de Chagas (ECh) ó tripanosomiasis americana es causada por el agente etiológico *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) y es el principal causante de cardiomiopatías crónicas en América Latina, encontrándose alrededor de 8 millones de personas infectadas (World Health Organization, 2014). Esta enfermedad se caracteriza por presentar una fase aguda y crónica, separadas por un periodo indeterminado que puede durar meses o décadas durante el cual los pacientes son relativamente asintomáticos (Oliveira *et al* 1997; Storino 1994; Viotti y Vigliano 2015).

Existen controversias y aún no están claramente establecidos los mecanismos causantes de la patología cardíaca y las causas reales por las cuales un individuo puede evolucionar o no hacia una cardiopatía. Sin embargo, a través del análisis comparativo de distintos pacientes con ECh se ha logrado inferir la existencia de diversos factores que condicionan en un porcentaje de la población infectada el desarrollo de la fase crónica cardíaca, entre ellas: la predisposición genética del hospedador, lesiones producidas por el parásito y respuesta del sistema inmunitario (Dutra *et al*, 2009).

Se estima que el daño cardíaco se debe no solo a la persistencia del parásito en el tejido cardíaco sino también a una regulación defectuosa de la respuesta inmunitaria de una auto-reactividad innata y adaptativa contra antígenos propios del organismo (Brenner *et al*, 2000). Varios estudios han demostrado la presencia de anticuerpos dirigidos contra la segunda asa extracelular del receptor $\beta 1$ adrenérgico en suero de pacientes con enfermedad de Chagas (Sterin-Borda *et al*, 1976; Magnusson *et al*, 1991; Mijares *et al*, 1996; Chiale *et al* 1994; Wallukat *et al*, 1995), relacionándolos con el desarrollo de la patología cardíaca. La interpretación cambiante de la patogenia de la miocardiopatía crónica de la ECh está relacionada con la evolución de la tecnología y la era de la biología molecular a partir de los años 90 (Laguens *et al* 2015) y es por eso que no se descarta la participación de los dos componentes parásito y huésped.

La detección de los anticuerpos $\beta 1$ adrenérgicos podría tener valor clínico como marcadores de morbilidad; pero para esto se debe realizar una debida estandarización y valides de la prueba a usar en cada grupo de laboratorio donde se desee realizar esta prueba.

Hasta el momento la prueba por excelencia para la detección de estos anticuerpos ha sido la técnica ELISA, la cual generalmente tiene alta sensibilidad, especificidad y reproducibilidad (Ochoa, 2012). La estandarización y validez de la prueba se hace necesaria para garantizar la obtención de resultados confiables para la toma de decisión sobre el avance de una patología cardíaca en un grupo de pacientes, por lo tanto el objetivo del presente estudio fue realizar la estandarización de la prueba de inmunoensayo enzimático ELISA con el péptido sintético de la segunda asa extracelular del receptor $\beta 1$ adrenérgico humano para la detección de los anticuerpos anti- $\beta 1$ adrenérgicos en pacientes con ECh.

Materiales y métodos

Péptido

Los péptidos fueron sintetizados en el laboratorio de Síntesis de péptidos del Instituto de Medicina Tropical por el método de fase sólida (F-moc) descrito por (Merrifield, 1963). Los péptidos corresponden a la secuencia de aminoácidos de la segunda asa extracelular del receptor $\beta 1$ adrenérgico humano (Mijares *et al.*, 1996), cuya secuencia fue confirmada por espectrometría de masas en Acua peptide síntesis, núcleo de Biotecnología (NBC), Chile.

Estandarización

Se ensayaron concentraciones del péptido (30 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ y 70 $\mu\text{g/ml}$) incubándose por 18 horas, dilución de los sueros (1/20, 1/50, 1/60), con un tiempo de incubación de 18 horas y dilución del conjugado (anti-IgG humano, acoplado a fosfatasa alcalina), con un tiempo de incubación de 90 min. Los ensayos se realizaron en placas de microtitulación de 96 pozos (maxisort, NUNC®), con sueros previamente diagnosticados por ELISA con antígeno total deslipidizado de *T. cruzi*, por hemaglutinación indirecta, y que presentaran historia clínica de padecimientos cardíacos, escogiéndose 4 sueros positivos: 1 de alta, 2 de media y 1 de baja reactividad, así como también 3 sueros negativos que corresponden a personas sanas sin antecedentes cardíacos y negativos a la ECh.

Para discriminar los sueros positivos de los negativos se determinó el punto de corte, mediante ensayo de 46 personas no cardíacas sin antecedentes de contacto con triatomíneos. A partir de las lecturas obtenidas a través de un lector de micro placa ELISA (SpectraTecan) a una densidad óptica (DO) 405 nm, se calculó la media aritmética y la desviación estándar, y se definió el punto de corte como la media más 2 desviaciones estándar.

Resultados

Se seleccionó como dilución óptima del conjugado aquella recta que muestra la máxima señal de reacción para cada una de las concentraciones empleadas donde se observó la mayor diferencia entre el suero positivo respecto al suero negativo correspondiente a una dilución del conjugado 1/500. La concentración óptima del péptido corresponde a una concentración de 50 $\mu\text{g/ml}$ (figura 1).

Se realizaron tres diluciones de los sueros controles positivos y negativos, en la cual la dilución óptima elegida fue 1/50 correspondiente al punto central de la curva con mayor pendiente, el coeficiente de determinación fue calculado dando un valor del $R^2 \geq 0,98$ indicando que aproximadamente 98% de variación total de los valores en Y están relacionados con las

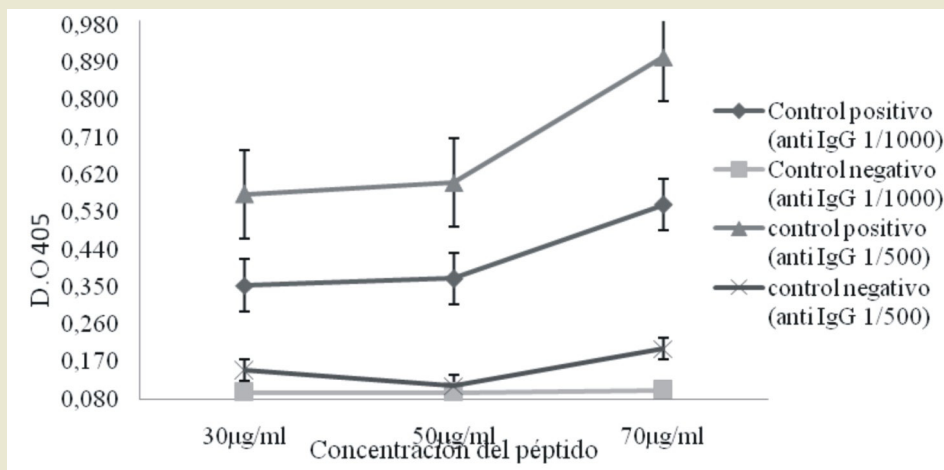


Figura 1. Comportamiento de las diferentes concentraciones del antígeno (péptido) frente a una dilución 1/50 de los sueros controles y diluciones del conjugado 1/1000 y 1/500.

variables X (Figura 2).

La estandarización de la prueba se resume en la tabla 1: concentración óptima del antígeno para ELISA fue de 50 µg/ml, dilución del suero 1/50 y del conjugado 1/500. Estas condiciones, se ensayaron con 46 sueros negativos a fin determinar el punto de corte que se fijó en 0,278 nm D.O.

Discusión

El detección de los anticuerpos β_1 adrenérgicos se basa principalmente en pruebas serológicas como el ELISA, una técnica que se caracteriza por su precisión y exactitud, siendo relativamente simple con la ventaja de poder procesarse un número bajo o alto de muestras (Ochoa, 2012), un método relativamente simple que ha permitido establecer la alta prevalencia de estos anticuerpos en diversas enfermedades cardíacas (Goin *et al.*, 1991; Chiale *et al.*, 1996; Gimenez *et al.*, 2002; Talvani *et al.*, 2006; Calzada *et al.*, 2009; Meiller *et al.*, 2003). Existe poca bibliografía que respalde los procesos de estandarización del ELISA para la detección de los anticuerpos β_1 son, sin embargo esto no le resta importancia al ensayo debido a su utilidad práctica. Se realizó la estandarización de cada uno de los componentes

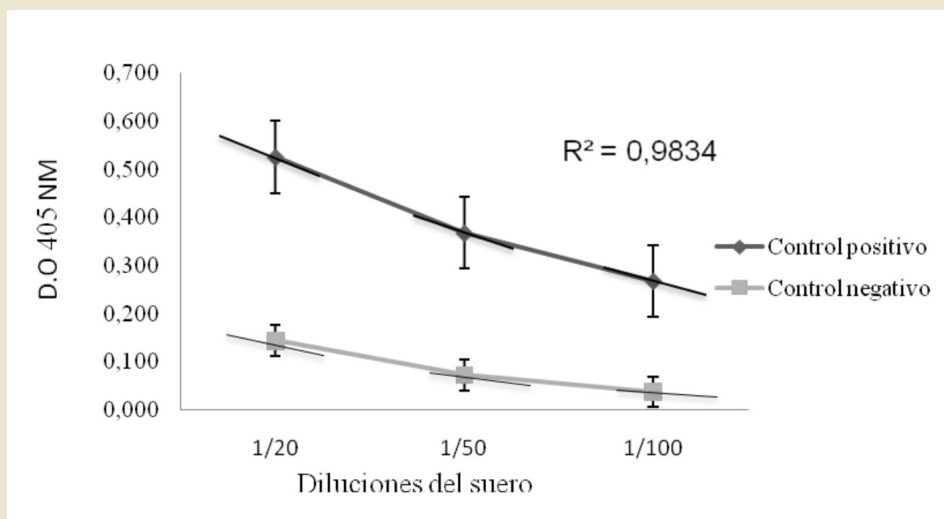


Figura 2. Evaluación de las diferentes diluciones de suero (1/20, 1/50 y 1/100), con una concentración del péptido de 50 µg/ml y el conjugado diluido 1/500, se muestra la dilución óptima seleccionada (flechas) y el $R^2 \geq 0,98$ alcanzada.

de la prueba estableciéndose las condiciones adecuadas para la detección de los anticuerpos anti- $\beta 1$ adrenérgicos a través de la técnica ELISA como son establecidas por Ochoa, 2012 y Jacobson, 1998, empleando sueros controles con alta, media y baja reactividad donde se obtuvo como dilución óptima de los sueros 1/50, una concentración del antígeno de 50 $\mu\text{g/ml}$ y del conjugado una dilución de 1/500, valores que coinciden con la metodología empleada por Magnusson *et al.*, 1991.

Trabajos como los de Gimenez *et al.*, 2002; Wallukat *et al.*, 2000 y Calzada *et al.*, 2009 han empleado la prueba ELISA para la detección de IgG específicos anti-receptor $\beta 1$ adrenérgicos en suero de pacientes con ECh y otras cardiopatías, sin embargo, en ninguno de ellos se definen con claridad las condiciones de cada componente empleado en la técnica ELISA con el péptido $\beta 1$ adrenérgico.

Al realizar una revisión bibliográfica se observa que trabajos realizados por Chiale *et al.*, 1994; Talvani *et al.*, 2006; Magnusson *et al.*, 1991; Mijares *et al.*, 1996, reportaron en la parte metodológica que emplean diferentes diluciones generalmente de 1/20 a 1/160 del suero de pacientes o animales infectados; pero con el objetivo de evaluar las diferencias entre positivos y negativos mas no para un proceso de estandarización.

Las concentraciones del antígeno empleadas también varían en cada uno de los estudios donde se emplean concentraciones que van de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ a 50 $\mu\text{g/ml}$ Vicco *et al.*, 2013; Mijares *et al.*, 1996; Buvall *et al.*, 2005; Talvani *et al.*, 2006; Magnusson *et al.*, 1991; Chiale *et al.*, 1994), lo mismo sucede con el conjugado.

Chiale *et al.*, 1994 sugiere que la validez de la prueba ELISA para la detección de los anticuerpos anti- $\beta 1$ adrenérgico está sustentada por las similitudes en los resultados obtenidos en investigaciones realizadas en pacientes con diversas patologías cardiacas. Holthoff *et al.*, 2012, indica que una alta variación de los porcentajes de estos anticuerpos evaluados en una misma enfermedad pueden deberse a la falta de una adecuada estandarización o si bien, puedan variar dependiendo de las zonas endémicas. Sin embargo, no se han realizado estudios bien diseñados en distintas poblaciones endémicas para demostrar esta hipótesis.

Podemos concluir que las condiciones evaluadas para la estandarización de la prueba ELISA en nuestro laboratorio, como sería la selección de concentración idónea del péptido y dilución óptima del suero y del conjugado resultaron apropiadas para la detección de los anticuerpos anti- $\beta 1$ adrenérgicos en pacientes con Enfermedad de Chagas.

AGRADECIMIENTOS: a la Dra. Maria Angelita Lorenzo por la síntesis del péptido en laboratorio de Síntesis de péptidos del Instituto de Medicina Tropical y a la Dra. Fanny Guzman por la confirmación de la secuencia por espectrometría de masas en el Laboratorio de Biotecnología (NBC), Chile.

Bibliografía

- BRENER, Z., ANDRADE, Z., NETTO, M. 2000. *Trypanosomacruzi e doença de Chagas*. Editorial GuanabaraKoogan. Segunda edición. Rio de Janeiro.
- BUVALL, L., BOLLANO, E., CHEN, J., SHULTZE, W., FU, M. 2005. Phenotype of early cardiomyopathic changes induced by active immunization of rats with a synthetic peptide corresponding to the second extracellular loop of the human $\beta 1$ -adrenergic. *ClinExpImmunol*.143: 209-215.

- CALZADA, J., GARISTO, J., ZEBELES, S., SAMUDIO, E., BLANDON, R., AVILÉS, O., SALDAÑA, A. 2009. *Prevalencia de anticuerpos contra receptores autonómicos en pacientes panameños con cardiopatía chagásica crónica y con otras formas de cardiopatía*. Biomédica 29: 133-139.
- CHIALE, P.A., FEIGELSON, E., LEVIN, M., ELIZARI, M., HOEBEKE, J., ROSENBAUM, M. 1994. *Anticuerpos antirreceptores β -adrenérgicos en la enfermedad de Chagas crónica*. Rev Arg Cardiol. 62(1):31-38.
- CHIALE, P.A., VALLAZZA, E., FEIGELSON, E., CARAMES, S., FERRARI, I., LEVIN, M., ELIZARI, M Y COLABORADORES. 1996. *Anticuerpos antirreceptores adrenérgicos beta con actividad agonista parcial en pacientes con cardiopatía eléctrica primaria*. Rev Argent Cardiol. 64 (2): 119-127.
- DUTRA, W., MENEZES, C., VILLANI, F., DA COSTA, G., DA SILVEIRA, A., AVILA, D., GOLLOB, K. 2009. *Cellular and genetic mechanisms involved in the generation of protective and pathogenic immune responses in human Chagas disease*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 104(1):208-218.
- GIMENEZ, L., MITELMAN, J., GONZALES, C., BORDA, E., STERIN-BORDA, L. 2002. *Anticuerpos anti receptores autonómicos, alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas*. Rev. Argent. Cardiol. 71:110-113.
- GOIN, J., BORDA, E., SEGOVIA, A., STERIN-BORDA, L. 1991. *Distribution of antibodies against β -adrenoreceptors in the course of the human Trypanosoma cruzi infection*. Exp. Biol. Med. 197:186-192.
- HOLTHOFF, H., ZEIBIG, E., JHNAS, V., BAUER, J., LOHSE, M., KAAB, S., CLAUS, S Y COLABORADORES. 2012. *Detection of anti- β 1-AR autoantibodies in heart failure by a cell-based competition ELISA*. Circ Res. 111: 675-684.
- MAGNUSSON, Y., WALLUKAT, G., GUILLET, G.J., HJALMARSON, A., HOEBEKE, A. 1991. *Functional Analysis of rabbit anti-peptide antibodies which mimic autoantibodies against the β 1 adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Autoimmunity. 4: 893- 905.
- MEILLER, F., SCHMIBERG, J., FERRARI, I., GARRO, H., ELIZARI, M., CHIALE, P. 2003. *Los anticuerpos antirreceptores β -adrenérgicos en el síndrome de taquicardia sinusal inapropiada, ¿un nuevo factor en su fisiopatología?* Rev Argent Cardiol. 71(3): 187-191.
- MERRIFIELD, R, B. 1963. *Solid phase peptide synthesis*. J. Am. Chem. Soc. 85: 2149-2154.
- MIJARES, A., VERDOT, L., PEINEAU, N., VRAY, B., HOEBEKE, J., ARGIBAY, J. 1996. *Antibodies from Trypanosoma cruzi infected mice the second extracellular loop of the β 1 adrenergic and M2 muscarinic receptors and regulate calcium channels in isolated cardiomyocytes*. Moll. Cell. Biol. 163:107-112.

- OCHOA, R. 2012. *Técnicas inmunoenzimáticas para ensayos clínicos de vacunas y estudios inmunoepidemiológicos*. Editorial Finlay. Primera edición. La Habana, Cuba.
- OLIVEIRA, S., PEDROSA, R., NASCIMENTO, J., CARVALHO, A., MASUDA, M. 1997. *Sera from chagasic patients with complex cardiac arrhythmias depreseleogenesis and conduction in isolated rabbit hearts*. Circulation. 96: 2031-2037.
- OMS/OPS. 2014. *Programa de la OPS/OMS: Enfermedad de Chagas*. http://www.WHO.int/topics/Chagas_disease/es [Consulta: 15/4/2015].
- STERIN-BORDA, L., COSSIO, P. M., GIMENO, M., GIMENO, A. L., DIEZ, C., LAGUENS, R. P, CABEZA, P Y COLABORADORES. 1976. *Effect of chagasic sera on the rat isolated atrial preparation immunological, morphological and functional aspects*. Cardiovascular. 10:613-622.
- STORINO, R., MILEI, J. 1994. *Enfermedad de Chagas*. Editorial Mosby-Doyma. Argentina, Buenos Aires.
- TALVANI, A., ROCHA, M., RIBEIRO, A., BORDA, E., STERIN-BORDA, L., TEIXEIRA, M. 2006. *Levels of anti-M2 and anti- $\beta 1$ autoantibodies do not correlate with the degree of heart dysfunction in Chagas heart disease*. Microbes and infection. 8: 2459-2464.
- WALLUKAT, G., WOLLENBERGER, A., MORWINSKI, R., PITSCHNER, HF. 1995. *Anti-beta 1-adrenoceptor autoantibodies with chronotropic activity from the serum of patients with dilated cardiomyopathy: mapping of epitopes in the first and second extracellular loops*. J. Mol. Cell. Cardiol. 27(1):397-406
- WALLUKAT, G., NISSEN, E., MORWINSKI, R., MULLER, J. 2000. *Autoantibodies against beta and muscarinic receptors in cardiomyopathy*. Herz. 3: 261-266
- VICCO, M., FERINI, F., RODELES, L., CARDONA, P., BONTEMPI, I., LIOI, S., BELOSCAR, J. y COLABORADORES. 2013. *Valoración de anticuerpos con reactividad cruzada patógeno-huésped en pacientes con diferentes estadios de cardiomiopatía chagásica crónica*. Rev Esp Cardiol. 66 (10): 791-796.
- VIOTTI R Y VIGLIANO CA. 2015. Capítulo 10 *Presentacion clínica y etapas*. En "Enfermedad de Chagas: un enfoque practico basado en la investigación médica" Editorial Médica Panamericana Buenos Aires. 129-139
- LAGUENS R, CABEZA-MECKERT, VIGLIANO CA 2015. Capitulo 7 *Patogenia*. En "Enfermedad de Chagas: un enfoque práctico basado en la investigación medica". Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 81-102

MANEJO PERIOPERATORIO ESPINAL ELECTIVO EN FIBROMIALGIA

SPINAL CONVENTIONAL PER OPERATORY MANAGEMENT IN FIBROMYALGIC SYNDROME

Jesús Manuel Rodríguez R. Instituto de Neurología y Neurociencias Aplicadas y Cátedra de Anatomía Normal, Escuela de Medicina "José María Vargas"-U.C.V. Correo: drjmrodriguezr@yahoo.es

Resumen

Alteraciones espinales quirúrgicas pueden estar asociadas a otras reumatológicas. Objetivo: profilaxis y manejo de dolor refractario en postoperatorio espinal electivo de pacientes con fibromialgia, tratados en el Instituto de Neurología y Neurociencias Aplicadas de Caracas. Material y métodos: revisión de manejo de pacientes adultos fibromiálgicos operados de columna vertebral entre 2009 y 2014. Resultados: se localizaron y analizaron 10 expedientes médicos de pacientes con criterios señalados, 8 hembras y dos varones, con importante compresión ósteodiscal unilateral lumbar baja en un solo segmento y fibromialgia: en tres de ellos se presentó dolor refractario al despertar; los cuatro siguientes ya habían recibido protocolo de tratamiento ad hoc; los tres restantes, se diferieron hasta estabilizar su condición, no presentaron crisis algida mediata. Conclusiones: la evaluación preoperatoria debería incluir el estadio fibromiálgico, procrastinar el acto quirúrgico electivo hasta tener el estadio interrecidivante, y, en caso de presentarse crisis algida en Recuperación: tratamiento local infiltrante en puntos convencionales y en los fibromiálgicos.

Palabras clave: Fibromialgia; Cirugía espinal.

Abstract

Spinal surgical pathologies and fibromyalgia can be associated in adult age. Objective: to avoid refractory pain in postoperative time in fibromyalgic cases. Methods: Review of fibromyalgic patients treated in Instituto de Neurología y Neurociencias Aplicadas and operated due to unilateral osteodiscal surgical compression between 2009 and 2014. Results: ten patients (8 women, two men) were studied, the three first showed refractory pain to wake up, the following four were fibromyalgia stabilized, and the late three underwent fibromyalgic treatment before spinal surgery. Conclusions: the preoperative evaluation should be included fibromyalgic status, procrastinate surgery until compensation in third state, and practice specific local infiltrative treatment in conventional and tender points in case of painful crisis in Recovery Room.

Keywords: Fibromyalgia, Spinal surgery.

Introducción

El *síndrome fibromiálgico* es un dolor difuso de músculos, tendones y ligamentos; con fatiga extrema injustificable y que no calma con reposo, parestesias en extremidades, hipersensibilidad somática y stress exagerado. No hay dolor en articulaciones sino en su

periferia, y rigidez cervical matutina o en tiempo frío. Se asocia a colon irritable, Sjögren, Raynaud, migraña, trastornos del sueño, trastornos en atención y memoria, tinnitus, vértigo, visuopatías inespecíficas, incoordinación, depresión, crisis de pánico y dependencia de otros. La Organización Mundial de la Salud ha reconocido a esta entidad como específica desde 1992, así como otras corporaciones, que también la incluyen en sus respectivos listados de diagnósticos: OMS código M79,7; también CIE-10, DSM-IV en 2000: F45, 4.1-3

Teorías etiológicas: autoinmune, proteinopatías, genética, tóxica, psicógena, hiposerotoninéica, hipotriptofanéica, aumento de Sustancia P, hipoirrigación talámica, trastornos del zinc sináptico, etc⁴⁻⁸. *Predisponentes:* sedentarismo, ejercicios extenuantes continuos, endocrinopatías, trastornos del sueño, espalda fallida, osteoporosis, intolerancia climática, stress familiar, politraumatismo, infecciones a repetición, enfermedad Lyme, lupus y artritis reumatoide. *Incidencia:* entre 1 y 3% de la población general, más frecuente en mujeres (5:1), abunda entre 20 y 50 años⁹.

Diagnóstico: de 18 puntos específicos descritos, 11 álgidos (al presionar) hacen el diagnóstico. Es de hacer notar que no hay consenso universal, éste esquema de presión de puntos específicos para diagnóstico, es el más usado¹⁰⁻¹². *Puntos de presión:* aplicar en ellos fuerza digital (dedos I ó II) de 4 Kg. x cm² = presión semifuerte local. Tienen umbral de dolor menor que en su periferia, se han descrito 18 (9 a cada lado del cuerpo), a lo largo de cintura escapular y pélvica, cara anterior torácica, cara anteroinferior interna de muslos e interna de ambas rodillas. Los sitios específicos son: Músculos suboccipital, trapecio y supra espinoso; apófisis transversas CV y CVII, 2ª articulación esternocostal, epicóndilo, cuadrante súpero externo glúteo, trocánter mayor, borde interno patelar. Hay un 30% de falsos positivos, con patologías reumatológicas, cuya diferencialidad debería ser establecida por dolor articular en artritis crónica, síndrome miofascial, de fatiga crónica, de sensibilidad química múltiple, osteoporosis, fibrotendinitis, intoxicación con metales pesados y simulación. Es un síndrome somatomorfo por dolor, incapacitante, y, al igual que la neuropatía, ocurre por una alteración en la percepción del dolor y en su modulación.

Tratamiento: cambiar de modo de vida, fármacos como Tramadol, metionina, ondasentrón, tricíclicos y combinaciones, fluoxetina, ciclobenzapina, tropisetin, imipramina, venlafaxina, alprazolam, gabapentina, pregabalina, y un largo etc. No son útiles esteroides ni epinefrina. Dieta sana (sin café, alcohol, químicos, gluten azúcares), rehabilitación, biofeedback, campos magnéticos fijos y variables, quiropraxia, ozonoterapia, ejercicios en piscina más que natación (con estiramientos antes y después), TENS, toxina botulínica, etc¹³⁻¹⁵.

Evolución: puede ser con impacto moderado en actividades de vida diaria y social, con períodos de interferencia variable o francamente incapacitante temporal. Depende no solo del paciente sino de su medio familiar que, como en el alcoholismo, se comprometa a formar parte del equipo tratante; no se cura pero se puede controlar y minimizar sus exacerbaciones^{16,17}.

Material y métodos

Revisión retrospectiva en el postoperatorio inmediato, de pacientes diagnosticados y tratados en la Unidad de Fibromialgia del Instituto de Neurología y Neurociencias Aplicadas, intervenidos en columna vertebral lumbar por presentar patologías asociadas espinales previas o paralelas con esa condición, y aplicación de medidas preventivas o de tratamiento, en pacientes nuevos con criterio quirúrgico del raquis, padeciendo a la vez de

fibromialgia. Tiempo del estudio: años 2009-2014. Terapia aplicada: convencional para todo postoperatorio espinal: parenteral (aínes, analgésicos, esteroides) y/o local infiltrativa, cuando el caso lo requirió.

Resultados

Se revisaron expedientes médicos de 8 pacientes con fibromialgia que fueron operados por padecimientos espinales: 6 hembras y dos varones, todos con importante compresión osteodiscallumbar baja en un solo segmento. En dos de ellos (ambos con fibromialgia no controlada) se presentó dolor agudo en área operatoria y de su lumbociatalgia previa, que no respondió a antiinflamatorios parenterales ni a morfina u otros analgésicos por misma vía, en Sala de Recuperación de Anestesia. Los cuatro siguientes ya habían recibido tratamiento inicial específico y se encontraban en buenas condiciones generales, con medicación de mantenimiento: no hubo complicaciones álgidas postoperatorias inmediatas. En subsiguientes 2 nuevos enfermos, se difirió el momento quirúrgico hasta estabilizar su condición (sueño, depresión y dolor controlados), ya que no estaban diagnosticados de la fibromialgia que también padecían y, por tanto, carecían de las medidas terapéuticas usuales en esos casos.

Discusión y comentarios

Es altamente angustiante para un cirujano de columna vertebral cuyo paciente despierta de la anestesia en medio de una crisis de dolor que no responde ante las medidas que, de manera inmediata, implementa el anesthesiólogo, sin resultado alguno; por otra parte, año tras año, la Organización Mundial de la Salud va incorporando nuevas entidades nosológicas ó nueva nomenclatura para otras mas antiguas, por lo que, algunas de ellas pueden corresponder a pacientes susceptibles a presentar patologías propias de Cirugía Espinal.¹⁸⁻¹⁹ En fibromialgia, la mitad de los factores predisponentes lo son también para enfermedades vertebrales, así que no debe ser infrecuente el solapamiento de ambas condiciones, incluso razonable es efectuar reevaluación de los síndromes de espalda fallida, pues muchos de ellos podrían ser en realidad, fibromialgia no diagnosticada, y, por tanto, no tratada. No parece bastar el apoyo psicológico para superar los factores predisponentes y desencadenantes de Fibromialgia relacionados con conducta y comportamiento, puede reforzarse la parte espiritual, pues ella es apaciguadora, esperanzadora y provee herramientas para morigerar el presente y planificar el futuro personal hacia el bien individual y común, además generalmente es enseñada desde niñez, así que está en el subconsciente de las personas: su revisión y toma en cuenta de manera constructiva puede ser parte lógica de un manejo integral con miras a mejoría de afectados.

En base a esta corta serie, hecha en institución con unidad especializada en fibromialgia, se propone: Tener presentes las características clínicas de la fibromialgia, y pensar en ella (tal como en síndrome miofascial, síndrome piriforme, etc.) para diagnóstico diferencial y/o coexistente con patología quirúrgica vertebral. La evaluación preoperatoria de un paciente con ésta noxa, debe incluir información acerca del estadio fibromiálgico en que se encuentre. Diferir acto quirúrgico electivo hasta su compensación. En caso de presentarse crisis álgida en Recuperación, efectuar tratamiento local (infiltrante), tanto en puntos convencionales espinales como en los puntos fibromiálgicos descritos, y complementar con analgesia sistémica parenteral. En conclusión, para *procedimientos quirúrgicos* en general, se debe (salvo emergencias) tratar y estabilizar primero la fibromialgia, ya que en el postoperatorio inmediato podría haber aguda y severa exacerbación de los síntomas, que responden mas a infiltraciones de puntos dolorosos y de fibromialgia que al tratamiento endovenoso convencional.

Referencias

- ARNOLD L, HUDSON S. (2004). *Family study of fibromyalgia*. Arthritis Rheum 50(3): 944-52.
- BUSKILA D, SARZI-PUTTINI P. (2006). *Biology and therapy for fibromyalgia*. Genetics aspects of fibromyalgia syndrome. Arthritis Res Ther 8(5): 218.
- COLLADO A.(2008). *Fibromialgia: una enfermedad más visible*. Rev SocEsp Dolor 15(8): 517-20.
- EMAD Y, RAGAB Y. (2008). *Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel MR spectroscopy*. J Rheumatol 35(7): 1371-7.
- GOLDEMBERG DL. (1995). *Fibromyalgia: Why such controversy?* Ann Rheum Dis 54(1): 3-5.
- GOLDEMBERG DL. (2008). *Multidisciplinary modalities in the treatment of fibromyalgia*. J Clin Psychiatry 69: 30-4.
- HAUSER W, BERNARD Y, UCEYLER N. (2009). *Sommer treatment of fibromyalgia síndrome with antidepressants*. J A M A. 301: 198-209.
- KOMAROFF A, GOLDENBERG D. (2007). *The chronic fatigue síndrome: definition, currents studies and lessuns for fibromyalgia research*. Med Hypotheses 69(3): 517-525.
- MÁÑEZ I, FENOLLOSA P. (2005). *Calidad del sueño, dolor y depresión en fibromialgia*. Rev SocEsp Dolor 12(8): 495-500.
- MCBETH J, CHIU Y. (2005). *Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis fuction and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents*. Arthritis Res Ther 7(5): 992-1000.
- NARITA N, NISHIGANI M. (2003). *Association between serotonin transport gene polymorphism and chronic fatigue syndrome*. Biochem Byophys Res Commun 311(2): 264-6.
- PIMENTAL M, WALLACE D. (1989). *A link between irritable bowel síndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing*. J Rheumatol Suppl 19: 23-7.
- SCHWEINHARDT P, SAURO K. (2008). *Fibromyalgia: A disorder of the brain?* Neuroscientist 14(5): 415-21.
- VILLANUEVA V, VARIA G. (2004). *Fibromialgia: diagnóstico y tratamiento. El estado de la cuestión*. Rev SocEsp Dolor 11(7): 430-43.

- WOLFE F, CLAUW D. (2010). *The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and measurement of symptom severity*. Arthritis Care Res 62(5): 600-610.
- WOLFE F, RASKE J. FIBROMYALGIA. (2008) In: Firesten G., Editor. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th edition. Philadelphia, PA, Saunders Elsevier,.
- WOLFE SMYTHE, YUNUS M. (1990). *The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia*. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 33(2): 16-72.
- WOOD PB, LEDBETTER C. (2008). *Hippocampal metabolite abnormalities in fibromyalgia: correlation with clinical features*. Pain: 174.
- WOOD, P B. (2004). *Fibromyalgia: a central role for the hippocampus. A theoretical construct*. J Musculoskeletal Pain 12(1): 19-26.

SUPLEMENTO DE LA DIETA DE GALLINAS PONEDORAS CON ÁCIDOS GRASOS DE LA SERIE OMEGA 3 (n-3) Y SU INCORPORACIÓN EN LOS FOSFOLÍPIDOS DE LA YEMA DE HUEVO (Trabajo preliminar)

DIETARY SUPPLEMENT OF FATTY ACIDS OMEGA 3 SERIES (N -3) IN LAYING HENS AND THEIR INCORPORATION IN PHOSPHOLIPIDS OF THE EGG YOLK

GOLFETTO SANDRA¹, GOLFETTO IVAN², MISKIEWICZ ANA MARIA³, GOLFETTO, IVANNA.CAROLINA⁴, GOLFETTO, ANDREA¹, GARCIA NINOSKA², BOSCH, VIRGILIO²

¹ Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Escuela de José María Vargas. Estudiante de Medicina. sandragolfettom@hotmail.com; andreagolfettom@hotmail.com

² Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Instituto de Medicina Experimental (IME). Sección de Lipidología. ivangolfetto@hotmail.com ninogs@hotmail.com virgiliobosch@gmail.com

³ Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Servicio Endocrinología, ammiskiew@hotmail.com

⁴ Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Servicio Medicina Interna. Golfettom3@gmail.com

Resumen

El consumo de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de la serie n-3 (ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA)), han demostrado reducir el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular. **Objetivo:** Demostrar incorporación de los AGPI (n-3) a los fosfolípidos de la yema de huevo al enriquecer la dieta de gallinas ponedoras con dichos suplementos, aportando un valor agregado a los huevos, alimento de alto valor biológico, versátil y excelente relación calidad-precio. **Metodología:** alimentación inicial de 6 gallinas ponedoras con alimento comercial (ponarina) y posterior asociación de aceite de pescado. Se realizó separación de lípidos totales de la yema de huevo (método de Folch), extracción de la fase clorofórmica, rotoevaporación y metilación de ácidos grasos (AG) de los fosfolípidos e identificación por cromatografía de gases. **Resultados y conclusiones:** Aumento de EPA (33 veces) y DHA (4,76 veces) demostró la incorporación de la serie n – 3 en los fosfolípidos de yema de huevo. Hubo disminución de los productos de la serie n-6 y aumento de su precursor, ácido linoleico además del aumento del precursor de la serie n-3, ácido linolénico. Las gallinas no presentaron efectos secundarios deletéreos observables, y se apreció un aumento del peso de los huevos en 12,62%.

Palabras clave: Huevo; ácidos grasos poliinsaturados; EPA; DHA; valor agregado.

Abstract

Consumption of polyunsaturated fatty acids (PUFA) of the n-3 series (eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA)) has shown to reduce the risk of cardiovascular morbi-mortality. Objective: demonstrate incorporation of PUFA (n-3) into the phospholipids

of egg yolk when laying hens food is enriched with such supplements, providing added value to eggs. Eggs are versatile, of high biological value, and excellent value-price food. **Methodology:** Initial feeding of 6 laying hens with commercial food (ponarina) and subsequent association of fish oil. Separation of total lipids of egg yolk (Folch method), extraction of the chloroform phase, rotoevaporation and methylation of fatty acid (FA) of the phospholipids and identification by gas chromatography was conducted. **Results and conclusions:** Increase of EPA (33 times) and DHA (4.76 times) demonstrated the incorporation of n-3 series FA in phospholipids of egg yolk. Declining n-6 series products and increased precursor (linoleic acid) in addition to increased precursor of the n-3 (linolenic acid) was observed. Chickens showed no observable deleterious side-effects. Additionally, eggs' weight increased 12.62%.

Keywords: Eggs, polyunsaturated fatty acids, EPA, DHA, added value.

Introducción

En la era moderna, el hombre se ha convertido en más sedentario gracias a las nuevas tecnologías y ha modificado su alimentación, de una dieta más sana, rica en alimentos de origen natural como la carne magra, así como, pescado y vegetales (fuentes de ácidos grasos n-3), a una comida con un mayor consumo de colorantes, aceites saturados, ácidos grasos (AG) n-6 y trans, además de reducir la ingesta de alimentos ricos en n-3. Estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), tipo ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), tienen efectos beneficiosos en la prevención de enfermedades cardiovasculares (Nordoy *et al.* 1999), de arritmias fatales (Leaf *et al.* 1999) y en la disminución del riesgo de muerte súbita (Harris *et al.* 2004). Además, disminuyen los triglicéridos séricos y la agregación plaquetaria, y tienen efecto hipotensor e antiinflamatorio (Massaro *et al.* 2008). A nivel celular y bioquímico tenemos que el DHA activa la expresión de Cu/Zn superóxido dismutasa y el AA activa el Mn superóxido dismutasa (Phylactos *et al.* 1994; Hesketh *et al.* 1998).

El huevo es un alimento de gran valor nutritivo, rico en proteínas de alto valor biológico (Champe *et al.* 2008), de fácil distribución y bajo costo, esto lo convierte en un excelente vehículo para la administración de AG n-3 a la población. Debido a la importancia de los AG n-3 en la nutrición humana, se planteó su incorporación a través de la administración de AG n-3 al alimento de gallinas ponedoras con la finalidad de otorgarle un valor agregado a dichos huevos. Esto crearía, un método alternativo para el aporte de n-3 mejorando la dieta y salud del ser humano.

Objetivos

Demostrar la incorporación de los ácidos grasos n-3 en los fosfolípidos de las yemas de huevo de gallinas ponedoras posterior a la suplementación del alimento con estos ácidos grasos.

Diseño experimental

Todos los análisis de laboratorio se llevaron a cabo en la Sección de Lipidología del Instituto de Medicina Experimental de la Universidad Central de Venezuela.

PREPARACIÓN DE LOS ANIMALES

Se alimentaron 6 gallinas ponedoras con 1 Kg diario de alimento para aves (ponarina) colocado en un recipiente, siguiendo el siguiente esquema:

Las gallinas ponedoras fueron alimentadas con su dieta habitual (ponarina) por un periodo de 15 días, antes del inicio del experimento (T_0). El contenido total de grasa en el alimento era del 4%. Luego se suplementó dicha dieta, con 6% de aceite de pescado (20 ml) para un total de 10% de grasa suministrada. Esta suplementación se continuó por un periodo de 15 días (T_1).

SEPARACIÓN DE LÍPIDOS TOTALES POR FOLCH

El reactivo de Folch se usa para separar los lípidos de cualquier tejido o muestra de alimento. Consiste en una mezcla de Cloroformo (CHCl_3) y Metanol (CH_3OH) en una relación 2:1 v/v y BHT (Butilato Hidroxitolueno) como antioxidante.

Se evaluó el peso de los huevos y yemas y se determinó el contenido de lípidos totales y su perfil en ácidos grasos. Se procedió a analizar los lípidos totales contenidos en la fase clorofórmica del reactivo de Folch, tanto en la albúmina como en la yema de los seis huevos, en los tiempos T_0 , T_1 .

Los fosfolípidos se separaron utilizando cromatografía en capa fina, los ácidos grasos de los fosfolípidos fueron metilados y luego identificados y cuantificados utilizando cromatografía de gases.

Resultados

Se demostró la incorporación de ácidos grasos n-3 en los fosfolípidos de la yema de huevo (ver tabla 1): Incrementaron: 0,021% a 0,7% EPA y 0,88 % a 4,91% DHA respectivamente, ácido alfa linolénico 0,33% a 0,90%, Ácido linoleico 11,85% a 18,44 %. Disminuyeron ácido γ linolénico ($\text{A}\gamma\text{LN}$) 0,13% a 0,07%, ácido eicosatrienoico (ETE) 0,16% a 0,08%, ácido araquidónico (AA) 2,15% a 0,68%.

Tabla 1. Magnitud de los cambios antes y después de la administración de aceite de pescado.

Ácido graso	Huevo control T_0 (%)	Huevo post aceite de pescado T_1 (%)	Magnitud de aumento o disminución (número de veces)
Ácido α linolénico (ALN)	0,33	0,9	+2,73
Ácido eicosapentaenoico (EPA)	0,021	0,7	+33,33
Ácido docosahexaenoico (DHA)	0,88	4,19	+4,76
Ácido linoleico (AL)	11,85	18,44	+1,56
Ácido γ linolénico ($\text{A}\gamma\text{LN}$)	0,13	0,07	- 1,86
Ácido eicosatrienoico (ETE)	0,16	0,08	- 2
Ácido araquidónico (AA)	2,15	0,68	- 3,16

Análisis de resultados

Se observó un aumento importante del ácido alfa linolénico (precursor de la serie n-3) y de los productos finales de la síntesis de la serie n-3 (EPA y DHA) en los fosfolípidos de la yema de huevo de gallinas alimentadas con aceite de pescado. Los productos de la síntesis de la serie n-6 (gamma linolénico, eicosatrienoico y ácido araquidónico) disminuyeron en cantidad, mientras que el ácido linoleico aumentó. La disminución de un AG tan importante como el ácido araquidónico, plantea una reflexión en cuanto a que las dosis de aceite de pescado, pudieran reducirse, para evitar niveles muy bajos de AA. Por otro lado, el descenso de la concentración de AA, pudiera reducir manifestaciones inflamatorias. La disminución de la serie n-6 se explica al enriquecimiento de la dieta con aceite de pescado (serie n-3), debido a un desplazamiento de los ácidos grasos n-6 que estaban esterificados a fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol, por ácidos grasos n-3. El análisis de la albúmina arrojó como dato interesante, que previo a la administración de aceite de pescado, existían pequeñas cantidades de grasa, que probablemente eran ácidos grasos libres, que eran transportados por la albúmina. Los cambios en la composición de AG en la albúmina son semejantes a los que ocurren en la yema de en los huevos suplementados. Se evidenció un aumento del peso de los huevos después de la suplementación, de aproximadamente 12,62%. (Gráfico 1).

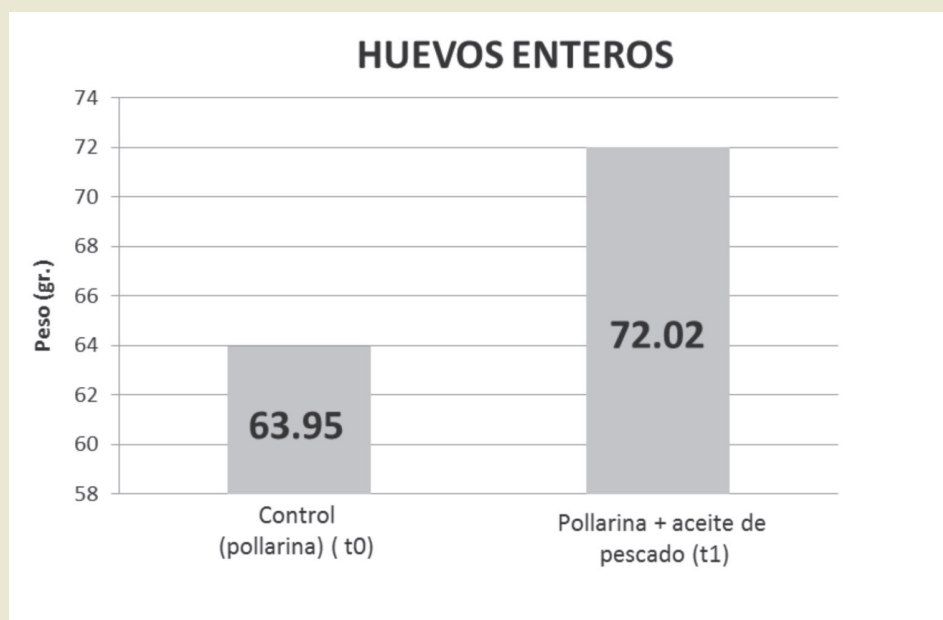


Gráfico 1. Peso de huevos enteros.

Conclusiones

Se demostró en la yema de huevo, la incorporación los ácidos grasos de la serie n-3 provenientes de la dieta de las gallinas ponedoras. El ácido graso que principalmente se incorpora en la yema de huevo es el ácido eicosapentaenoico (EPA), y en segundo lugar el ácido docosahexaenoico (DHA). La incorporación de los AG n-3 conlleva a una disminución importante de los AG de la serie n-6 entre ellos el ácido araquidónico. La cantidad de aceite de pescado en las dosis utilizadas es suficiente para producir cambios importantes a corto plazo, sirviendo de referencia para futuros trabajos donde se pudieran utilizar cantidades menores. Con las cantidades de aceite de pescado y tiempo de administración, no se vieron efectos secundarios en los animales. Hasta donde tenemos conocimiento, en la literatura el enriquecimiento de los alimentos con omega3 se hace a expensas de precursores como el ácido alfa linolénico y no con EPA y/o DHA.

Referencias

- CHAMPE P. C., HARVEY, R., and FERRIER, D (2008). *“Bioquímica”*. Editorial McGraw-Hill; 3ra Edición. D.F., México.
- HARRIS, W.S., VON SCHACHY, C. (2004). *“The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease?”* Prev. Med., 39, 212-220.
- HESKETH, J. E., VASCONCELOS, M. H. AND BERMANO, G. (1998). *“Regulatory signals in Messenger RNA: determinants of nutrient-gene interaction and metabolic compartmentalization”*. B J Nut., 80:307-321.
- LEAF, A., KANG, J. X., XIAO, Y.-F., BILLMAN, G. E. AND VOSKUYL, R. A. (1999). *“The antiarrhythmic and anticonvulsant effects of dietary N-3 fatty acids”*. J Membr Biol., 172,1-11.
- MASSARO, M., SCODITTI, E., CARLUCCIO, M.A. AND DE CATERINA, R. (2008). *“Basic mechanisms behind the effect of n-3 fatty acids on cardiovascular disease”*. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 79:109-115.
- NORDOY, A (1999). *“Dietary fatty acids and coronary heart disease. Lipids”*. 34, S19-S22.
- PHYLACTOS, A., HARBIGE, L. S. AND CRAWFORD, M. A. (1994). *“Essential fatty acids alter the activity of manganese-superoxide dismutase in rat heart”*. Lipids., 29:111-115.

ÁCIDOS GRASOS TRANS (ELÁIDICO Y LINOELÁIDICO) EN MARGARINAS EXPENDIDAS EN CARACAS DESDE EL AÑO 2010 HASTA EL 2015

ORTIZ HOLGER¹, MONTILLA J², ALFONSO-PÉREZ C³, RODRÍGUEZ O⁴

^{1,2}Universidad Central de Venezuela (UCV), Facultad de Medicina. Escuela Enfermería.
ortizholgern@gmail.com

³UCV, Facultad de Medicina, IME, Lab. Investigaciones Cardiovasculares. Cande51@gmail.com

⁴UCV, Esc de Medicina J.M Vargas, Lab. de Lípidos

Resumen

En la última década la industria de grasas comestibles ha desarrollado estrategias para disminuir el contenido de ácidos grasos *trans* (AGt) en los alimentos, porque un incremento de 2% en la ingesta aumenta en 23% la incidencia de enfermedades coronarias y el consumo de altos niveles del ácido linoleláidico (*trans,trans*-C18:2,n-6,n-9) aumenta en tres veces el riesgo cardiovascular. El objetivo del trabajo fue cuantificar la cantidad de AGt en las margarinas expendidas en Caracas en el último quinquenio. Se analizaron los ácidos eláidico (*trans*-C18:1,n-9) y linoleláidico en margarinas. Para el análisis se extrajeron los lípidos, se formaron ésteres metílicos de los AG mediante transesterificación y analizados en un cromatógrafo en fase gas-líquida con columna capilar de 110 m. En el año 2010, las margarinas contenían 6% de AGt con coeficiente de variación de 66% debido al uso de materia prima grasamuy diversa, unas con y otras sin AGt. Desde el año 2011 al 2015 las marcas con la etiqueta “cero-AGt_{trans}” contenían menos de 0,6% de AGt, mientras que las margarinas sin esta etiqueta contenían 8%. El año 2014, una marca contenía 30% de AGt o 2 g AG-t/10 g de margarina, valor elevado respecto a la recomendación de 2% o 0,2 g/ración de 10 g. En el 2015 las margarinas contenían 0,6% de AGt debido al uso de aceites derivados de la palma africana y de soya transesterificada sin AGt. Se recomienda leer la información en las etiquetas porque reportan su contenido bajo o alto en AGt.

Palabras clave: ácidos grasos trans; eláidico; linoleláidico; margarinas; grasas vegetales.

Abstract

In the last decade the industry edible fats has developed strategies to reduce the content of *trans* fatty acids (tFA) in foods, because a 2% increase in intake increases by 23% the incidence of coronary heart disease and consumption of high levels linolelaidic acid (*trans,trans*-C18: 2, n-6,n-9) increases in cardiovascular risk three times. The objective was to quantify the amount of tFA in margarines expended in Caracas in the last five years, linolelaidic and elaidic acid (*trans*-C18:1,n-9) were analyzed. For analysis lipids were extracted, methyl esters of FA were formed by transesterification and analyzed in a gas chromatograph-liquid phase capillary column 110m. In 2010, margarines containing 6% of tFA with coefficient of variation of 66% due to the use of very diverse fat and other raw materials without tFA. From 2011 to 2015 marks the “free-*trans*FA” label containing less

than 0.6 % of *tFA*, while margarines without this label containing 8%. By 2014, a brand containing 30% or 2 g *tFA*/10 g of margarine, high value regarding the recommendation of 2% or 0.2 g / serving of 10 g. In 2015 margarines containing 0.6% *tFA* due to the use of oils derived from palm oil and soy transesterified without *tFA*. It is recommended to read the information on the labels because they report their low or high in *tFA* content.

Keywords: trans fatty acids; elaidic; linolelaidic; margarines; vegetable fats.

Introducción

Altos niveles de ácidos grasos *trans* (AG_t) en alimentos elaborados a base de aceites parcialmente hidrogenados (APH) como las margarinas, galletas y frituras se han asociado a la formación de placas de ateromas (Stachowska *et al.* 2004) y al aumento del riesgo cardiovascular (Ballesteros *et al.* 2012), uno de los efectos directos de los AG_t es el aumento de la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas (Mauger *et al.* 2003) que aumentan el riesgo de las enfermedades cardiovasculares.

La industria de alimentos hidrogena parcialmente los aceites vegetales para obtener grasas con características reológicas apropiadas, en este proceso una cantidad de AG insaturados “*cis*” se transforma a AG_t y al consumirlo se incorporan a la síntesis de los fosfolípidos. En estudios epidemiológicos se encuentra mayor cantidad de AG_t en niños con trastornos neurológicos (Cortés *et al.* 2013), también se han asociado con el riesgo de padecer cáncer de mama, colon y de próstata (Valenzuela A., 2008). Los AG_t son transmitidos de la madre al feto, además se incorporan a las grasas de la leche desde la dieta materna (Mojska *et al.* 2003). Morrison J *et al.* 2008, reportaron que existe una correlación entre la cantidad de AG_t consumidos durante el embarazo y la incidencia de pérdida fetal. El consumo de AG_t también se relaciona con la prevalencia del asma, de larinconjuntivitis alérgica (Stephan K *et al.* 1999) y con la enfermedad de Alzheimer (Phivilay *et al.* 2009). Los efectos negativos sobre la salud humana de los AG_t eláidico C18:1 9t y los isómeros *trans* del ácido linoleico (C18:2 9t,12t; C18:2 9c,12t, y C18:2 9t,12c) de los aceites parcialmente hidrogenados no se extienden al AG C18:111t ó al *cis*-9, *trans*-11 del ácido linoleico conjugado presentes en la carne y leche del ganado vacuno u ovino (Giacopini, 2008).

La margarina fue introducida al mercado mundial a finales de 1960 con un porcentaje de AG_t entre 11% y 28% (Kris-Etherton, 1995). La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, 2005) estableció que las etiquetas nutricionales de todos los alimentos convencionales y suplementos alimenticios deben reportar el contenido de los AG_t. Dinamarca fue el primer país del mundo en exigir a las empresas informar en las etiquetas el contenido de AG_t y limitar el contenido a menos del 2% de las calorías (Leth *et al.* 2005), Canadá implementó restricciones similares del contenido de AG_t. En el año 2006 los países del Mercado Común del Sur (MERCOSUR) propusieron disminuir el consumo de AG_t y recomendaron reportar el contenido de AG_t en las etiquetas de los alimentos. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) integrante de la Organización Mundial de la Salud (OMS) conformó el grupo “Las Américas libres de grasas *trans*” con participación de la mayoría de los países del continente y concluyeron que se deben eliminar los AG_t en los productos industrializados y sustituirlos por AG insaturados “*cis*”, las medidas reglamentarias establecieron un contenido máximo de 2% de AG_t en aceites vegetales y margarinas (OPS/OMS, 2007). Monge *et al.* (2011) reportaron que solo tres de las empresas firmantes en el grupo “Las Américas libres de grasas *trans*” suministraron información detallada y otras tres empresas proporcionaron información acerca de los obstáculos que impidieron cumplir

la meta de una América libre de grasas trans, estos obstáculos fueron la poca disponibilidad de sucedáneos sin AGt, el costo y la aceptación de los consumidores cuando se modifica la materia prima, este mismo año se reportó que las margarinas en Ecuador contenían solo trazas de AGt porque su elaboración es principalmente con fracciones del aceite de la palma africana que no requiere un alto grado de hidrogenación industrial, además todas las marcas tenían la etiqueta “cero grasa *trans*”, mientras que en las margarinas comercializadas en Venezuela el porcentaje de AGt fue de 6,5%, no reportado en la etiqueta (Ortiz *et al.* 2011). Se justifica conocer el contenido de AGt en las margarinas que se consumieron en Venezuela durante los últimos 5 años para estimar la disponibilidad y el consumo actual de los ácidos grasos en la región. Hay poca información disponible del consumo de AGt en Venezuela en los últimos 15 años.

Materiales y métodos

En los mercados de Caracas se adquirieron desde el año 2010 al 2015 margarinas de diferentes marcas comerciales y fueron analizadas antes de la fecha de vencimiento. Cada muestra se homogeneizó, de 0,5 g se extrajeron los lípidos con 10 mL de cloroformo-metanol en proporción 2:1 (v/v) y 10 mL de agua, como antioxidante se utilizó 10 mg de butil-hidroxi-tolueno/100 mL de solvente (Folch *et al.* 1957), 5 mg de los lípidos extraídos se transesterificaron a ésteres metílicos de AG utilizando 5 mL de la mezcla anhídricametanol:tolueno:ácido sulfúrico en proporción 90:10:1 (v:v:v) en reflujo a 80°C por una hora. Los ésteres metílicos de los ácidos grasos se analizaron en un cromatógrafo marca Hewlett- Packard modelo 6890®, con detector de llama, columna capilar de 110 m x 0,25 mm con INOWAXR®, de 0,25 μ m a 200°C. La fase móvil fue el H₂. Para identificar los ésteres metílicos de los ácidos grasos y el factor de corrección en la determinación del porcentaje de los ácidos grasos se utilizaron patrones Supelco®, figura 1, los AGt utilizados como patrones fueron el ácido eláidico C18:1 9t y el linoleláidico C18:2 9t,12t. Todos los resultados, % de los AGt son respecto al total de AG de la muestra y se expresan como media $\pm$ error estándar. Se analizaron 3 muestras de cada marca comercial.

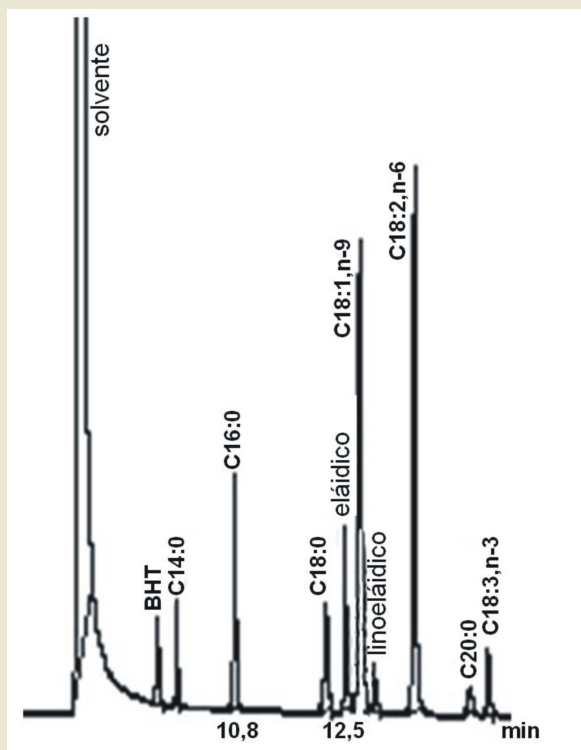


Figura 1. Cromatograma de los ésteres metílicos de los ácidos grasos. Los AGeláidico y linoleláidico se separan del oleico y del linoleico.

Resultados y discusión

En el año 2010 las margarinas contenían 6% de AGt con un coeficiente de variación de 66% debido al uso de diversas fuentes de grasas vegetales como materia prima, algunas posiblemente utilizaban aceites parcialmente hidrogenados con AGt, las 4 marcas analizadas no tenían en la etiqueta la información del contenido de AGt. En el año 2011, 3 marcas comerciales de margarinas del mercado local de Caracas incluían etiquetas con la información “cero AGtrans” y una marca comercial no tenía la información en la etiqueta, su contenido fue 8% de AGt. Desde el año 2011 al 2015 las marcas con la etiqueta “ceroAGtrans” contenían menos de 0,6% de AGt, lo cual indica que las marcas comerciales con la información “cero AGtrans” cumplieron en este quinquenio las recomendaciones del grupo “América libre de grasas trans” de la OPS/OMS que propuso un máximo de 2% de AGt equivalente a aproximadamente 0,2 g AGt por ración de 14 g (OPS/OMS, 2007). En el año 2014, una marca contenía 29 % de AGt respecto al total de los AG, lo que equivalente a 1,8 g de AG-t/10 g de margarina con 60 % de grasa total, una ración normal es entre 10 y 14 g, el valor de los AGten esta marca comercial es elevado respecto a la recomendación del grupo “América libre de grasas trans”, este alto porcentaje coincide con el reportado en su etiqueta (tabla 1) y fue importada de regiones productoras de soja, cuyo aceite es abundante en ácidos grasos insaturados con isomería “cis” linoleico y linolénico (Valenzuela *et al.*, 2011) que le imparte el estado líquido a temperatura ambiente y para su conversión a margarina semisólida se hidrogenan parcialmente con la consecuente formación de los AGt.

Tabla 1. Porcentaje de ácidos grasos *trans* en margarinas.

Año	Etiqueta en la margarina	N de marcas	C18:1t %	C18:2 t %
2010	Sin información	4	6,00 ± 2,00	< 0,1
2011	Sin información “cero AGtrans”	1	8,00 ± 1,00	< 0,1
		3	0,63 ± 0,06	< 0,1
2012	“cero AGtrans”	4	0,53 ± 0,09	< 0,1
2013	“cero AGtrans”	4	0,40 ± 0,04	< 0,1
2014	“cero AGtrans” “2 g AGt/ 10 g”	3	0,60 ± 0,09	< 0,1
		1	9,00 ± 2,00	0,8 ± 0,1
2015	“cero AGtrans”	4	0,60 ± 0,09	< 0,1

Los porcentajes son la media ± error estándar

% (Porcentaje de AGt respecto a la cantidad total de AG)

En el 2015, 4 marcas de margarinas que se expendieron en Caracas contenían 0,6% de AGty posiblemente utilizaron como materia prima, grasas derivadas del aceite de la palma africana o de la soja transesterificada que no contienen AGt, la transesterificación se basa en el uso de aceites con alto grado de saturación en forma natural como el aceite de palma o de aceite de soja con un alto grado de hidrogenación (full hidrogenación) que impide la formación de AGt. Estos aceites se mezclan y transesterifican con aceites vegetales como el de girasol o soja obteniendo grasa semisólida sin AGt (Valenzuela B. 2008). El uso de aceite de palma disminuye la presencia de AGt e incrementa la disponibilidad de antioxidantes (Scorza *et al.* 2007).

Conclusiones

La disponibilidad de margarinas con o sin AGt en Caracas ha dependido principalmente de la materia prima importada para su elaboración. Desde el año 2011 se informa el contenido

de AGt en el etiquetado de las margarinas expendidas en Caracas, la mayoría de las marcas comerciales cumplen con las recomendaciones sobre el contenido de AGt, excepto una marca en el año 2014 que posiblemente utilizó en su elaboración aceite parcialmente hidrogenado con alto porcentaje de AGt. En el estudio de 5 años, las etiquetas de las margarinas han reportado valores de AGt que han sido comprobados en nuestros análisis, por eso es recomendable leer la etiqueta del contenido de AG *trans* en las margarinas para tomar decisiones al momento de adquirirlas y consumirlas.

Referencias

- BALLESTEROS M., VALENZUELA L., ARTALEJO E., ROBLES A., (2012). “Ácidos grasos trans: un análisis del efecto de su consumo en la salud humana, regulación del contenido en alimentos y alternativas para disminuirlos”. *NutrHosp.* 27(1): 54-64.
- CORTÉS E., AGUILAR M., RIZ OM., GIL V., HIDALGO M.,(2013). “Ácidos grasos trans en la nutrición de niños con trastornos neurológicos”. *NutrHosp.* 28(3): 1140-1144.
- FDA (2005). “Food and Drug Administration acts to provide better information to consumers on trans fats”. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/transfat/>. Consultado el 10/07/2010
- FOLCH J., LEES M., SLOANE GH., (1957). “A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue”. *J Biol Chem.* 228: 497-509.
- GIACOPINI M.I., (2008). “Efecto de los ácidos grasos trans sobre las lipoproteínas del plasma”. *AVFT.* 27(1): 19-21.
- KRIS-ETHERTON P.,(1995). “Trans fatty acids and coronary heart disease risk”. *Am J ClinNutr Supplement.* 62(3):657s-658s.
- LETH T., BYSTED A., ERENDALH-MIKKELSEN A., (2005). “The effect of the regulation on trans fatty acid content in Danish food”. Primer Simposium Internacional sobre los ácidos grasos trans y la salud. Dinamarca.
- MAUGER JF., LICHTENSTEIN AH., AUSMAN LM., JALBERT SM., JAUHIAINEN M., EHNHOLM C., LAMARCHE B., (2003). “Effect of different forms of dietary hydrogenated fats on LDL particle size”. *Am J ClinNutr.* 78: 370-375.
- MOJSKA H., SOCHA P., SOCHA J., SOPLINSKA E., JAROSZEWSKA-BALICKA W., SZPONAR L.,(2003). “Trans fatty acids in human milk in Poland and their association with breastfee-ding mothers’ diets”. *Actapediatr.* 92: 1381-1387.
- MONGE R., COLÓN U., JACOBY E., MOZAFFARIAN D., (2011). “Voluntary reduction of trans-fatty acids in Latin America and the Caribbean: current situation”. *Rev PanamSaludPública.* 29(2): 126-9.
- MORRISON J., GLUECK C.J., WANG P., (2008). “Dietary Trans Fatty Acid Intake is Associated with Increased Fetal Loss”. *Fer& Ster.* 90: 385-390.
- OPS/OMS, (2007). “Grupo de trabajo. Las Américas libres de grasas trans. Conclusiones y recomendaciones” 26-27 abril 2007; Washington DC: USA.

- ORTIZ H., MONTILLA J., ALFONSO-PÉREZ C., RODRÍGUEZ O., (2011). “Contenido de ácidos grasos “trans” Eláidico y Linoleláidico en alimentos consumidos en Caracas y Guayaquil”. *Diabetes Internacional*. 3(4): 98-102
- PHIVILAY A., JULIEN C., TREMBLAY C., BERTHIAUME L., JULIEN P., GIGUÈRE Y., CALON F.,(2009). “High dietary consumption of trans fatty acids decreases brain docosahexaenoic acid but does not alter amyloid- β and tau pathologies in the 3xTg-AD Model of Alzheimer’s disease”. *Neuroscience*.159: 296–307.
- STACHOWSKA E., DOLEGOWSKA B., CHLUBEK D., WESOŁOWSKA T., CIECHANOWSKI K., GUTOWSKI P., SZUMIŁOWICZ H., TUROWSKI R., (2004). “Dietary trans fatty acids and composition of human atheromatous plaques”. *Eur J Nutr*. 43(5): 313-318.
- STEPHAN K., MUTIUS E., HIISNG A., INNES M.,(1999). “Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe”. *The Lancet*. 353: 2040-1.
- SCORZA T., ORTIZ H., RODRIGUEZ S.O., ALFONSO-PEREZ C., (2007). “Efecto del consumo de aceite crudo de palma o maíz sobre la oxidación in vitro de la HDL plasmática de conejos”. *ArchVenezFarmacol y Therapeutic*. 26(2):115-119.
- VALENZUELA A., (2008). “Ácidos grasos con isomería trans I. Su origen y los efectos en la salud humana”. *Rev ChilNutr*. 35(3): 162-171.
- VALENZUELA B., (2008). “Ácidos grasos con isomeriatrans II. Situación de consumo en latinoamerica y alternativas para su sustitución”. *RevChilNutr* 35(3): 172-180.
- VALENZUELA A., DELPLANQUE B., TAVELLA M., (2011). “Stearic acid: a possible substitute for trans fatty acids from industrial origin”. *Grasas y Aceites* 62(2): 131-138.

ROL DE LA 3 α ,5 α -TETRAHIDROPROGESTERONA (ALOPREGNANOLONA) EN EL CONTROL DE LA NEUROGÉNESIS DURANTE EL DESARROLLO Y EN EL CEREBRO ADULTO

ROLE OF 3 α ,5 α -TETRAHYDROPROGESTERONE (ALLOPREGNANOLONE) IN NEUROGENESIS DURING DEVELOPMENT AND IN THE ADULT BRAIN

NATHALIE GAGO¹, KATHERINE ALCALÁ¹, MARIANNY PERNÍA¹, GAZZEN EZZI¹, YVETTE AKWA², MICHAEL SCHUMACHER², ELIZABETH CARDILLO¹, HILDA GUERRERO¹, DAÏSSY MARCANO¹

¹Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. gagonat@gmail.com

²Institut National de la Santé et la Recherche Médical. France.

michael.schumacher@inserm.fr.

Resumen

El estudio de los factores que regulan la neurogénesis durante el desarrollo del sistema nervioso y en el adulto es indispensable para el desarrollo exitoso de estrategias terapéuticas. Entre estos factores se encuentran el GABA y el neuroesteroide, 3 α ,5 α -tetrahidroprogesterona (3 α ,5 α -THP o alopregnanolona), un potente modulador positivo del receptor GABAA. Demostramos que progenitores neurales PSA-NCAM+ aislados de cerebro de rata recién nacida eran capaces de sintetizar *in vitro* tanto GABA como 3 α ,5 α -THP, los cuales estimulaban de manera autocrina o paracrina la proliferación de estas células vía receptor GABAA. Por otra parte, establecimos la distribución de la enzima responsable de la síntesis de la 3 α ,5 α -THP, en el cerebro de rata durante el desarrollo embrionario y postnatal y en el cerebro adulto. La expresión de la enzima es significativa en las zonas neurogénicas, desde las etapas embrionarias hasta las postnatales, y aunque disminuye durante el desarrollo, persiste en los nichos neurogénicos del adulto. Los resultados sugieren que la 3 α ,5 α -THP pudiese participar en el control de la neurogénesis *in vivo*. Finalmente, estudiamos *in vivo*, el efecto de la 3 α ,5 α -THP sobre la proliferación de los progenitores neurales (PN) de un nicho neurogénico del adulto; la zona subventricular y la corriente migratoria rostral. Los resultados revelaron un efecto dual de la 3 α ,5 α -THP sobre la proliferación de estos PN; inhibitorio a bajas concentraciones y estimulatorio, a altas concentraciones vía receptores GABAA. El conjunto de estos resultados apoya el posible rol de la 3 α ,5 α -THP en el control de la neurogénesis durante el desarrollo y en el cerebro adulto.

Palabras clave: neurogénesis; progenitor neural; 3 α ,5 α -tetrahidroprogesterona; alopregnenolona; GABA.

Abstract

The study of factors that regulate neurogenesis during nervous system development and in the adulthood is essential for the successful development of therapeutic strategies. Among these factors are GABA and the neurosteroid 3 α ,5 α -tetrahydroprogesterone (3 α ,5 α -THP or allopregnanolone), a potent positive modulator of GABA_A receptor. We demonstrated that neural progenitors PSA-NCAM⁺ isolated from newborn rat brain were able to synthesize *in*

vitro, GABA and 3 α ,5 α -THP, which both stimulated, in an autocrine or paracrine manner, the proliferation of these cells acting through GABA_A receptor. Furthermore, we established the distribution of the enzyme responsible for the synthesis of 3 α ,5 α -THP in the rat brain during embryonic and postnatal development and in the adult brain. The enzyme expression is significant in neurogenic zones, from embryonic to postnatal stages and even if it decreases during development, it persists in adult neurogenic niches. These results suggest that 3 α ,5 α -THP could participate in the control of neurogenesis *in vivo*. Finally, we studied *in vivo*, the effect of 3 α ,5 α -THP on the proliferation of neural progenitors (NP) belonging to an adult neurogenic niche; the subventricular zone and rostral migratory stream. The results revealed a dual effect of 3 α ,5 α -THP on NP proliferation; inhibitory at low concentrations and stimulatory, at high concentrations, through GABA_A receptors. All these results support the possible role of 3 α ,5 α -THP in the control of neurogenesis during development and in the adult brain.

Keywords: neurogenesis; neural progenitor; 3 α ,5 α -tetrahydroprogesterone; allopregnanolone; GABA.

Introducción

Por mucho tiempo se pensó, que una vez culminado el desarrollo del sistema nervioso, las células madre neurales (CMN) y los progenitores neurales (PN) desaparecían por completo. Sin embargo, actualmente se sabe que estas células persisten en nichos neurogénicos en el tejido adulto, sirviendo como fuente de nuevas células nerviosas durante toda la vida, y pudiendo incluso participar en procesos regenerativos. Los nichos neurogénicos más estudiados son la zona subventricular (ZSV) de los ventrículos laterales y en la zona subgranular del giro dentado del hipocampo. Con respecto a la ZSV, ésta es considerada el área con la mayor reserva de CMN y de PN, así como una de las zonas neurogénicas de mayor actividad en el cerebro adulto (revisado por Galli *y col.*, 2003; revisado por Bordey, 2006). A partir de la ZSV se generan neuroblastos que migran siguiendo la corriente migratoria rostral (CMR), hasta llegar a los bulbos olfatorios en donde se diferencian en interneuronas (Doetsch y Alvarez-Buylla, 1996). El estudio en profundidad de la biología de las CMN y de los PN, y en particular de los factores que regulan la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia de estas células, es indispensable para el desarrollo exitoso de estrategias terapéuticas.

En la regulación de la neurogénesis intervienen diversos factores que actúan durante el desarrollo y que persisten en los nichos neurogénicos en la etapa adulta. Además de los factores de crecimiento y factores morfogénicos, otras moléculas están cobrando interés, este es el caso de neurotransmisores, en particular del ácido γ -aminobutírico (GABA) y de los neuroesteroides, como la 3 α ,5 α -tetrahidroprogesterona (3 α ,5 α -THP o allopregnanolona) un metabolito neuroactivo de la progesterona que actúa como un potente modulador del receptor GABA_A.

El GABA como modulador de la neurogénesis

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC) adulto actuando vía receptores ionotrópicos (receptores GABA_A y GABA_C) y vía receptores metabotrópicos (receptores GABA_B). El receptor GABA_A es el que está más ampliamente distribuido en el SNC. Está formado por 5 subunidades pero éstas presentan una gran diversidad, lo cual permite la conformación de diversos receptores GABA_A con propiedades farmacológicas diferentes. La interacción del GABA con sus receptores GABA_A produce

la apertura de un canal de Cl⁻, generando la entrada de este ion a la célula y por lo tanto un potencial postsináptico inhibitorio (revisado por Ben-Ari *y col.*, 2007). Durante el desarrollo, el GABA ejerce efectos excitatorios y no participa en la neurotransmisión, sino que ejerce efectos morfogénicos, por vía de modular la proliferación, migración y diferenciación de los PN (revisado por Bordey, 2006). Durante el desarrollo, la unión del GABA a los receptores GABA_A produce la despolarización de los PN. Esto se debe a que en estas células inmaduras, la concentración intracelular de Cl⁻ es más elevada que en el adulto, por lo que, cuando el GABA se une a sus receptores GABA_A se produce una salida de Cl⁻ y la consecuente despolarización de la célula (revisado por Ben-Ari *y col.*, 2007; Ganguly *y col.*, 2001). Posteriormente, se produce la apertura de canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje y la entrada de Ca²⁺ al interior celular (revisado por Ben-Ari *y col.*, 2007), lo que activa una serie de respuestas intracelulares que explican los efectos morfogénicos del GABA durante el desarrollo.

Por ejemplo, en PN neonatales que expresan la forma polisialilada de la molécula de adhesión celular neural (PSA-NCAM), describimos la expresión de distintas subunidades del receptor GABA_A en progenitores PSA-NCAM⁺ purificados, y demostramos que el GABA incrementaba la proliferación de estas células de manera dosis-dependiente y de forma específica vía receptores GABA_A (Gago *y col.*, 2004).

En los nichos neurogénicos del cerebro postnatal se han reportado efectos similares a los observados durante el desarrollo. En efecto, se ha descrito que los PN de la ZSV y de la CMR, producen GABA, expresan receptores GABA_A, y pueden ser despolarizados por efecto del GABA (Wang *y col.*, 2003). Por otra parte, se ha visto que estas señales gabaérgicas disminuyen la velocidad de migración de los neuroblastos en la ZSV y la CMR, y que disminuyen la proliferación de neuroblastos y astrocitos localmente (revisado por Bordey, 2006). Actualmente, se considera que el GABA actúa como un factor morfogénico importante durante el desarrollo del SNC y que esta señal está conservada en el adulto en los nichos neurogénicos, en donde, mediante mecanismos autocrinos y/o paracrinos, modula una serie de aspectos de la biología de las CMN y de los PN tales como la proliferación, la migración y la diferenciación celular.

La 3 α ,5 α -tetrahidroprogesterona como modulador de la neurogénesis *in vitro*

El efecto excitatorio del GABA está ampliamente mediado por los receptores GABA_A los cuales son el blanco de un cierto número de drogas psicoactivas, como las benzodiazepinas, los barbitúricos, el alcohol, así como de los neuroesteroides (revisado por Sieghart, 1995; Lambert *y col.*, 2003).

Los neuroesteroides son esteroides sintetizados de novo en el sistema nervioso a partir del colesterol o a partir de esteroides circulantes, capaces de ejercer efectos autocrinos y/o paracrinos (Schumacher *y col.*, 2000). La biosíntesis de los neuroesteroides se inicia con la formación de pregnenolona a partir de colesterol por acción del citocromo P450_{scc}. Luego, la pregnenolona es convertida a progesterona (PROG) por la enzima 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa/ Δ 5- Δ 4isomerasa (3 β -HSD). La PROG es luego reducida por la 5 α -reductasa, en 5 α -dihidroprogesterona (5 α -DHP). A partir de ésta se forma la 3 α ,5 α -tetrahidroprogesterona (3 α ,5 α -THP) ó alopregnanolona y el isómero 3 β (3 β ,5 α -THP), gracias a la acción de la 3 α -hidroxiesteroide oxidoreductasa (3 α -HSOR) y de la 3 β -hidroxiesteroide oxidoreductasa (3 β -HSOR), respectivamente (Gagoycol., 2001; Schumacher *y col.*, 2000) (Fig. 1).

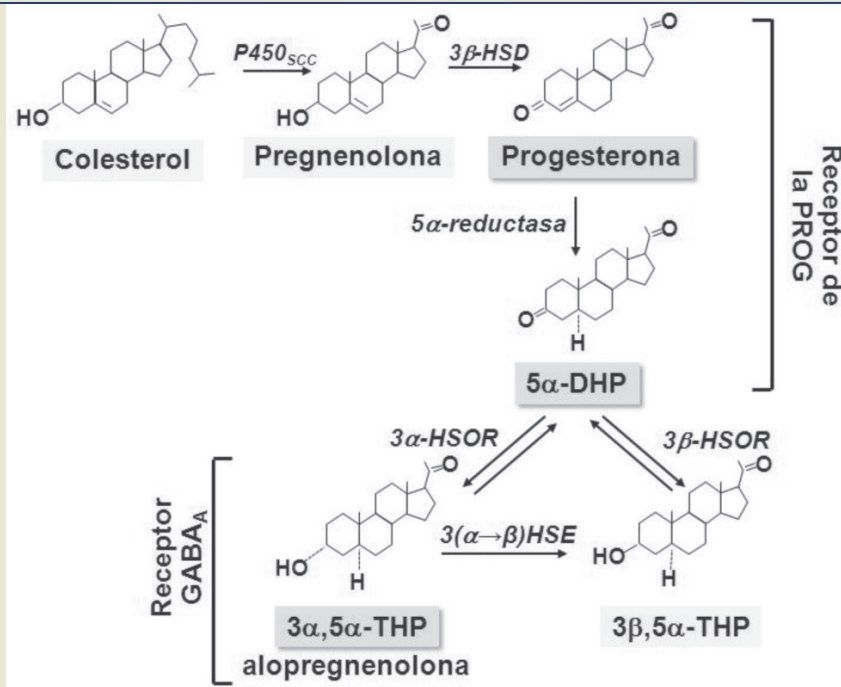


Figura 1. Esquema de la biosíntesis de los neuroesteroides. La PROG y la 5 α -DHP activan la transcripción genética actuando vía los receptores intracelulares de la PROG, y la 3 α ,5 α -THP ejerce sus efectos biológicos potenciando el receptor GABA_A.

Los neuroesteroides ejercen sus efectos a través de mecanismos de acción genómicos y no genómicos (Schumacher *y col.*, 2000; revisado por Compagnone y Mellon, 2000). En los mecanismos genómicos, los neuroesteroides actúan regulando la transcripción de genes sensibles a hormonas. En los mecanismos nongenómicos, los neuroesteroides pueden actuar a través de receptores específicos de membrana o actuar a través de receptores para neurotransmisores en la membrana plasmática. Este es el caso de la 3 α ,5 α -THP, la cual actúa como un modulador alostérico positivo de los receptores GABA_A (revisado por Brinton *y col.*, 2008). Debido a esto, la 3 α ,5 α -THP es capaz de disminuir la excitabilidad neuronal y degenerar una serie de efectos fisiológicos y farmacológicos, tales como efectos anticonvulsivantes, analgésicos, anestésicos, ansiolíticos y efectos sobre el estrés, el sueño, la depresión y la memoria (Schumacher *y col.*, 2000).

Por otro lado, también se le han atribuido a los neuroesteroides efectos tróficos y regenerativos sobre el sistema nervioso (Schumacher *y col.*, 2000). Dentro de los efectos neurotróficos destacan los que ejercen la PROG y sus metabolitos 5 α -reducidos sobre la síntesis de mielina en el sistema nervioso. Por ejemplo, en el sistema nervioso periférico, se ha demostrado que la PROG, la 5 α -DHP y la 3 α ,5 α -THP, estimulan la producción de mielina por parte de las células de Schwann, mediante la activación de los genes que codifican para varias de las proteínas de la mielina (Koenig *y col.*, 1995; Melcangi *y col.*, 1999).

En el SNC, pudimos demostrar que PN PSA-NCAM⁺ aislados de cerebro de rata recién nacida eran capaces de sintetizar *in vitro* varios esteroides biológicamente activos, como la PROG y la 3 α ,5 α -THP (Gago *y col.* 2001). Adicionalmente, observamos que la actividad de la enzima 3 α -HSOR encargada de la síntesis de la 3 α ,5 α -THP, era particularmente elevada en estos progenitores con respecto a la registrada en otras células nerviosas como los progenitores de oligodendrocitos, los oligodendrocitos diferenciados (Gago *y col.* 2001) y las neuronas (Gago, 1998). Posteriormente, demostramos que los progenitores PSA-NCAM⁺ también eran capaces de sintetizar GABA, y observamos que tanto el GABA como 3 α ,5 α -THP,

estimulaban de manera autocrina y/o paracrina la proliferación de estos PN actuando vía receptores GABA_A. (Gago y col., 2004) (Fig. 2). Estos resultados fueron posteriormente confirmados por Wang y colaboradores en 2005.

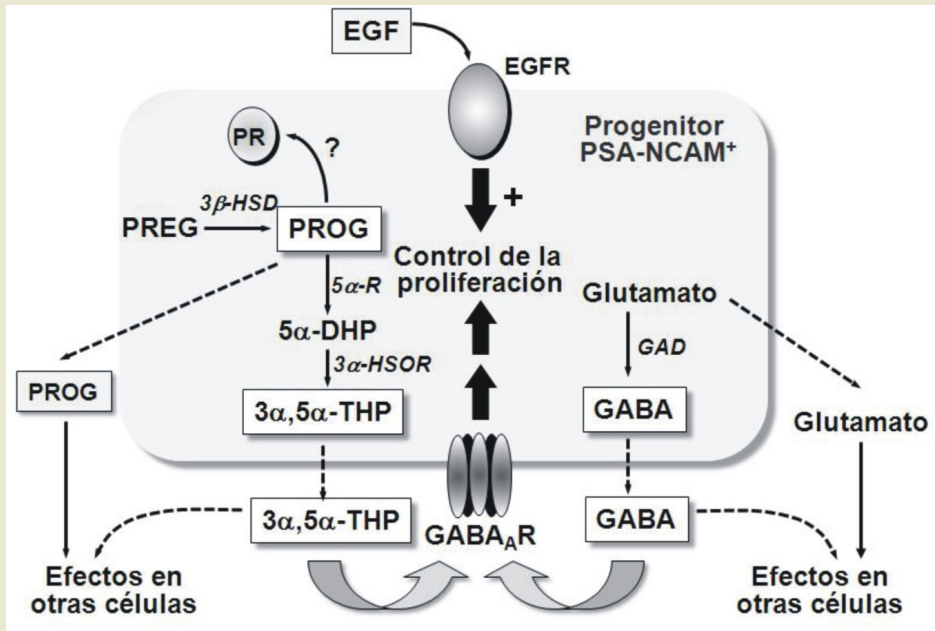


Figura 2. Resumen de los distintos factores que regulan la proliferación de los progenitores PSA-NCAM⁺ *in vitro*. En esta regulación participan factores de crecimiento, amino ácidos y neuroesteroides. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) ejerce un potente efecto mitogénico (Gago y col., 2003). Por otra parte, los progenitores PSA-NCAM⁺ expresan varias de las subunidades del receptor GABA_A, y sintetizan GABA el cual ejerce una estimulación tónica sobre la proliferación. Estos progenitores también sintetizan 3 α ,5 α -THP (Gago y col., 2001), que a concentraciones del orden del nanomolar aumenta la proliferación celular a través del receptor GABA_A, probablemente potenciando la respuesta del GABA. De esta manera, el GABA y la 3 α ,5 α -THP pueden modular, *in vitro*, la proliferación de estos progenitores actuando vía receptores GABA_A. (Modificado de Gago y col., 2004).

La 3 α ,5 α -tetrahidroprogesterona como modulador de la neurogénesis *in vivo*

Debido a que la mayoría de los resultados que apoyan un papel de la neuroesteroides y en particular de la 3 α ,5 α -THP como posible modulador de la neurogénesis han sido obtenidos *in vitro* a partir de cultivos celulares hemos desarrollado más recientemente proyectos cuyo objetivo central es el de establecer el efecto de la 3 α ,5 α -THP sobre la biología de las CMN y de los PN en condiciones *in vivo*.

Como primera aproximación, decidimos establecer, la distribución de la enzima 3 α -HSOR responsable de la síntesis de la 3 α ,5 α -THP en el cerebro de rata durante el desarrollo embrionario y postnatal. Esto fue realizado por inmunofluorescencia utilizando primero un anticuerpo policlonal anti-3 α -HSOR no comercial desarrollado en conejo contra la enzima purificada de hígado de rata (Penning y col., 1984) y luego un anticuerpo policlonal desarrollado contra un péptidosintético de la enzima. Este anticuerpo fue realizado en colaboración con los doctores Yelitza Campos y Walter Mosca del laboratorio de Fisiopatología del Instituto de Biomedicina, Escuela de Medicina J. M. Vargas.

Observamos que, en general la 3 α -HSOR se expresa ampliamente durante el desarrollo siguiendo un patrón espacio-temporal definido (Alcalá, 2009). La expresión de la 3 α -HSOR es considerable en las zonas neurogénicas, desde las etapas embrionarias hasta las etapas postnatales, siendo más alta al comienzo del desarrollo embrionario y durante el período comprendido entre los días postnatales 7 y 12 (P7 y P12). Durante el desarrollo, la 3 α -HSOR también se expresa en zonas no neurogénicas clásicas, como en la corteza y en el cerebelo. Adicionalmente, cabe destacar dos resultados particularmente interesantes que obtuvimos a partir de estos trabajos, primero, la alta expresión de la 3 α -HSOR en las células endoteliales siguiendo también un patrón espacio-temporal definido y segundo, la alta expresión de la enzima que denominamos la extensión caudal de la zona subventricular (ECZSV) (Alcalá, 2009; Pernía, 2012).

La ECZSV es un nicho neurogénico aún poco estudiado el cual reviste los ventrículos laterales, se sitúa entre el hipocampo y el cuerpo calloso, y en su parte anterior, forma un continuo con la ZSV, debido a esto lo hemos denominado extensión caudal de la ZSV. En términos generales, los resultados obtenidos muestran que existen importantes cambios estructurales durante el desarrollo postnatal y que constituye una fuente importante de células gliales (Pernía, 2012). En efecto, observamos durante el desarrollo postnatal, una muy alta densidad de células 3 α -HSOR⁺ que forman cadenas radiales que penetran en el cuerpo calloso. La expresión de la 3 α -HSOR en la ECZSV incrementa en los primeros días postnatales, alcanza un máximo en P12, y posteriormente disminuye. Las cadenas radiales desaparecen en P21, quedando sólo células 3 α -HSOR⁺ aisladas, dispersas en la sustancia blanca. La expresión de la 3 α -HSOR en la ECZSV y en las cadenas radiales que se derivan de ésta, sugiere que la 3 α , 5 α -THP puede modular, *in vivo*, ciertos aspectos asociados a la función de este nicho neurogénico, como la producción de células gliales (oligodendrocitos y astrocitos) durante el desarrollo postnatal, la migración de las mismas al cuerpo calloso y la corteza y el proceso de mielinización (Pernía, 2012).

De igual forma establecimos la distribución de la 3 α -HSOR en el cerebro de rata adulta (Gagoycol., 2007). Los resultados obtenidos muestran que la 3 α -HSOR se expresa ampliamente en todo el cerebro, lo cual concuerda con el efecto modulador de la 3 α , 5 α -THP sobre los receptores GABA_A descrito en los individuos adultos. Por otra parte, también observamos que la 3 α -HSOR se expresa en zonas neurogénicas como la ZSV, la CMR y la zona subgranular del giro dentado del hipocampo (Fig. 3).

De igual forma, también observamos la expresión de la 3 α -HSOR en estructuras dotadas de una alta plasticidad como lo son los bulbos olfatorios, los bulbos olfatorios accesorios, el hipocampo y la fimbria del hipocampo, lo que sugiere que la 3 α , 5 α -THP puede contribuir a la remodelación de circuitos neuronales. En conjunto estos resultados aportan evidencias anatómicas de que la 3 α , 5 α -THP puede participar en el control de la biología de los PN que residen en los nichos neurogénicos del cerebro adulto.

Como segunda aproximación para establecer el posible efecto de la 3 α , 5 α -THP sobre la biología de las CMN y de los PN en condiciones *in vivo*, desarrollamos otro proyecto cuyo objetivo fue el de establecer el efecto de la 3 α , 5 α -THP sobre la proliferación de los PN de la ZSV y de la CMR en el cerebro de rata adulta, en condiciones *in vivo*. Para ello, trabajamos con ratas macho adultas y la proliferación celular fue evaluada mediante inmunohistoquímica cuantificando la expresión del antígeno nuclear celular de proliferación (PCNA). Lo primero que investigamos fue el efecto de la 3 α , 5 α -THP endógena mediante la inhibición de su bio

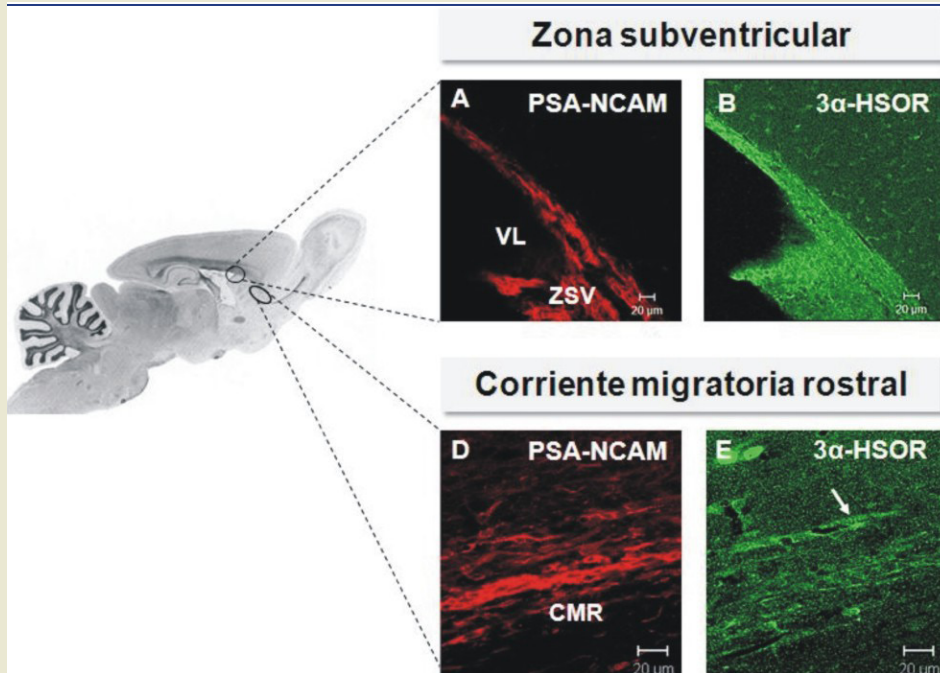


Figura 3. Distribución de la enzima 3 α -HSOR en el cerebro de la rata adulta. Inmunofluorescencia para la 3 α -HSOR (Alexa 488) y PSA-NCAM (rodamina) en cortes sagitales de cerebro de rata macho adulto, a nivel de la ZSV (A, B) y de CMR (D, E). De manera general, se puede observar que la ZSV, adyacente al ventrículo lateral (VL) así como la CMR, ambas caracterizadas por la expresión de PSA-NCAM, expresan también la 3 α -HSOR. (Modificado de Gago y col., 2007).

síntesis administrando finasterida, un inhibidor de la 5 α -reductasa. Los resultados revelaron que los metabolitos 5 α -reducidos, dentro de los cuales se encuentra la 3 α ,5 α -THP, inhiben la proliferación de los PN tanto en la ZSV como en la CMR (Gazzen, 2015). Posteriormente, se evaluó el efecto de la administración exógena de 3 α ,5 α -THP por vía intracerebroventricular a nivel de los ventrículos laterales, encontrándose que el neuroesteroide ejerce un efecto estimulador sobre la proliferación de los PN, el cual pudo ser abolido mediante la administración de picrotoxina (un antagonista del receptor GABA_A) (Gazzen, 2015). Estos resultados muestran un efecto dual de la 3 α ,5 α -THP sobre la proliferación de los PN de la ZSV y de la CMR; inhibitorio a bajas concentraciones y estimulador a altas concentraciones, vía receptores GABA_A. Los efectos duales o bi-fásicos de los neuroesteroides han sido ampliamente descritos en la literatura (revisado por Whang, 2011).

Conclusiones

El conjunto de todos estos resultados apoya la hipótesis sobre el posible rol de la 3 α ,5 α -THP en el control de la neurogénesis. En efecto, el estudio de la distribución de la 3 α -HSOR en el cerebro de rata durante las etapas embrionarias y postnatales, proporcionó evidencias anatómicas significativas en cuanto a la posible función de la 3 α ,5 α -THP como modulador de los procesos de neurogénesis y de mielinización. La persistencia de la expresión de esta enzima en los nichos neurogénicos del adulto sugiere que esta señal se conserva en estas zonas como un factor morfogénico, lo cual pudimos en efecto demostrar en la ZSV y en la CMR, en donde la 3 α ,5 α -THP actúa como un factor regulador de la proliferación celular de los PN. Estos resultados aumentan nuestro conocimiento sobre la neurogénesis y los factores capaces de modularla y potencialmente pudiesen contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar la regeneración del SNC.

Abreviaturas

3 α ,5 α -THP: 3 α ,5 α -tetrahidroprogesterona o alopregnanolona. 3 α -HSOR: 3 α -hidroxie steroideoxidoreductasa. 3 β -HSD:3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa/ Δ 5- Δ 4 isomerasa. 3 β -HSOR: 3 β -hidroxiesteroideoxidoreductasa. 3($\alpha \rightarrow \beta$)HSE: 3($\alpha \rightarrow \beta$) hidroxiesteroi-deepimerasa. 5 α -DHP: 5 α -dihidroprogesterona. 5 α -R: 5 α -reductasa. CMN: célula madre neural. CMR: corriente migratoria rostral. ECZSV: extensión caudal de la zona subventricular. EGF: factor de crecimiento epidérmico. EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico. GABA: ácido γ -aminobutírico. GABA_AR: receptor GABA_A. GAD: glutamato descarboxilasa. P450scc: citocromo P450scc.PCNA: antígeno nuclear celular de proliferación.PN: progenitor neural. PR: receptor de la progesterona. PREG: pregnenolona. PROG: progesterona. PSA-NCAM: forma polisialilada de la molécula de adhesión celular neural. SNC: sistema nervioso central. ZSV: zona subventricular de los ventrículos laterales.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela (PI 09-11-5236-2007; PG 09-00-6794-2007) y el Programa Ecos-Nord (N° 20238).

Referencias

- ALCALÁ K. (2009). *Distribución de la 3 α -hidroxiesteroideoxidoreductasa en el cerebro de rata durante el desarrollo embrionario y postnatal: un posible rol para los neuroesteroides en el control de la biología de los progenitores neurales*. Tesis de Licenciatura en Biología. Tutora: Nathalie Gago. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.
- BEN-ARI Y., GAIARSA J., TYZIO R., KHAZIPOV R. (2007). *GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations*. *Physiol Rev.* 87: 1215-1284.
- BORDEY A. (2006). *Adult neurogenesis. Basic concepts of signaling*. *Cell Cycle.* 5: 722-728.
- BRINTON R.D., THOMPSON R.F., FOY M.R., BAUDRY M., WANG J., FINCH C.E., MORGAN T.E., PIKE C.J., MACK W.J., STANCZYK F.Z., NILSEN J. (2008). *Progesterone receptors: form and function in brain*. *Front. Neuroendocrinol.* 29: 313-339.
- COMPAGNONE N., MELLON S. (2000). *Neurosteroids: bioynthesis and function of these novel neuromodulators*. *Neuroendocrinol.* 21: 1-56.
- DOETSCH F., ALVAREZ-BUYLLA A. (1996). *Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 14895–14900.
- EZZI G., AKWAY., SCHUMACHER M., GAGO N.(2015). *Efecto bifásico del neuroesteroide 3 α ,5 α -tetrahidroprogesterona sobre la proliferación de los progenitores neurales de la zona subventricular y de la corriente migratoria rostral en el cerebro de la rata*. LXV Convención anual de AsoVAC, Caracas, Venezuela.
- GAGO N., AKWA Y., SANANÈS N., GUENNOUN R., BAULIEU E.E., EL-ETR M., SCHUMACHER M. (2001). *Progesterone and the oligodendroglial lineage: Stage-*

dependent biosynthesis and metabolism. Glia. 36: 295-308.

GAGO N., EL-ETR M., SANANÉS N., CADEPOND F., SAMUEL D., AVELLANA-ADALID V., BARON-VAN EVERCOOREN A., SCHUMACHER M. (2004). *3 α ,5 α -Tetrahydroprogesterone (Allopregnanolone) and γ -Aminobutyric Acid: Auto-crine/Paracrine Interactions in the control of neonatal PSA-NCAM⁺ progenitor proliferation*. J. Neurosci. Res. 78: 770-783.

GAGO N., MENSAH-NYAGAN A.G., GUERRERO H., CARDILLO E., MARCANO D., SCHUMACHER M. (2007). *Expression of the neurosteroid 3 α ,5 α -tetrahydroprogesterone in neurogenic zones of the adult rat brain*. VIII European Glial Cells Meeting. Londres, Inglaterra.

GAGO N., AVELLANA-ADALID V., BARON-VAN EVERCOOREN A., SCHUMACHER M. (2003). *Control of cell survival and proliferation of postnatal PSA-NCAM⁺ progenitors*. Mol. Cell. Neurosci. 22: 162-178.

GAGO N. (1998). *Metabolismo de la Progesterona por los oligodendrocitos diferenciados*. Trabajo de ascenso para optar a la categoría de Profesor Asistente. Escuela de Medicina J. M. Vargas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Venezuela

GALLI R., GRITTI A., BONFANTI L., VESCOVI A.L. (2003). *Neural stem cells: an overview*. Circ. Res. 92: 598-608

GANGULY K., SCHNIDER A.F., WONG S.T., POO M. (2001). *GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABAergic responses from excitation to inhibition*. Cell. 105: 521-532. .

KOENIG H.L., SCHUMACHER M., FERZAZ B., DO THI A.N., RESSOUCHES A., GUENNOUN R., JUNG-TESTAS I., ROBEL P., AKWA Y., BAULIEU E.-E. (1995). *Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells*. Science. 268: 1500-1503.

LAMBERT J. J., BELELLID., PEDEND. R., VARDYA. W., PETERS J. A. (2003). *Neurosteroid modulation of GABAA receptors*. Prog. Neurobiol. 71: 67-80.

MELCANGI R. C., MARNAGHI V., CAVARRETTA I., ZUCCHI I., BOVOLIN P., D'URSO D., MARTINI L. (1999). *Progesterone derivatives are able to influence peripheral myelin protein 22 and P0 gene expression: possible mechanism of action*. J. Neurosci. Res. 56: 349-357.

PENNING T. M., MUKHARJI I., BARROWS S., TALALAY P. (1984). *Purification and properties of a 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase of rat liver cytosol and its inhibition by anti-inflammatory drugs*. Biochem J. 222: 601-611.

PERNIA M. (2012). *Estudio del desarrollo postnatal de la extensión caudal de la zona subventricular del cerebro de rata: un posible rol para los neuroesteroides*. Tesis de Licenciatura en Biología. Tutora: Nathalie Gago. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

SCHUMACHER M., AKWA Y., GUENNOUN R., ROBERT F., LABOMBARDA F., DERSARNAUD F., ROBEL P., DE NICOLA A., BAULIEU E. E. (2000). *Steroid synthesis and metabolism in the nervous system: Trophic and protective effects*. J. Neurocytol. 29: 307-326.

SIEGHART W. (1995). *Structure and pharmacology of GABAA receptor subtypes*. Pharmacol. Rev. 47: 181-234.

WANG J. M., JOHNSTON P. B., BALL B. G., BRINTON R. B. (2005). *The neurosteroid allopregnanolone promotes proliferation of rodent and human neural progenitor cells and regulates cell-cycle gene and protein expression*. J. Neurosci. 25: 4706-4718.

WANG D., KRUEGER D. D., BORDEY A. (2003). *GABA depolarizes neuronal progenitors of the postnatal subventricular zone via GABAA receptor activation*. J. Physiol. 550: 785-800.

WANG M. (2011). *Neurosteroids and GABA-A receptor function*. Front. Endocrinol. 2: 1-23

EL EFECTO DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF- α) Y LA INTERLEUCINA 6 SOBRE LA PROLIFERACIÓN DE OSTEÓBLASTOS DE RATA SPRAGUE-DAWLEY

THE EFFECT OF THE TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF- α) AND INTERLEUKIN 6 ON THE PROLIFERATION OF OSTEOSTOM FROM SPRAGUE-DAWLEY RATS

ALFONZO-GONZÁLEZ M¹, PLACERES-URAY FA¹, ALFONZO MJ¹, BECEMBERG IL¹.

¹Facultad de Medicina, Sección de Biomembranas, Instituto de Medicina Experimental (IME), Universidad Central de Venezuela, Sabana Grande, Caracas, Venezuela.

Correo: marceloalfonzo@hotmail.com

Resumen

La osteólisis peri-implante es un problema post-cirugías traumatológicas causando un proceso inflamatorio crónico que conduce a la pérdida de la prótesis. En este proceso inflamatorio crónico se han identificado varios mediadores como lo son el TNF- α y la IL-6. Además, el TNF- α y la IL-6 estimulan el reclutamiento y activación de los macrófagos responsables de la resorción ósea, conduciendo al aflojamiento de la prótesis. El efecto del TNF- α y la IL-6 fueron evaluados sobre cultivos de osteoblastos aislados de calvarias de ratas neonatales Sprague-Dawley. La viabilidad celular se evaluó con la tinción de azul de tripano, así como la proliferación celular mediante el método MTS-PMS. Para la identificación específica de los osteoblastos se utilizó la fosfatasa alcalina. Adicionalmente se procedió a la evaluación cualitativa del proceso de osificación, mediante técnica de tinción con rojo de alizarina y la evaluación cuantitativa del proceso de osificación, utilizando la técnica de la determinación de hidroxipatita. El TNF- α y la IL-6 fueron capaces de producir una inhibición en la actividad de la fosfatasa alcalina y de la proliferación celular, produciendo una disminución en el proceso de osificación y mineralización de los osteoblastos. En la presencia del TNF- α se observó un efecto bifásico novedoso, a bajas concentraciones produce una estimulación de la fosfatasa alcalina y la proliferación celular mientras que a altas concentraciones más de 10 ng/ml se observó una inhibición. Estos resultados permiten entender el papel del TNF- α y la IL-6 en los mecanismos fisiopatológicos asociados a la osteólisis peri-implante. Este trabajo fue financiado por CDCH-UCV # PI-09-7726.2009/2 (ILB).

Palabras clave: TNF- α , IL-6, Osteoblastos, Osteolisis.

Abstract

Peri-implant osteolysis is a problem post-surgery trauma causing a chronic inflammatory process that leads to the loss of the prosthesis. In this chronic inflammatory process, several mediators have been identified, such as TNF- α and IL-6. In addition, TNF- α and IL-6 stimulate the recruitment and activation of macrophages responsible for bone resorption, leading to loosening of the prosthesis. The effect of TNF- α and IL-6 were evaluated on osteoblasts isolated cultures of calvarias from neonatal Sprague-Dawley rats. Cell viability was evaluated with the trypan blue staining, as well as cell proliferation through the MTS-

PMS method. For the specific identification of osteoblast, alkaline phosphatase was used. In addition was the qualitative evaluation of the process of ossification, using technique of staining with red Alizarin and the quantitative evaluation of the process of ossification, using the technique of determination of hydroxyapatite. TNF- α and IL-6 were able to produce an inhibition on the activity of alkaline phosphatase and cell proliferation, producing a decrease in the process of ossification and mineralization of osteoblasts. A novel biphasic effect was observed in the presence of TNF- α , at low concentrations produces a stimulation of alkaline phosphatase and cell proliferation while at high concentrations over 10 ng/ml was observed an inhibition. These results allow us to understand the role of TNF- α and IL-6 in associated with osteolysis peri-physiopathological mechanisms implant. This work was funded by CDCH-UCV # PI-09-7726.2009/2 (ILB).

Keywords: TNF- α , IL-6, Osteoblasts, Osteolysis.

Introducción

El conjunto estructural integrado por huesos y cartílagos, el cual es denominado sistema esquelético, puede sufrir ciertas patologías agudas: accidentes, traumatismos y crónicas más frecuentes como son la osteoporosis y una diversidad de osteoartritis, tumores e infecciones crónicas generando artritis séptica hasta llegar a una osteomielitis. Es relevante para este trabajo la existencia de otras enfermedades crónicas de origen iatrogénico como son la osteólisis peri-implante, el aflojamiento aséptico y séptico de los dispositivos o prótesis que se caracterizan por daños en la matriz ósea y a alteraciones en las células que la componen, en especial a los osteoblastos (Malech *et al.* 1987).

Las patologías antes mencionadas están asociadas a procesos inflamatorios crónicos donde participan varios tipos de células siendo las más relevantes, el macrófago y el linfocito T (Kumar *et al.* 2009).

Los macrófagos y linfocitos interactúan entre sí de una manera que ayuda a estimular a diferentes tipos de células. Estas células activadas liberan mediadores inflamatorios tales como interferón gamma (IFN γ), interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF- α). El IFN- γ ayuda a activar los macrófagos así como en los procesos inmunes innatos. La IL-1 tiene un efecto pro inflamatorio. El TNF- α participa en la regulación de las células inmunológicas (Kumar *et al.* 2009).

Estas células producen una gran variedad de citoquinas que pueden afectar la fisiología del osteoblasto e interferir en la producción de matriz ósea, hay que enfatizar que es la única célula capaz de producir material óseo nuevo. Entre estas citoquinas capaces de alterar la diferenciación y la proliferación de los osteoblastos se han evaluado el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina 1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6) (Kwan *et al.* 2004). Este proceso inflamatorio produce la inhibición de la actividad de osteogénesis, así como la disminución en la mineralización ósea. Por lo anterior en este trabajo se estudia el comportamiento de osteoblastos en cultivo aislados de calvarias de ratas neonatales Sprague-Dawley en la presencia de estas 2 citoquinas como son la IL-6 y el TNF- α .

Metodología

El aislamiento y cultivo de los osteoblastos:

Los osteoblastos se aislarán a partir de calvaria de ratas neonatas siguiendo la metodología descrita por (Isabel *et al.* 2012). Brevemente, los osteoblastos serán aisladas a partir de la

calvaria de 8 ratas Sprague-Dawley del Bioterio del Instituto de Medicina Experimental (IME) de 2-3 días de nacidas. Las calvarias serán diseccionadas bajo condiciones asépticas y limpiadas de los tejidos blandos circundantes todo el proceso se realizara a temperatura ambiente. Luego se realizarán 3 lavados consecutivos con PBS 1X, se eliminará el periostio. Las calvarias serán cortadas en trozos de 1 mm² aproximadamente y se incubarán las calvarias en solución de digestión, la cual contendrá: DMEM tripsina 1%, (1ml por hueso de calvaria) durante 10 min. Posteriormente se centrifugarán 1500 x g x 5 min. El sobrenadante resultante de la primera extracción será descartado y se le agregará DMEMs para detener la acción de la tripsina y luego se incubarán en una solución de colagenasa 0,2% (aproximadamente 800µl por hueso de calvaria) por 30 min. Posteriormente se centrifugará 1500 x g x 5 min y la solución conteniendo de colagenasa se descartará y se agregará una nueva solución de colagenasa pero ahora el tiempo de incubación será de 60 min, seguido por una centrifugación a 1500 x g x 5 min. El sedimento celular será re-suspendido en 5 ml de DMEMs. y se centrifugará a 1500 x g x 5 min por última vez y el botón celular será re-suspendido en DMEMs (1ml) por calvaria.

La suspensión celular (1ml) se le agregará 20 ml de DMEMs y serán sembrados en un recipiente T-75 cm². Las células serán mantenidas a 37 °C en atmósfera húmeda y 5% CO₂. El medio será cambiado a las 24 horas de cultivo, posteriormente se realizarán cambios interdiarios hasta completar una confluencia de 90% aproximadamente. Una vez confluyente, el cultivo celular se realizó pasajes logrando una homogeneidad celular a partir del tercer pasaje.

La proliferación celular fue determinada utilizando el método de MTS-PMS (Riss *et al.*1992). El conteo celular empleando Hemocitómetro y determinación de la viabilidad celular se realizó utilizando Azul de tripano al 0,4% (Phillips *et al.*1957, Ricardo R, *et al.* 2008).

La determinación enzimática para la fosfatasa alcalina en osteoblastos de rata. (Granjeiro *et al.* 1997, De Souza Malaspina *et al.* 2008) y el ensayo bioquímico se fundamenta en la hidrólisis del p-nitrofenilfosfato, un sustrato sintético, que es hidrolizado por la enzima fosfatasa en medio alcalino (pH 9,4), lo cual se define como actividad de fosfatasa alcalina (FA). El medio de incubación contendrá 100 mM Glicina-NaOH, 2mM MgCl₂, 5mM p-NPP. Las células adheridas a las placas de 96 pozos, el medio de incubación será removido y se lavarán con PBS. En cada pozo se añadirá 10 µL de la solución de extracción. Dejar por 5 min a temperatura ambiente y se diluirá con 40 µL de agua hasta 50 µL y se agitará suavemente. Luego se añadirá 125 µL 100 mM Glicina-NaOH, 2mM MgCl₂, 5mM p-NPP. La reacción se detendrá añadiendo 125 µL de 1 N NaOH. Posteriormente, se procederá a leer a 405 nm en lector ELISA (Coeff extinción molar: 18.000 M⁻¹cm⁻¹). La actividad enzimática se expresa en actividad específica= nmoles p-NPP/min/mg of proteínas.

La actividad enzimática se expresará en actividad específica como nmoles p-Nitrofenol/min/mg de proteínas. Además, se utiliza el coeficiente de extinción molar: 18.000 M⁻¹cm⁻¹ de lo que se desprende que 1 nmoles p-Nitrofenol absorbe 0.018. Por lo anterior, todas las lecturas de absorbancia a 405 nm/0.018 para obtener los nmoles producidos.

La determinación de las proteínas celulares de osteoblastos según el método (Lowry *et al.* 1951) modificado por Bensadoun *et al.* 1976 utilizando albumina sérica de bovino como estándar.

La determinación cualitativa de la osificación mediante la formación de nódulos de mineralización utilizando el rojo de Alizarina (Cao JJ *et al.* 2005, Gregory *et al.* 2004).

La tinción de Hematoxilina-Eosina (Kiernan 2008). Esta tinción clásica se realizó con la finalidad de estudiar la estructura celular, forma y localización del núcleo celular. El método supone la aplicación de la tinción de hematoxilina, que por ser catiónica o básica, tiñe estructuras ácidas (basófilas) en tonos azul y púrpura, como por ejemplo los núcleos celulares; y el uso de eosina que tiñe componentes básicos (acidófilas) en tonos de color rosa, en función de su naturaleza aniónica o ácida, como el citoplasma.

Resultados

La primera aproximación para estudiar el cultivo de los osteoblastos en cultivo fue evaluar la progresión en función del tiempo (24, 48 y 72 hr) de su crecimiento bajo el microscopio de luz, coloración con hematoxilina y eosina y una tinción para la detección de calcio como es el rojo de alizarina, procedimientos que fueron descritos en la metodología descrita.

En la Figura 1 se puede observar mediante la tinción de Hematoxilina-Eosina, el crecimiento progresivo y el cambio de la forma de los osteoblastos, siendo a las 24 hr, células alargadas y transformándose en forma rectangular a las 72 hr. En la parte inferior de la grafica se muestra la tinción con el Rojo de Alizarina, y se puede observar que no existe una fijación del colorante a las 24 hr y aparece alguna material a las 48 hr siendo más definitivo la deposición de material del calcio a las 72 hr de incubación.

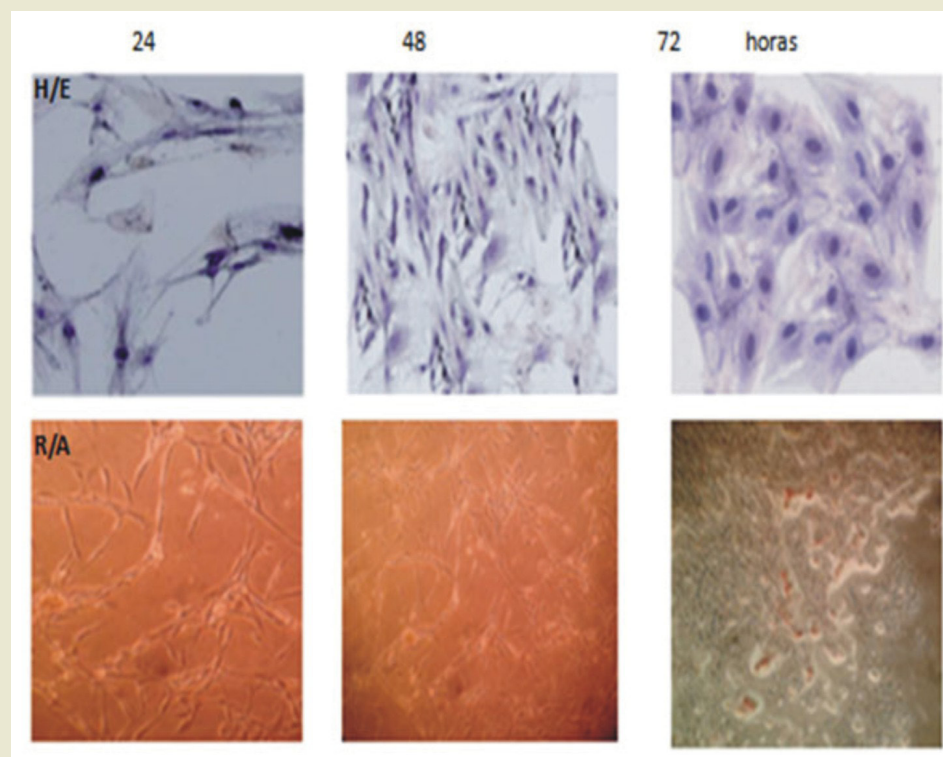


Figura 1. Osteoblastos en distintos tiempos de cultivo a 24, 48 y 72 hrs. Coloración de H/E y coloración de rojo de alizarina. Microscopio Olympus X71 de Fluorescencia Para H/E yRA (60X).

En la Figura 1 se puede observar el comportamiento de los osteoblastos en cultivo a diferentes tiempos, a las 24, 48 y 72 hrs. En la parte superior se observa la coloración de Hematoxilina y Eosina donde a las 24 hrs se observan pocas células de aspectos fusiforme, el número

aumenta a las 48 hrs y a las 72 hrs se observa una gran confluencia de los osteoblastos que adoptan una forma casi cuadrada al menos paralelepípedo.

Cuando las osteoblastos en cultivo fueron expuestos a un conjunto de agentes mitogénicos como fueron el suero Fetal Bovino (SFB) a diferentes concentraciones (5,10%) se observó que en función del tiempo de cultivo se aumentaba la proliferación celular con se puede observar en la Figura 2. De manera interesante, bajo las mismas condiciones experimentales, la IL-6 a 1 ng/ml fue capaz de estimular la proliferación de los osteoblastos, pero al aumentar la concentración de esta interleucina a 10 n/ml se redujo la proliferación celular, siendo mayor a 100 ng/ml. Resultados similares fueron observados en el caso de la otra citoquina como es el TNF α pero la estimulación a 1 ng/ml fue menor para el TNF α en comparación con la IL-6 pero el efecto inhibitorio fue mayor a mayores concentraciones de esta citoquina.

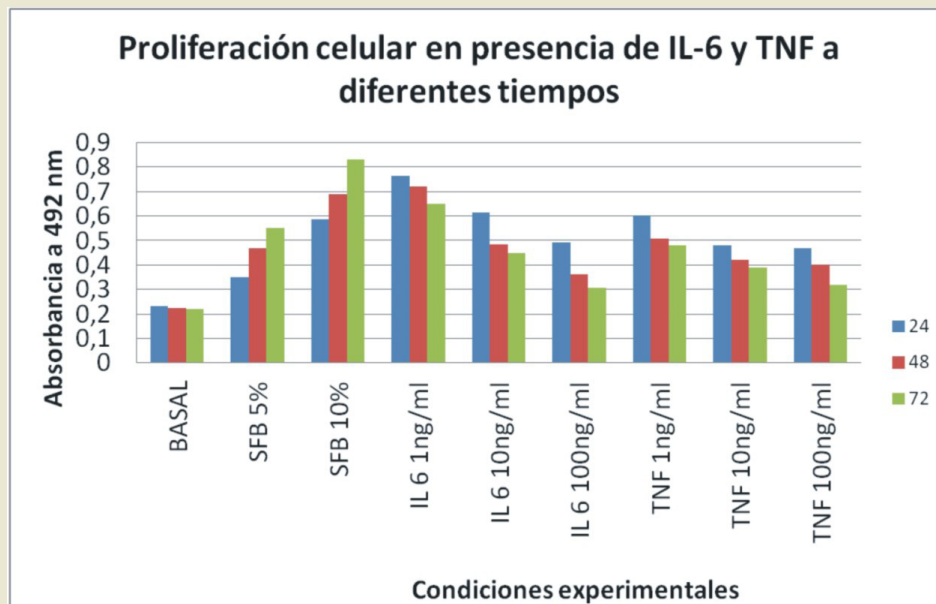


Figura 2. El efecto de la IL-6 y el TNF-a sobre la proliferación de osteoblastos a diferentes tiempos de cultivo. Los osteoblastos fueron cultivados a las 24, 48 y 72 hrs como se describe en la Metodología. La proliferación de los osteoblastos fue determinada utilizando el método de MTS-PMS en presencia de agentes mitogénicos como el suero fetal bovino (SFB) a concentraciones al 5 y 10%. Además se utilizaron IL-6 (1,10,100 ng/ml) y del TNF-a (1,10,100 mg/ml). Cada valor es el promedio de 3 experimentos realizados por duplicado.

Los resultados anteriores fueron corroborados con la determinación de la actividad de fosfatasa alcalina, la cual es un marcador bioquímico específico de los osteoblastos, ya que esta enzima está relacionada con la formación de hidroxipapatita, que es el material fundamental para la deposición de material óseo. Estos resultados se muestran en la Figura 3. De nuevo, el SFB a 5 y 10% es capaz de inducir una fuerte expresión de la actividad de fosfatasa alcalina. Cuando las células se expusieron a la IL-6 se observó una estimulación a 1ng/ml, pero la actividad disminuyó al aumentar las concentraciones de la mencionada interleucina.

Discusión

El conjunto estructural integrado por huesos y cartílagos, el cual es denominado sistema esquelético, puede sufrir ciertas patologías agudas: accidentes, traumatismos y crónicas más frecuentes como son la osteoporosis y una diversidad de osteoartritis, tumores e infecciones

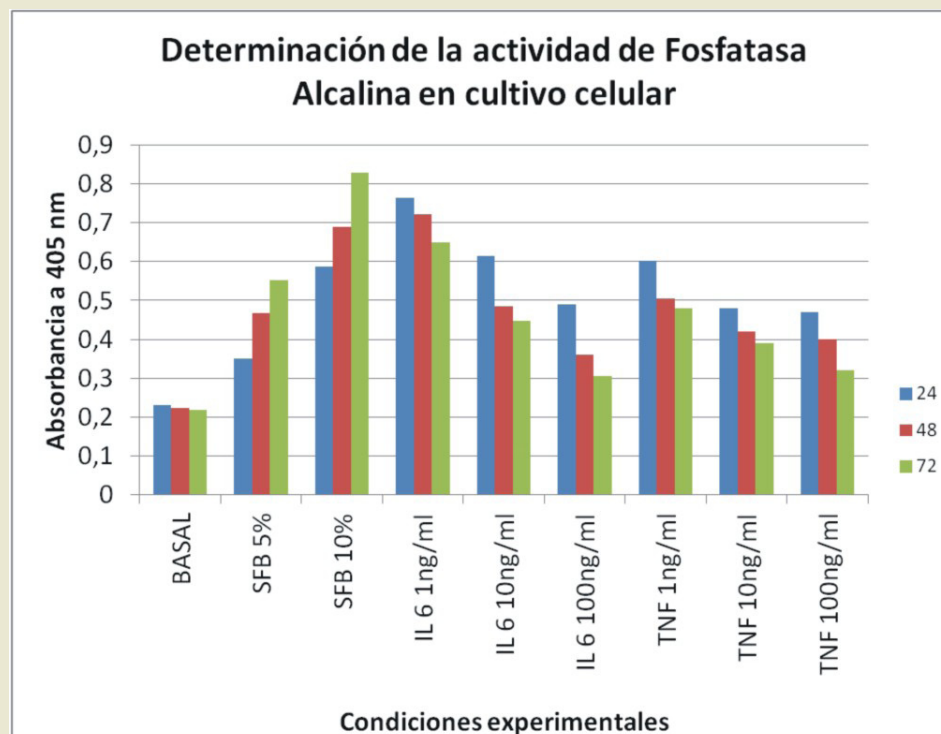


Figura 3. El efecto de la IL-6 y el TNF- α sobre la actividad de la fosfatasa alcalina de osteoblastos a diferentes tiempos de cultivo. Los osteoblastos fueron cultivados a las 24, 48 y 72 hrs como se describe en la Metodología. La actividad de fosfatasa alcalina de los osteoblastos fue determinada utilizando el método utilizando el p-nitrofenilfosfato como sustrato como se describe en la metodología. Dicha actividad se determinó en presencia de agentes mitogénicos como el suero fetal bovino (SFB) a concentraciones al 5 y 10%. Además se utilizaron IL-6 (1,10,100 ng/ml) y del TNF- α (1,10,100 ng/ml). Cada valor es el promedio de 3 experimentos realizados por duplicado.

crónicas generando artritis séptica hasta llegar a una osteomielitis. Es relevante para este trabajo la existencia de otras enfermedades crónicas de origen iatrogénico como son la osteólisis peri-implante, el aflojamiento aséptico y séptico de los dispositivos o prótesis que se caracterizan por daños en la matriz ósea y a alteraciones en las células que la componen, en especial a los osteoblastos.

La variación temporal en la respuesta inflamatoria aguda, respuesta inflamatoria crónica, desarrollo de tejido de granulación y reacción de cuerpo extraño con biomateriales implantados. Las variables de intensidad y tiempo dependen de la extensión de la lesión creada en la implantación y el tamaño, forma, topografía y propiedades químicas y físicas del biomaterial (Malech *et al.* 1987).

Las patologías antes mencionadas están asociadas a procesos inflamatorios crónicos donde participan varios tipos de células siendo las más relevantes, el macrófago y el linfocito T (Kumar *et al.* 2009).

Los macrófagos y linfocitos interactúan entre sí de una manera que ayuda a estimular a diferentes tipos de células. Estas células activadas liberan mediadores inflamatorios tales como interferón gamma (IFN γ), interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF- α). El IFN- γ ayuda a activar los macrófagos así como en los procesos inmunes innatos. La

IL-1 tiene un efecto pro inflamatorio. El TNF- α participa en la regulación de las células inmunológicas. (Kumar *et al.* 2009).

Estas células producen una gran variedad de citoquinas que pueden afectar la fisiología del osteoblasto e interferir en la producción de matriz ósea, hay que enfatizar que es la única célula capaz de producir material óseo nuevo. Entre estas citoquinas capaces de alterar la diferenciación y la proliferación de los osteoblastos se han evaluado el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina 1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6) (Kwan *et al.* 2004). Estas citoquinas son capaces de actuar sobre los osteoblastos activando un conjunto de cascadas intracelulares que involucran la familia de las Mitogen-activated protein kinases (MAPK). Nosotros encontramos que a bajas concentraciones de la IL-6 y el TNF- α pueden activar la proliferación celular, posiblemente a través de la vía de la MAPK mientras que a altas concentraciones de la IL-6 y el TNF- α que puede existir en un ambiente de inflamación extenso y crónico se produce una inhibición de la proliferación, por un mecanismo desconocido.

Este proceso inflamatorio produce la inhibición de la actividad de osteogénesis, así como la disminución en la mineralización ósea. Por lo anterior ocurre un desequilibrio entre la osteogénesis y la osteólisis, esta última función realizada por los osteoclastos, células que degradan la matriz ósea. Nuestros resultados sustentan la hipótesis que los osteoblastos, a altas concentraciones de IL-6 y el TNF- α son incapaces de producir matriz ósea, lo cual crea un desequilibrio ya que está severamente afectada la osteogénesis dejando el proceso de osteólisis producida por el osteoclasto sin ningún obstáculo, para degradar la matriz ósea, lo cual afecta de manera significativa al tejido óseo conduciendo a la aparición de patologías que afectan a los pacientes (Malech *et al.* 1987).

Conclusiones

Un resultado novedoso es que en la presencia del TNF- α y la IL-6 se observó un efecto bifásico, a bajas concentraciones produce una estimulación de la actividad de fosfatasa alcalina y la proliferación de los osteoblastos mientras que a altas concentraciones más de 10 ng/ml se observó una inhibición. Estos resultados permiten entender el papel del TNF- α y la IL-6 en los mecanismos fisiopatológicos asociados a los osteoblastos/osteoclastos en la osteólisis peri-implante.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por un proyecto de investigación del CDCH-UCV # PG-09-8629.-13 para la Dra. Itala Lippo De Becemberg.

Referencias

- BENSADOUN A, WEINSTEIN D. (1976). *Assay of proteins in the presence of interfering materials*. Anal Biochem. 70, 241-250.
- CAO JJ, ET AL. (2005). *Hyaluronan increases RANKL expression in bone marrow stromal cells through CD44*. J Bone Miner Res. 20(1):30-40.
- DE SOUZA MALASPINA TS1 ET AL. (2008). *Tartrate-resistant acid phosphatase activity and glutathione levels are modulated during hFOB 1.19 osteoblastic differentiation*. J Mol Histol. Dec;39(6):627-34.

- GRANJEIRO JM, TAGA EM, AOYAMA H. (1997). *Purification and characterization of a low-molecular-weight bovine kidney acid phosphatase*. An Acad Bras Cienc. 69(4):451-60.
- GREGORY CA, GUNN WG, PEISTER A, PROCKOP DJ. (2004). *An Alizarin red-based assay of mineralization by adherent cells in culture: comparison with cetylpyridinium chloride extraction*. Anal Biochem. Jun 1; 329(1):77-84.
- ISABEL R. ORRISS ET AL. (2012). *Rat Osteoblast Cultures*. Bone Research Protocols, Methods in Molecular Biology, vol. 816, . DOI 10.1007/978-1-61779-415-5_3.
- KIERNAN JA. (2008). *Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice*. 4th ed. Bloxham, UK: Scion.
- KUMAR: ROBBINS AND COTRAN. (2009). *Pathologic Basis of Disease*. Chapter 26: Bones, Joints, and Soft-Tissue Tumors. Professional. Edition, 8th ed. Saunders, An Imprint of Elsevier.
- KWAN TAT S, ET AL. (2004). *IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology*. Cytokine Growth Factor Rev. Feb;15(1):49-60.
- LOWRY O, ROSEBROUGH NJ, FARR AL, RANDALL RJ. (1951). *Protein measurement with the Folin phenol reagent*. J. Biol Chem. 193: 265-270.
- MALECH HL, GALLIN JI. (1987). *Current concepts: immunology. Neutrophils in human diseases*. N Engl J Med; 317:687-694.
- PHILLIPS HJ, TERRYBERRY JE. (1957). *Counting actively metabolizing tissue cultured cells*. Exp Cell Res. Oct;13(2):341-7.
- RICARDO R, PHELAN K. (2008) *Counting and determining the viability of cultured cells*. J Vis Exp. (16). pii: 752. doi: 10.3791/752.
- RISS, T. L. AND MORAVEC, R. A. (1992). *Comparison of MTT, XTT, and a novel tetrazolium compound MTS for in vitro proliferation and chemosensitivity assays*. Mol. Biol. Cell (Suppl.) 3, 184a.



Otras actividades en los últimos 5 años

DISCUSIÓN DE LITERATURA CIENTÍFICA POR ESTUDIANTES DE LA CÁTEDRA DE FISIOLOGÍA NORMAL DE LA ESCUELA DE MEDICINA LUIS RAZETTI. UCV

Cátedra de Fisiología Normal. Escuela de Medicina "Luis Razetti".

Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

fisiologia.razetti@gmail.com

Resumen

La Discusión de Literatura Científica (DLC) es una actividad de la Cátedra de Fisiología Normal, diseñada para hacer seguimiento a investigaciones científicas con el objetivo de desarrollar en los estudiantes habilidades de comprensión de lecturas científicas. Anualmente estudian y preparan dicho artículo bajo criterios de la temática, calidad del análisis, revisión del estado del arte, sus perspectivas, y la actualización lograda por los estudiantes. Los mejores trabajos a juicio de la Cátedra, son seleccionados para presentarlos en el marco de las Jornadas Científicas "Dr. Francisco de Venanzi" del Instituto de Medicina Experimental (IME) "Dr. José Gregorio Hernández". Esta iniciativa surge a fin de difundir lo investigado y a la vez recompensar la motivación de los estudiantes. Actualmente la "Discusión de Literatura Científica por Estudiantes de la Cátedra de Fisiología", de la Escuela de Medicina "Luis Razetti", resulta de la acción integrada de todo el personal de la Cátedra y sus estudiantes, y a parte de contribuir altamente a la difusión de la actividad científica, constituye un aporte instructivo y motivacional para los jóvenes estudiantes de medicina.

Palabras Clave: discusión; literatura científica; estudiantes; fisiología; actividad didáctica.

Discussion of scientific literature for students from Department of Physiology Normal Medical School Luis Razetti. UCV

Abstract

Discussion of Scientific Literature (DLC) is an activity of the Department of Physiology Normal, designed to track scientific research in order to develop student skills compression scientific readings. Annually they study and prepare an article under the theme criteria, quality analysis, review the state of the art, perspectives, and updating achieved by students. The best jobs in the opinion of the Chair are selected for presentation in the Scientific Conference "Dr. Francisco de Venanzi" the Institute of Experimental Medicine (IME) "Dr. Jose Gregorio Hernandez". This initiative is to propagate the investigation and at the same time rewarding student motivation. Currently the Discussion of Scientific Literature for Students of the Department of Physiology, School of Medicine "Luis Razetti" is integrated of all staff of the Chair and his students action as part of highly contribute to illustration of scientific activity, it provides an instructive and motivational for young medical students intake.

Keywords: discussion; scientific literature; students; physiology; educational activity.

La Discusión de Literatura Científica (DLC) es una actividad práctica de la Cátedra de Fisiología Normal, diseñada para hacer seguimiento a investigaciones científicas publicadas en idioma inglés, en revistas indexadas y arbitradas; con el objetivo de desarrollar en los estudiantes habilidades de comprensión de lecturas científicas, estimular el análisis crítico de artículos científicos y desarrollar modelos de presentación de trabajos científicos. Así mismo, se pretende la actualización de temáticas y líneas de investigación aplicables en la clínica y en la investigación básica, reforzando los contenidos de la asignatura. Los estudiantes se organizan en equipos de trabajo durante el año lectivo, cada uno conducido por un profesor tutor, el cual les asigna un artículo que cumple los requerimientos establecidos por todos los docentes de la Cátedra. Anualmente estudian y preparan dicho artículo bajo criterios de la temática, calidad del análisis, revisión del estado del arte, sus perspectivas, y la actualización lograda por los estudiantes. Los mejores trabajos a juicio de la Cátedra, son seleccionados para presentarlos en el marco de las Jornadas Científicas "Dr. Francisco de Venanzi" del Instituto de Medicina Experimental (IME) "Dr. José Gregorio Hernández". Un docente coordina la preparación de los grupos seleccionados; dada la intención didáctica de la actividad, aplica la siguiente metodología: se hace la notificación y el llamado a los estudiantes que voluntariamente deseen participar dando un plazo que amerita un segundo y tercer llamado para el entrenamiento. Con cada equipo se revisan los trabajos, se condensa la presentación, y se unifican los contenidos, logrando la misma estructura de las presentaciones y el planteamiento de perspectivas, en un tiempo de exposición ajustado al número de trabajos a presentar y al tiempo disponible en la Jornada.

Luego los estudiantes son entrenados para responder adecuadamente a las preguntas y observaciones de los investigadores y demás asistentes, en general se hacen observaciones en oratoria (dicción, modulación, velocidad de exposición), a fin de lograr que se entienda lo planteado. Finalmente, se conducen en lo emocional hacia el logro, bajo la afirmación del éxito garantizado.

Esta iniciativa surge en el año lectivo 2008-2009, a fin de difundir lo investigado y a la vez recompensar la motivación de los estudiantes. La primera edición de "Discusión de Literatura Científica por Estudiantes de la Cátedra de Fisiología", organizada por la Prof. Miriam Rivas, se presentó en las XVIII Jornadas Científicas "Dr. Francisco de Venanzi" en el año 2009, en esa oportunidad participaron 48 estudiantes con ocho trabajos. En las Jornadas subsiguientes, XIX año 2010, participaron 60 estudiantes con diez trabajos; XX año 2011, 96 estudiantes con dieciséis trabajos, XXI año 2012, 96 estudiantes con dieciséis trabajos; en los tres casos el Prof. Joaquín Domínguez estuvo a cargo de su coordinación. Desde el año 2012, la Cátedra de Fisiología organiza cada sesión a manera de Simposio, en Pre-Jornadas de las Jornadas Científicas "Dr. Francisco de Venanzi"; con el debido protocolo, incluyendo conferencias, videos, actividades culturales y complementarias, así como, se registran las relatorías de la participación de profesores y estudiantes de la Facultad u otros miembros de nuestra comunidad.

Así, en el marco de las XXII Jornadas científicas 2013, en Pre-Jornadas se presentaron dieciocho trabajos con una participación de 120 estudiantes y una presentación del profesor Antonio D'Alessandro Martínez. En el marco de las XXIII Jornadas Científicas 2014, en Pre-Jornadas se presentaron once trabajos con la intervención de 70 estudiantes, tres conferencias a cargo de las profesoras Dolores Moreno, María Isabel Giacopini y el Br. Diego Lema, Premio Pi-Suñer 2012 y preparador de la Cátedra de Fisiología, y con la intervención del Prof. Antonio D'Alessandro Martínez.

En el marco de las XXIV Jornadas Científicas 2015. Celebrando los 75 años de la Fundación del IME (1940-2015), en Pre-Jornadas se presentaron quince trabajos 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15 los cuales se han incluido en las referencias, acreditando la calidad y diversidad del trabajo realizado. En esta oportunidad se dictaron dos conferencias a cargo de la Prof. Emilia Díaz (también moderadora de la sesión) y la Br. Michelle Giammarresi Sánchez-Vega del Programa de Estímulo al Estudiante Investigador de la Facultad de Medicina (Mención Grado con Honores), y la participación del Prof. Jacobo Villalobos.

Actualmente la "Discusión de Literatura Científica por Estudiantes de la Cátedra de Fisiología", de la Escuela de Medicina "Luis Razetti", resulta de la acción integrada de todo el personal de la Cátedra y sus estudiantes, y a parte de contribuir altamente a la difusión de la actividad científica, constituye un aporte instructivo y motivacional para los jóvenes estudiantes de medicina.

Se agradece la valiosa colaboración de la T.S.U. Yelitza Pérez Albarrán en todo el desarrollo logístico desde el inicio de estas actividades.

Referencias

- CHIU S. C., CHEN S. P., HUANG S. Y., WANG M. J., LIN S. Z., HARN H. J., PANG C. Y. (2012). "Induction of Apoptosis Coupled to Endoplasmic Reticulum Stress in Human Prostate Cancer Cells by nbutylidenephthalide". PLoS One. 7(3): e33742.
- HEROK G. H., MILLAR T. J., ANDERTON P. J., MARTIN D. K. (2008). "Role of Chloride Channels in Regulating the Volume of Acinar Cells of the Rabbit Superior Lacrimal Gland". Invest Ophthalmol Vis Sci. 49(12):5517-25.
- KOCH C., AUGUSTINE R. A., STEGER J., GANJAM G. K., BENZLER J., PRACHT C., LOWE C., SCHWARTZ M. W., SHEPHERD P. R., ANDERSON G. M., GRATTAN D. R., TUPS A. (2010). "Leptin rapidly improves glucose homeostasis in obese mice by increasing hypothalamic insulin sensitivity". J. Neurosci. 30(48):16180-7.
- LÌBANO-SOARES J., LANDGRAF S., GOMES-QUINTANA E., LOPES A., CARUSO-NEVES C. (2011). "Prostaglandin E2 modulates proximal tubule Na⁺-Atpase activity: cooperative effect between protein kinase A and protein kinase C". Archiv Biochem Biophys 507:281-286.
- LU Y., DONG H., GAO Y., GONG Y., REN Y., GU N., ZHOU S., XIA N., SUN Y. Y., JI R. R., XIONG L. (2013). "A feed-forward spinal cord glycinergic neural circuit gates mechanical allodynia". J Clin Invest. 123(9):4050-62.
- MIRONOVA E., BUGAJ V., ROOS K. P., KOHAN D.E., STOCKAND J. D. (2012). "Aldosterone-Independent regulation of the epithelial Na⁺ channel (ENaC) by vasopressin in adrenalectomized mice". Proc Natl Acad Sci USA 109 (25):10095-10100.
- OGURA T., SZEKENYI S.A., KROSNOWSKI K. SATHYANESAN A., JACKSON J., LIN W. (2011). "Cholinergic microvillous cells in the mouse main olfactory epithelium and effect of acetylcholine on olfactory sensory neurons and supporting cells". J. Neurophysiol 106:1274-1287.

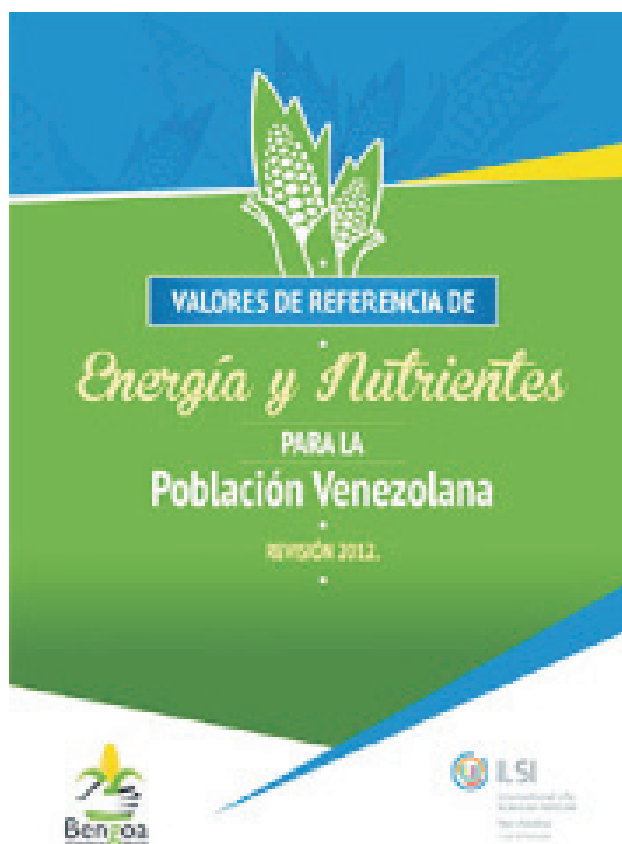
- PEREZ-ZOGHBI J., MAYORA A., RUIZ M., MICHELANGELI, F. (2008). "*Heterogeneity of acid secretion induced by carbachol and histamine along the gastric gland axis and its relationship to $[Ca^{2+}]_i$* ". Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 295(4): G671-81.
- SAADATMAND S., RUTGERS E., TOLLENAAR R., ZONDERLAND H., AUSEMS M., KEYMEULEN K., SCHLOOZ-VRIES M., KOPPERT L., EVELINE A.M., HEIJNSDIJK. C., SEYNAEVE, CEES V., JAN C.O., INGE-MARIE O., HARRY J., TILANUS-LINTHORST M. (2012). "*Breast density as indicator for the use of mammography or MRI to screen women with amilial risk for breast cancer (FaMRIsc): a multicentre randomized controlled trial*". Saadatmand *et al.* BMC Cancer, 12:440.
- SEAGARD J.L., DEAN C., HOPP F.A. (2000). "*Neurochemical transmission of baroreceptor input in the nucleus tractus solitaries*". Brain Res Bull. 51(2):111-8.
- SILVA L. C., FONTES M. A., CAMPAGNOLE-SANTOS M. J., KHOSLA M. C., CAMPOS R. R. JR, GUERTZENSTEIN P. G., SANTOS R. A. (1993). "*Cardiovascular effects produced by micro-injection of angiotensin-(1-7) on vasopressor and vasodepressor sites of the ventrolateral medulla*". Brain Res. 613(2):321-5.
- TAKUMIDA M., AKAGI N., ANNIKO, M. (2008). "*A new animal model for Meniere's disease*". Acta Oto-Laryngologica, 128: 263271.
- THALER L., MILNE J., ARNOTT S., KISH D., GOODALE, M. (2014). "*Neural correlates of motion processing through echolocation, source hearing, and vision in blind echolocation experts and sighted echolocation novices*". J Neurophysiol. 111(1):112-27.
- TOLHURST G., HEFFRON H., LAM Y. S., PARKER H. E., HABIB A. M., DIAKOGIAN-NAKIE., CAMERON J., GROSSE J., REIMANN F., GRIBBLE F. M. (2012). "*Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2*". Diabetes. 61(2):364-71.
- YANG Y., JIANG S., DONG Y., FAN C., ZHAO L., YANG X., LI J., DI S., YUE L., LIANG G., REITER R. J., QU Y. (2015). "*Melatonin prevents cell death and mitochondrial dysfunction via SIRT-1 dependent mechanism during ischemic-stroke in mice*". J. Pineal Res. 58:61-70.

VALORES DE REFERENCIA DE ENERGÍA Y NUTRIENTES PARA LA POBLACIÓN VENEZOLANA

Presentación

En 2011 un grupo de investigadores, quienes habían participado en la propuesta de valores de referencia del año 2000, publicada por el Instituto Nacional de Nutrición, plantean la necesidad de actualizar los valores de referencia de energía y nutrientes de acuerdo al informe del comité de expertos FAO/OMS/UNU, 2004, que recomendó a los países la nueva metodología para cálculo del gasto energético y la ingesta mínima de calorías per cápita para mantener un adecuado estado de salud físico y mental.

La Fundación Bengoa en alianza con ILSI Nor. Andino (International Life Sciences Institute) Capítulo Venezuela, apoyan esta iniciativa y se convoca a integrar el equipo de trabajo. Esta solicitud fue atendida por el Instituto de Investigaciones Científicas (IVIC), Escuela Luís Razetti Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, Instituto de Medicina Experimental. Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela, Escuela de Nutrición y Dietética Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuel. Universidad Simón Bolívar (USB), Universidad del Zulia (LUZ), Universidad de los Andes (ULA), Departamento de Procesos biológicos y bioquímicos, Centro de Estudios del Desarrollo, UCV (CENDES), Universidad de Puerto Rico. Hospital Universitario de Caracas, Servicio de Nutrición Crecimiento y Desarrollo del Hospital de Niños José Manuel de los Ríos, Centro de Atención Nutricional Infantil Antímamo (CANIA), Centro Médico Docente La Trinidad, Organización Mundial de la Salud, Fundación José María Bengoa e con ILSI Nor. Andino (International Life Sciences Institute) Capítulo Venezuela.



Editores: Maritza Landaeta-Jiménez,
Yaritza Sifontes y Carla Alia.

Diagramación: Ana María Reyes D.

Portada: Rosmen Álvarez

Texto e impresión: Gráficas Jaes c.a.

Depósito Legal: If2522015363739

ISBN: 978-980-12-7910

Esta actualización 2012 de los valores de referencia de Energía, Proteínas, Grasas, Carbohidratos, Hierro, Calcio, Yodo, Zinc, Selenio, Cobre, Fósforo, Magnesio, Molibdeno, Flúor, Vitamina C, Vitamina D, Vitamina K, Vitamina A, Carotenoides, Ácido Fólico, Niacina y Polifenoles, fue realizada por los siguientes grupos de investigadores:

Energía y Macronutrientes

Energía:

Maritza Landaeta-Jiménez (coord.), Carla Aliaga, Yaritza Sifontes, Maura Vásquez, Guillermo Ramírez, Luis Falque Madrid, Marianella Herrera Cuenca, Ana María Reyes,

Emilia Elzakem, Héctor Herrera, Jennifer Bernal. España Marco (asesor).

Proteínas

Marisa Guerra (coord.), Cira García, Michelle López, María N. Hernández, María J. Alfaro, Benito Infante, Lorena Reverol, Ana D' Escriván, Andreína Ceballos.

Grasas

María Isabel Giacopini de Z (coord.), Hilda Alonso Villamizar, Nelina Ruiz, Abrahams Ocanto, Benailim Martínez, Virgilio Bosch (Asesor).

Carbohidratos

Marisela Granito (coord.), Suhey Pérez, Yolman Valero, Jhoana Colina. Júscelino Tovar (asesor).

Minerales y Vitaminas

Calcio, Vitamina D, Fósforo, Magnesio y Fluor

Coromoto Macías-Tomei (coord.), Cristina Palacios, Mariana Mariño Elizondo, Diamela Carías, Dalmacia Noguera, José Félix Chávez Pérez.

Hierro, Yodo, Zinc, Selenio, Cobre, Molibdeno, Vitamina C, Vitamina E, Vitamina K, Carotenoides y Polifenoles

María Nieves García-Casal (coord.), Maritza Landaeta-Jiménez, Gertrudis Adrianza de Baptista, Carolain Murillo, Mariela Rincón, Lizet Bou Rached, Arantza Bilbao, Hazel Anderson, Julia Franquiz, Rafael Puche, Omar García, Yurimay Quintero, Juan Pablo Peña-Rosas(Asesor)

Vitamina A

María Nieves García-Casal.

Ácido fólico

María Nieves García-Casal (coord.), Diamela Carías, Ingrid Soto de Sanabria, Ana Victoria López Rodríguez.

Niacina

Diamela Carías (coord.), María Nieves García-Casal, Ingrid Soto de Sanabria, Ana Victoria López Rodríguez.

Este esfuerzo de los investigadores, conjuntamente con el apoyo de la Fundación Bengoa e ILSI Nor. Andino (International Life Sciences Institute) Capítulo Venezuela, se logró la publicación en físico y digital de una síntesis de la actualización de los valores de referencia de energía y nutrición para la población venezolana, Revisión 2012, lo cual constituye una puesta al día de la publicación de igual título, divulgada en el Cuaderno Azul N° 53, del Instituto Nacional de Nutrición de Venezuela, 2000. La versión original de este trabajo fue publicado en la revista Archivos Latinoamericanos de Nutrición Volumen 63, Numero 4, 2013.

La versión digital puede ser consultada en: <http://www.fundacionbengoa.org/publicaciones/valores-referencia-energia-nutricion-poblacion-vene>

Entrega de los Premios “Dr. Francisco De Venanzi” y Geociencias

Premio anual

2013-2014

“Dr. Francisco De Venanzi” a la Trayectoria del Investigador Universitario
y Geociencias

Áreas

Ciencias de la Salud

Prof. Sonia Hecker de Torres

Instituto de Medicina Experimental (IME) / Facultad de Medicina UCV

Humanidades
(Premio compartido)

Prof Marisa Vannini de Gerulewicz

Escuelas de Bibliotecología e Idiomas Modernos / Facultad de Humanidades y Educación UCV

Prof Alfredo Castillo Valery

(CENABI), Bioética / Facultad de Medicina UCV

Este premio se ha venido otorgando anualmente desde 1988, como una forma de recordar y realzar la figura del insigne maestro, **Dr. Francisco De Venanzi** al reconocer la labor de investigación en nuestra máxima Casa de Estudio.

Reconocimiento de Honor al Mérito “Francisco De Venanzi”

Ciencias de la Salud

Harry Acquatella (Medicina)

María Correnti de Plata (Odontología)

Francisco Fragachán (Medicina) / Póstumo

Otto Rodríguez Armas (Medicina)

Fuad Lechín (Medicina/IME)

Marlene Vargas (Farmacia)

Humanidades

Antonieta Camacho - Historia

Ligia Sánchez - Psicología

Antonio Pasquali - Comunicación Social

Arnaldo Esté - Filosofía de la Educación

Reconocimiento de Honor al Mérito Institucional “Francisco De Venanzi”

Instituto de Medicina Experimental (IME), Facultad de Medicina, por los 75 años de su creación.

Instituto de Desarrollo Experimental de la Construcción (IDEC), Facultad de Arquitectura y Urbanismo, por los 40 años de su creación

Premio Anual

“Geociencias-APIU-Fundación UCV” ~ años 2013 y 2014

Ganadores año 2013

Mejor Tesis de Pregrado: Sergey A. Suárez R.

Mejor Tesis de Postgrado (*Magíster*): César A. Espinoza A.

Ganadores año 2014

Mejor Tesis de Pregrado: Carla Mariam Márquez Urbáez

Mejor Tesis de Postgrado (Especialización): Sandra Cecilia Casado C.

Mejor Tesis de Postgrado (Doctorado): Karla Coromoto Quintero Bonilla

Mejor Trabajo Profesor Investigador: PhD. Germán Velázquez

Entrega de los Premios “Francisco De Venanzi” y Geociencias 2013-2014

Febrero 2016

La Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria (APIU) entregó el 25 de febrero de 2016, en un acto realizado en el auditorio “Tobías Lasser” de la Facultad de Ciencias, el cual fue presidido por la profesora Consuelo Ramos De Francisco, y contó con la presencia de los doctores Nicolás Bianco C. y Félix Tapia, Vicerrector Académico, y gerente del CDCH, respectivamente, hizo entrega de los premios APIU 2013.

Igualmente, la ocasión fue oportuna para homenajear a dos instituciones que han impulsado la investigación, la ciencia y la tecnología en la UCV y el país: el Instituto de Medicina Experimental (IME) por su 75 aniversario, y el Instituto de Desarrollo Experimental de la Construcción (IDEC), por su 40 aniversario.



"Es justo y merecido reconocer a destacados investigadores de las áreas de las Ciencias de la Salud y Humanidades, quienes a lo largo de su fructífera vida académica han dejado profunda huella en la investigación y la docencia universitaria, tanto en el ámbito nacional como internacional", expresó la profesora Ramos.



El acto concluyó con la juramentación de la nueva directiva de la APIU, presidida por el profesor Alexis Mendoza, y el Prof. Leonel Salazar Sumeta como Vice-Presidente jurídico. "A pesar de los logros nos embarga la incertidumbre por la situación galopante que nos invade, preocupa la disminución de la calidad científica, es tiempo de trabajo, de pensar por el futuro...", puntualizó la profesora Ramos De Francisco.



Galardonados, familiares y amigos compartieron un momento muy grato y ameno, en un brindis con el cual festejaron los premios recibidos.



INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

TÍTULO DEL TRABAJO EN LETRA FUENTE TIMES NEW ROMAN, TAMAÑO 12, ALINEADO AL CENTRO. MAYÚSCULA, NEGRITA

Un espacio de línea en blanco (todas las líneas en blanco en Times New Roman, Tamaño 10)
Nombre y Apellido de los autores (en todos los casos, omitir títulos profesionales o académicos) centrados y escritos en Times New Roman, Tamaño 10, efecto Versales. Seguido de la Institución donde trabaja y el email. Ejemplo:

CONSUELO RAMOS¹ y GABRIELA CONTRERAS²

¹ Universidad Central de Venezuela. Facultad de Humanidades. ucv.consuelo@gmail.com

² Universidad Central de Venezuela. Escuela de Ingeniería Mecánica. gc@hotmail.com

1 línea en blanco

RESUMEN

1 línea en blanco

El resumen en Español del artículo es obligatorio y será precedido por el subtítulo **RESUMEN**, centrado, escrito en fuente Times New Roman, tamaño 10, Mayúsculas, Negrita. El texto del resumen utilizará la fuente Times New Roman, tamaño 10, alineación de párrafo justificado, sin sangrías a la derecha o izquierda y espacio (entre líneas) sencillo. El resumen no excederá de 15 (quince) líneas. Deberá estar escrito en un solo párrafo de tipo informativo. Debe ser adecuado para su reproducción (sin necesidad de una nueva redacción) por revistas especializadas (Clinical Abstracts, Medicine Abstracts, etc.) y deberá especificar brevemente el proceso experimental y las conclusiones.

1 línea en blanco

Palabras Clave: deben incluirse al menos 5 (cinco) Palabras Clave, separadas por punto y coma. Utilice estilo Normal, fuente Times New Roman, tamaño 10, alineación de párrafo justificado, sin sangrías a la derecha o a la izquierda y con espacio entre líneas sencillo.

2 líneas en blanco

TÍTULO TRADUCIDO AL INGLÉS EN LETRA FUENTE TIMES NEW ROMAN, TAMAÑO 12, ALINEADO AL CENTRO. MAYÚSCULA, NEGRITA

1 línea en blanco

ABSTRACT

El "Abstract" en inglés, al igual que el resumen en español, es obligatorio. Será precedido por el subtítulo **ABSTRACT**, centrado, escrito en fuente Times New Roman, tamaño 10, Mayúsculas, Negrita. El texto del resumen utilizará la Fuente Times New Roman, Tamaño 10, alineación de párrafo justificado, sin sangrías a la derecha o izquierda y espacio (entre líneas) sencillo. El "abstract" no excederá de 15 (quince) líneas. Deberá estar escrito en un solo párrafo de tipo informativo. Debe ser adecuado para su reproducción (sin necesidad de una nueva redacción) por revistas especializadas (Clinical Abstracts, Medicine Abstracts, etc.) y deberá especificar brevemente el proceso, los resultados y las conclusiones principales.

1 línea en blanco.

Keywords: Deben incluirse las Palabras Clave traducidas al inglés, separadas por comas. Utilice estilo Normal, fuente Times New Roman, tamaño 10, alineamiento con párrafo justificado, sin sangrías a la derecha o a la izquierda y con espacio entre líneas sencillo.

2 líneas en blanco

INTRODUCCIÓN

1 línea en blanco

La introducción y el resto del texto del trabajo deben escribirse a espacio sencillo, a dos columnas, en un solo lado del papel y en hojas tamaño carta (21,5 x 28 cm), con márgenes de 2,5 cm por lado y espaciado entre columnas de 0,5 cm, utilizando estilo Normal, fuente Times New Roman, tamaño 11, alineamiento con párrafo justificado, sin sangría, sólo en caso de que el trabajo sea aceptado para su publicación.

Se aconseja a los autores utilizar subtítulos descriptivos de la forma siguiente de acuerdo al trabajo: Introducción, Materiales y Métodos o Metodología, Técnicas Experimentales, Resultados, Análisis, Discusión, Conclusiones, Agradecimientos y Referencias. Los **SUBTÍTULOS** de cada sección en estilo Título 2, fuente Times New Roman, tamaño 11, mayúsculas, negrita, sin numeración, separados del párrafo anterior con una línea en blanco, y del párrafo siguiente con una línea en blanco.

El manuscrito debe ser claro y conciso y preferiblemente con una extensión total no mayor de 15 páginas incluyendo figuras y tablas. Se preparará en formato **.doc** en procesador de textos **MS Word versión 6.0 en adelante**. Se enviarán

al Comité Editor de la Revista vía internet al siguiente correo: ucvapiu@gmail.com.

Para el contenido del trabajo serán utilizados los siguientes formatos y alineaciones:

Abreviaturas, símbolos y terminología. En caso de incluir en el texto abreviaturas nuevas o especiales, debe incluirse en el manuscrito un listado de las mismas con su significado. La terminología química debe incluirse de acuerdo con las normas del Comité de Nomenclatura de la IUPAC (Internacional Unión of Pure and Applied Chemistry). Las unidades deben seguir las Normas del Sistema Internacional de Unidades.

Leyendas, Gráficos y Tablas: Deben ser incluidas en el texto final tamaño y tipo de letra (Times New Roman 10), en colores blanco y negro. Cada figura, gráfico y tabla se anexarán al final del manuscrito en hojas separadas, sólo en el caso de arbitraje.

Tablas – Construidas con la herramienta Tabla del procesador MS Word, deberán ser numeradas consecutivamente, referidas en el texto e insertadas en el lugar correspondiente. Para su incorporación en el texto, dejar una línea en blanco antes de la tabla y dos líneas en blanco después de ella. Cada tabla debe tener un título

breve. Las aclaratorias deben estar al pie, no en el título. Los encabezamientos de las columnas serán cortos, abreviados y cuando sea necesario, serán explicadas en notas al pie.

Títulos de tablas – Deberán ser incluidos en una línea inmediata superior de la Tabla y alinearlos a la izquierda, coincidiendo con el margen izquierdo de la tabla. Utilice fuente Times New Roman, tamaño 10. Ejemplo:

Tabla 1. Parámetros técnicas analíticas utilizadas.

Parámetro	Técnica Analítica	Unidad
pH	Directo, Potenciométrico	-----
SST	SM, Gravimétrico	mg/L
SSV	SM, Gravimétrico	mg/L
DQO	SM, Reflujo Abierto	mg/L

SM: Standard Methods

Figuras / Fotografías – Todas las figuras, gráficos, ilustraciones y fotografías serán consideradas como figuras en formato JPG 300Dpi y deberán ser numeradas consecutivamente con números arábigos, referidas en el texto e insertadas en el lugar correspondiente. Su presentación se hará a color o en blanco y negro. Las fotomicrografías deben incluir una escala gráfica. En caso de requerir leyendas, éstas deberán escribirse utilizando fuente Times New Roman, tamaño 10. Para su incorporación en el texto, dejar una línea en blanco antes de la figura y dos líneas en blanco después de ella.

Título de Figura / Fotografía – Deberá ser incluido en la línea inmediatamente inferior de la Figura, alineado a la izquierda, coincidiendo con el margen izquierdo de la Figura y utilizando fuente Times New Roman, Tamaño 10.

Ejemplo:

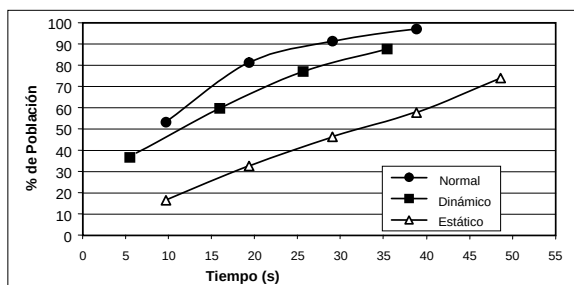


Figura 1. Eliminación de H₂S en función del tiempo de retención para diferentes cargas másicas en los biofiltros.

Fórmulas o Ecuaciones – Deberán ser generadas por editores de ecuaciones actualizados, utilizando fuente Times New Roman, tamaño 10, negritas y centradas. También deberán ser numeradas en secuencia y referidas en el texto. Para su incorporación dejar una línea en blanco, antes y después de la ecuación. Ejemplo:

$$CSSD(u) = 12 \int_{-\infty}^{\infty} (f(x-u) - g(x))^2 dx, \quad (1)$$

$$H_{ij}(f) = \frac{\partial^2 f(x-u)}{\partial x_i \partial x_j}. \quad (2)$$

Referencias: Las referencias deben limitarse a trabajos publicados pertinentes al artículo y citadas en el texto. Un “Abstract” identificado adecuadamente /Abs..) puede ser citado sólo cuando sea la única fuente bibliográfica disponible. Los autores son responsables de la exactitud de las referencias. Las referencias deben ser ordenadas alfabéticamente. La cita de cada referencia debe ser incluida en el texto por el apellido del autor y año de publicación.

Cuando la cita de cada referencia tenga más de un autor se colocará según el ejemplo: (Acosta et al. 2004). El estilo de citación debe ser el siguiente:

Artículos: Apellido del primer autor, seguido por las iniciales de su nombre, iniciales del nombre y apellido de cada coautor, **año, título del trabajo** (solamente con la primera letra en mayúscula), nombre de la revista (abreviado como en Word List of Scientific Periodicals y en letras cursivas o subrayado, volumen número (N°) (si es necesario) y página inicial – página final. Se debe utilizar fuente Times New Roman 10, efecto versal para el nombre del o los autores. Alineación de párrafo justificado y sangría de 0,7 cm a la izquierda a partir de la segunda línea del párrafo. Ejemplos:

PIERMATTEI D., (1996). “Atlas de abordajes quirúrgicos de huesos y articulaciones. Perros y gatos”. 3a. Edición. Interamericana Mc Graw-Hill, México. p. 298-299.

KYLE R.F., SCHAFFHAUSEN J.M., BECHTOLD J.E., (1991). “Biomechanical characteristics of interlocking femoral nails in the treatment of complex femoral fractures”. *Clinical Orthopaedics* 267(15): 169-173 y/o 267:169-173.

KAPANDJI A., (1998). “Fisiología Articular, Miembro Superior”. Editorial Medica Panamericana; 5ta Edición; Tomo I, Madrid, España.

Zimmer Internal fracture fixation, Catálogo, sección B. U.S.A, (1998). www.zimmer.com. Consultado el 10/10/2010.

NOTA: Las contribuciones no deben exceder a las siguientes extensiones:

Ensayos, artículos de opinión y reseñas (5 páginas, Times New, letra 12, a doble espacio, máximo una figura y una tabla.

Para **Artículos de revisión y artículos científicos** (15 páginas)

Comunicaciones cortas (hasta 7 páginas) bajo las mismas especificaciones.

Revista Tribuna del Investigador

INSTRUCCIONES A LOS ÁRBITROS

La revisión de los pares es el elemento central del proceso de arbitraje. Para que el proceso sea imparcial se aplica el sistema doble ciego (autores y árbitros son anónimos). Todo trabajo debe ajustarse a las normas exigidas por la Revista Tribuna del Investigador. Los árbitros deberán considerar la pertinencia del artículo para el área. Exigir que el trabajo tenga claridad, coherencia, buena ortografía, originalidad y vigencia o importancia de la investigación desarrollada. Los árbitros deberán regirse por la guía anexa (Planilla de Evaluación) explicando en el formulario aquellos aspectos que considere necesarios para orientar y hacer sugerencias que considere necesarias a los autores y podrá utilizar hojas adicionales si lo estiman conveniente para brindar una información amplia a los autores. El arbitraje debe ser un proceso didáctico que permita calidad de los artículos publicados.

Aspectos a considerar	Criterios de evaluación
Título	1. El título debe resumir la idea principal del trabajo. 2. Debe expresar el objeto e intención de investigación. 3. La extensión no debe exceder de doce palabras. 4. Una buena opción para determinar un buen título, es que sea la expresión del resultado más importante de la investigación
Resumen	1. No debe exceder de 250 palabras y ser un sumario completo del contenido del trabajo. 2. Toda información debe proceder del texto del trabajo, que permita a los lectores reconocer con rapidez el contenido. 3. Debe ser preciso, que refleje de manera correcta el objetivo y contenido del manuscrito. 4. Deben definirse todas las abreviaturas (excepto las unidades de medida) y los acrónimos. 5. Sólo debe incluirse información que aparezca en el cuerpo del escrito. Debe contener: breve introducción que justifique la temática, objetivos generales de la investigación, metodología (métodos y técnicas utilizados) en el proceso de investigación, resultados y una síntesis de las conclusiones del trabajo.
Palabras clave	1. Deben ser representativas del trabajo para facilitar su consulta en bases de datos. Debe evitarse el uso de palabras genéricas.
Introducción	1. Debe representar el trabajo a través de una justificación sustentada. 2. Debe dar cuenta de la importancia del trabajo
Desarrollo del Trabajo	1. Consideraciones teóricas y metodológicas que sustentan el trabajo. 2. Uso correcto del idioma (sintaxis, gramática) 3. Cuando se utilicen abreviaturas, la primera vez que aparezcan en el texto, deben ser precedidas por el significado en extenso. 4. Organización interna coherente y equilibrada. 5. Toda información empírica debe tener la fuente y referente teórico. 6. Se recomienda que los trabajos teóricos confronten autores. 7. Debe quedar claro cuál es el aporte del o los autores del artículo
Notas a pie de página	1. Son sólo para aclarar o ampliar aspectos. No se debe incluir referencias bibliográficas.
Conclusiones	1. Deben constituir una reflexión de los resultados y derivarse del cuerpo del trabajo.
Bibliografía	1. Dependiendo de la temática, debe reflejar uso de publicaciones recientes.

Revista Tribuna del Investigador

OPINIÓN GENERAL:

Calificativo	Criterios de evaluación
Publicable sin modificaciones	El trabajo no tiene observación, ni de forma ni de fondo
Publicable con ligeras modificaciones	El trabajo amerita modificaciones de forma
Publicable con modificaciones sustanciales	El trabajo amerita importantes modificaciones de fondo
NEGADO	El trabajo tiene problemas de forma y fondo cuya corrección implica reelaboración del trabajo.

TRIBUNA DEL INVESTIGADOR

Volumen 17, Número 1. 2016

Editorial

1

Instituto de Medicina Experimental (IME)

Discurso inaugural. 1940. *Dr. Augusto Pi Suñer*

5

Discurso pronunciado con motivo de la celebración de los 75 años de la creación del Instituto de Medicina Experimental (IME). *Dr. Marcelo Alfonso R.*

10

El Instituto de Medicina Experimental conmemoró los 150 años del natalicio del Dr. José Gregorio Hernández. Pionero de la Medicina Experimental en Venezuela (1864-2014). *María I. Giacopini de Zambrano*

16

Programa de la celebración de los 75 años de la fundación del IME

20

Estructura y organización del Instituto de Medicina Experimental

23

Secciones (Informes de los últimos cinco años)

28

Laboratorios (Informes de los últimos cinco años)

52

"Políticas de investigación de los Institutos de la Facultad de Medicina". Resumen del foro. Moderador: *Dr. Alexis Mendoza-León*. Participantes invitados: *Dr. Félix Tapia, Dr. Marcelo Alfonso, Henry Bermúdez, María A. Lorenzo y Belkisyolé Alarcón de Noya*

99

Instituciones que sustentan la investigación del Instituto de Medicina Experimental Humberto García Arocha (1912-1995). *Sonia Hecker de Torres*

Biblioteca del Instituto de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina. Alecia Freites de Acosta: Semblanza y reconocimiento. Biografía de la constancia. *José M. Francisco y Consuelo Ramos de Francisco*

101

Repositorio Institucional Saber UCV: Ventana al conocimiento. *Mauricio Sáez y Levi Galindo*

110

La Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria y sus vínculos con el Instituto de Medicina Experimental UCV. *Consuelo Ramos de Francisco*

113

Instituto de Medicina Experimental y el Programa de Estímulo al Estudiante Investigador. *Isaac Blanca, Dolores Moreno y María I. Giacopini de Z.*

118

Resúmenes de los trabajos estudiantiles del Programa de Estímulo al Estudiante Investigador

123

Postgrado en Ciencias Fisiológicas: Misión, visión y perspectivas. *Keybell Díaz, Carmen García y Zury Domínguez*

155

Resúmenes de los trabajos presentados por los estudiantes del Postgrado en Ciencias Fisiológicas

158

Simposium sobre Enfermedades Degenerativas

Genes y demencia. *Carmen C. García, Silvia Martínez, Bárbara Ochoa, Mario Losada, Rafaela Pérez y Fátima Torrico*

166

La peroxidación lipídica y enfermedades crónicas degenerativas. *María Isabel Giacopini de Zambrano*

171

TRIBUNA DEL INVESTIGADOR

Volumen 17, Número 1. 2016

Estrategias nutricionales frente al envejecimiento. Flor María Carneiro Muziotti	184
El grupo de trabajo sobre transición alimentaria y nutricional, el Grupo TAN 10 años de investigación acción. Alexander Laurentin	199
Transición alimentaria y nutricional, doble carga nutricional y síndrome metabólico. Mercedes López de Blanco y Mercedes Schnell	202
Trabajos de investigación presentados en las XXIV Jornadas Científicas "Dr. Francisco De Venanzi" Las mujeres en las publicaciones del Instituto de Medicina Experimental de la Universidad Central de Venezuela: una perspectiva de 40 años. Ítala Lippo de Becemberg y Daissy Marciano	209
Estrategias para la detección molecular temprana de alfavirus potencialmente epidémicos. Julio Zambrano	216
Anticuerpos anti-receptores b1 adrenergicos en pacientes con Enfermedad de Chagas: Estandarización de la prueba (Elisa) con el péptido sintético de la segunda Asa extracelular del receptor b1 adrenérgico. Eglys Marquez, Zoraida Díaz, Arturo Muñoz y Belkisyole Alarcón de Noya	221
Manejo perioperatorio espinal electivo en fibromialgia de alfavirus potencialmente epidémicos. Jesús M. Rodríguez	228
Suplemento de la dieta de gallinas ponedoras con ácidos grasos de la serie omega 3 (n-3) y su incorporación en los fosfolípidos de la yema de huevo. Sandra Golfetto, Iván Golfetto, Ana María Miskiewicz, Ivanna Golfetto, Andrea Golfetto, Ninoska García, Virgilio Bosch	233
Ácidos grasos trans (eláidico y linoleláidico) en margarinas expendidas en Caracas desde el año 2010 hasta el 2015. Holger Ortiz, J. Montilla, Alfonso Pérez, Rodríguez O.	238
Rol de la 3a, 5a-tetrahidroprogesterona (alopregnanolona) en el control de la neurogénesis durante el desarrollo y en el cerebro adulto. Nathalie Gago, Katherine Alcalá, Marianny Pernía, Gazzen Ezzi, Yvette Akwa, Michael Schumacher, Elizabeth Cardillo, Hilda Guerrero, Dayssi Marciano	244
El efecto del factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la Interleucina 6 sobre la proliferación de osteoblastos de rata Sprague-Dawley. Alfonso González, Placeres-Uray Fa, Alfonso M. J., Ítala L. de Becemberg	254
Otras actividades en los últimos cinco años Discusión de literatura científica por estudiantes de la cátedra de Fisiología normal de la Escuela de Medicina "Luis Razetti"	262
Valores de referencia de energía y nutrientes para la población venezolana	266
Entrega de premios "Dr. Francisco De Venanzi" y Geociencias 2013-2014	270
Instrucciones a los autores y a los árbitros	272