

A CIENCIA CIERTA RANGELIANO

REVISTA DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA

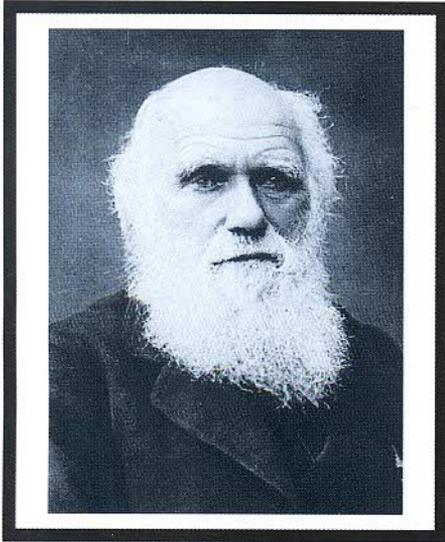
Caracas, 14 de octubre de 2008. Año 5. No 30



Lo Escrito,
Lo Pensado,
La Historia

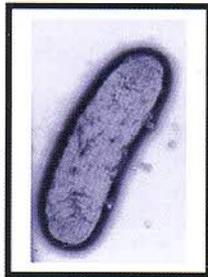
Actualidades en
Investigación
Científica

Sabias
que...



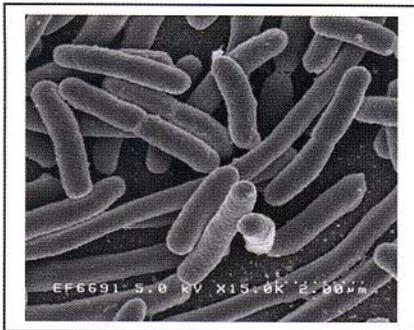
DARWIN 200 Años

EVOLUCIÓN, SELECCIÓN Y
CAMBIO DE PARADIGMA

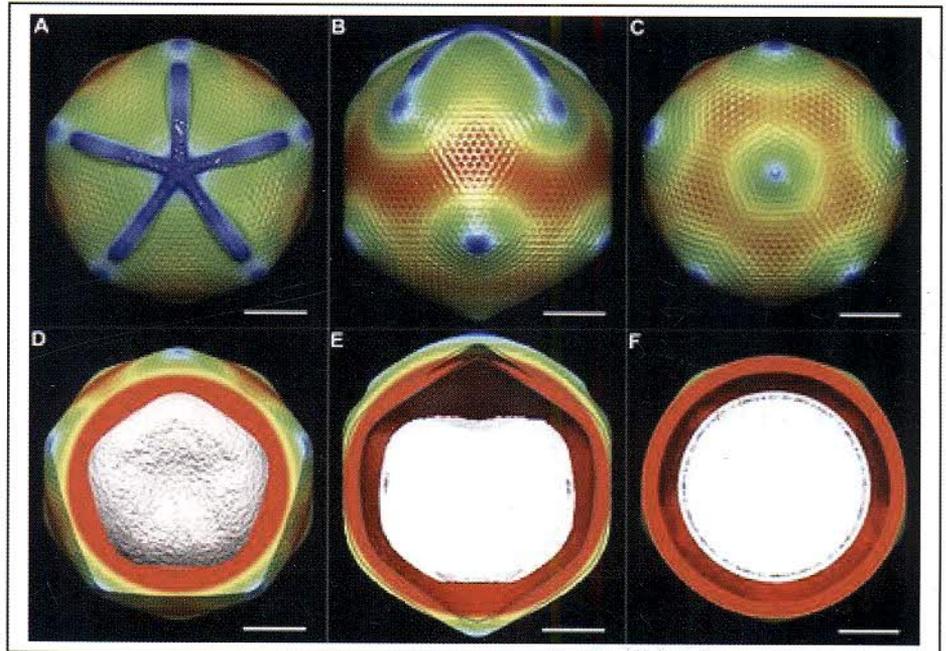


Reflexiones Profesionales

CEPA VS CLON



AVANCES EN EL
DIAGNÓSTICO MOLECULAR
DE ENFERMEDADES
INFECCIOSAS



LOS AMANTES DE SOPHIE

Los mimivirus

INDICE

EDITORIAL

3

LO ESCRITO, LO PENSADO, LA HISTORIA

4

ACTUALIDADES EN INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

5

DARWIN 200 AÑOS. EVOLUCIÓN, SELECCIÓN Y
CAMBIO DE PARADIGMA

CARLOS RAMÍREZ

6

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS

DANIEL MARCANO

7

LOS AMANTES DE SOPHIE:
LOS MIMIVIRUS

CARLOS APONTE

8

CEPA *VERSUS* CLON

SANDRA FERNÁNDEZ

9

POSTERS XXXII JORNADAS CIENTÍFICAS

10



[La paradoja de la civilización industrial avanzada] consiste en el carácter racional de su irracionalidad. Su productividad y eficiencia, su capacidad de incrementar y difundir las comodidades, de convertir lo superfluo en necesidad y la destrucción en construcción, el grado en que esta civilización transforma el mundo de los objetos en extensión del alma y el cuerpo del hombre hace dudosa hasta la misma noción de enajenación. La gente se reconoce a sí misma en sus comodidades; encuentra su alma en su automóvil, en su aparato de alta fidelidad, su casa, su equipo de cocina. El mecanismo que une el individuo a su sociedad ha cambiado, y el control social se ha incrustado en las nuevas necesidades que ha producido.

HERBERT MARCUSE



**SOCIEDAD CIENTIFICA
DEL INSTITUTO
NACIONAL DE
HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"**



JUNTA DIRECTIVA

Fcta. Ofelia Segovia
Presidenta
Lic. Iraima Monsalve
Vicepresidenta
Lic. Maria Elena Moncada
Tesorera
Fcta. Anitza Coste R.
Secretaria de actas
Lic. Pierina D' Angelo
Suplente
Fcta. Yajaira Oropeza
Suplente

REVISTA DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA:

Fcta. Ofelia Segovia
Directora
EDICIÓN

Fcta. Ofelia Segovia
Fcta. Yajaira Oropeza
Dr. Carlos Aponte

DISEÑO, DIAGRAMACIÓN Y PORTADA

Dr. Carlos Aponte

Coordinador de investigación

Gerencia de Docencia e Investigación

IMPRESIÓN

Gráficas Mateprint PH c.a.

DEPOSITO LEGAL: pp200202CS1409
Issn: 1690-3412

En esta edición encontraremos artículos de interés humano y científico, así como los resúmenes de veintiséis (26) trabajos libres, que se presentaron en las XXXIII Jornadas Científicas, celebradas del 19 al 23 de octubre de 2009, en el marco del 71 aniversario de nuestra institución.

Hoy le ofrecemos un número impregnado de sensibilidad, igualmente consideramos que es el momento propicio para exhortar a los miembros de la Sociedad a intervenir enérgicamente en las actividades, así como también a formar equipos de trabajo, que les permitirá participar en las nuevas elecciones de la Junta Directiva.

Para finalizar solo me queda decirles a los investigadores y profesionales, que siempre nos acompañan, que cada día me siento más comprometida con ustedes, estaré aquí, suministrándole información y apoyándolos en su admirable labor. Ustedes son los que con su dedicación y compromiso mantienen nuestro eslogan institucional siempre en alto "**Gente, Ciencia y Tecnología al Servicio de la Salud**"

Acta. Ofelia Segovia
Presidenta

LO ESCRITO, LO PENSADO, LA HISTORIA



*Ahora vemos que la inteligencia que investigó y reveló los
secretos ocultos de Toda la Naturaleza yace postrada
prisionera de la noche*

BOECIO

*Y esta nuestra vida, libre de la frecuentación pública,
Halla lenguas en los árboles, libros en los arroyos que fluyen,
Sermones en las piedras y bien en todas partes*

SHAKESPEARE



ACTUALIDADES EN INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Redacción: Carlos Aponte
GERENCIA DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
INHR

FARMACOLOGÍA

LA TALIDOMIDA

EL ORIGEN DE LAS MALFORMACIONES NEONATALES



La talidomida se sintetizó por primera vez en el año de 1954 en los laboratorios Chemie Grünenthal, en Alemania, con el nombre molecular de alfa-phtalyglutamic-acid-imida, y ya, al final de los años 50, la talidomida se convertía en la tercera droga más vendida del mundo. Todo esto, gracias a sus efectos sedantes e hipnóticos, y su utilización en el tratamiento del vómito asociado al primer trimestre del embarazo. Adicionalmente y para el momento, a la talidomida no se le reconocía ningún efecto tóxico relevante pues los ensayos *in vivo* demostraban que a dosis de 10 000 mgr/Kgr ningún efecto colateral fue observado. Pero, una vez comercializada la talidomida, un número elevado de bebés malformados, con miembros atrofiados o faltantes, y con importantes alteraciones masivas internas, comenzaron a engrosar las estadísticas. Así, más de 10 000 niños fueron afectados en el mundo.

Varias hipótesis intentaron explicar el origen de las malformaciones provocadas por la talidomida: la alfa-phtalyglutamic-acid-imida modificaría la expresión de ciertos genes, induciría la muerte celular, reaccionaría durante la formación de cartilago, sobre la vascularización, entre otras. Recientemente, el equipo de Neil Vargesson sugiere que el efecto teratógeno de la molécula es debido a su propiedad antiangiogénica; es decir, la capacidad de evitar la formación de nuevos vasos sanguíneos. Vargesson utilizó el análogo de la talidomida: CPS₄₉ en embriones de pez zebra, en células cardíacas de roedores y en células humanas de la vena umbilical. Así, la talidomida parece detener el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en el embrión en desarrollo. El Dr. Vargesson declaró: **"Hemos resuelto un rompecabezas de 50 años, para finalmente deducir cómo la talidomida provoca los defectos en las extremidades y por qué aparece preferentemente en las extremidades"**.

C. Therapontos et al. *PNAS* doi: 10.1073/pnas.0901505106, 2009

AMBIENTE

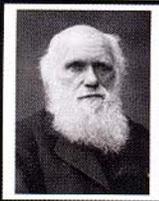
LOS PESTICIDAS

Y EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON



"El riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson (EP) se ha multiplicado por 1.8 en aquellos agricultores que han esparcido pesticidas a lo largo del ejercicio de su profesión, existiendo una fuerte correlación con la duración y la frecuencia de utilización de dichas sustancias. El trabajo de Elbaz y col (2009) pone en la palestra a una interesante familia de pesticidas: los insecticidas organoclorados (OC). Esta familia es constituida por el DDT, los dlenos (Aldrin, Dieldrin y Endrin), el hexaclorociclohexano, los indenos clorados (Toxafeno) y otros clorados (Endosulfán, Hexaclorobenceno y Tetrasulfán). Los organoclorados son capaces de multiplicar el riesgo a Parkinson en 2.4 en todos aquellos sujetos que han expuestos sus cultivos a tal tóxico. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado la clara toxicidad de los organoclorados sobre las neuronas dopaminérgicas (DA). La pérdida de DA de la sustancia negra compacta (SNc) junto a una disminución del contenido de dopamina estriatal, representan las alteraciones histológicas y neuroquímicas más importantes de la EP y son responsables de la mayoría de las alteraciones motoras que presentan los pacientes parkinsonianos (Luquin, MR. 1998. MODELOS EXPERIMENTALES DE ENFERMEDAD DE PARKINSON. Disponible en: <http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/t-movimiento-2.html>). Sin embargo, el modo de acción de los organoclorados aún no ha sido elucidado. Sabemos que dichos pesticidas tienen acción estimulantes primero y luego depresoras sobre el sistema nervioso central y periférico. Los metabolitos son también tóxicos, así como los disolventes que suelen utilizarse. Su principal acción tóxica es ejercida sobre el sistema nervioso, interfiriendo con el balance entre los iones sodio y potasio en las neuronas, impidiendo la transmisión normal de los impulsos nerviosos tanto en insectos como en mamíferos. A pesar de la prohibición que pesa sobre los OC en numerosos países, estos tóxicos fueron utilizados extensivamente entre los años 1950 y 1990 en diversos cultivos: frutas, legumbres, maíz, entre otras. "Nuestros hallazgos apoyan la hipótesis de que factores de riesgo ambientales como la exposición a plaguicidas profesional puede dar lugar a la neurodegeneración", dijo el Dr. Elbaz. En Venezuela, Pierre F. & Betancourt, P. (2007), trabajando en la depresión de Quibor, Edo. Lara, detectaron, en dos de los sistemas de producción evaluados (cebolla cultivada) se detectaron residuos del herbicida OC butaclor en un rango de 0,86 a 1,80 mg kg⁻¹, valores considerados inaceptables. Sin embargo, Venezuela cuenta una legislación que prohíbe el uso de OC, ya que en la misma, son considerados contaminantes orgánicos persistentes; no obstante, el uso de DDT, el principal compuesto OC de los insecticidas, es una excepción. Fuentes informales hablan de su contrabando y uso agrícola ilegal en el país

A. Elbaz. *Annals of neurology*. doi:10.1002/ana.21717, 2009



ARTÍCULO

DARWIN 200 AÑOS: EVOLUCIÓN, SELECCIÓN Y CAMBIO DE PARADIGMA

Este año 2009 para la ciencia marca un doble acontecimiento; se cumplen 200 años del nacimiento de Charles Darwin y el 150 aniversario de la publicación de su libro "El Origen de las Especies por medio de la selección natural", en el que estableció que la explicación de la diversidad que se observa en la naturaleza se debe a las modificaciones acumuladas por la evolución a lo largo de las sucesivas generaciones.

Hablar de Darwin es hablar de cambio de paradigmas y de revoluciones científicas. Todo su trabajo ha sido objeto de controversias y debates, pero no cabe duda que tuvo una influencia decisiva sobre las diferentes disciplinas científicas, y sobre el pensamiento moderno en general. Recogió su teoría en su libro El origen de las especies, publicado el 24 de noviembre de 1859 y que se agotó el primer día en que salió a la venta. En 1871 publicó El origen del hombre, donde defendía la teoría de la evolución del hombre desde un animal similar al mono, lo que provocó gran controversia religiosa, dentro de los círculos científicos del siglo XIX.

En sus inicios, poco después de la publicación del libro de Darwin, la evolución y la selección natural fueron ampliamente discutidas por las comunidades científicas y religiosas. Aún así, en esa época, las ideas de Darwin ya eran apoyadas por la mayoría de los científicos, siendo su mayor defensor Thomas Henry Huxley, "el Bulldog de Darwin". Los otros científicos que en esa época consideraban la teoría como incompleta, criticaban que esta no presentaba ningún mecanismo capaz de transmitir la herencia en los seres vivos; esto ya que desconocían que Gregor Mendel había estudiado las leyes de la herencia en 1865 (teorías de Mendel que permanecieron desconocidas -incluso por Darwin- hasta el siglo XX). Otro de los problemas a los que se enfrentó la teoría de Darwin en esa época, era la imposibilidad que tenían de conocer la edad correcta de la Tierra. Por ejemplo, según los estudios de Lord Kelvin, que posteriormente resultaron equivocados, postulaban erróneamente que la edad de la Tierra era demasiado pequeña para albergar en su historia el largo proceso evolutivo necesario por las especies naturales. Así, Kelvin afirmó que sólo mediante el diseño inteligente se podía haber alcanzado la gran diversidad biológica actual. Sin embargo, las ideas de Kelvin chocaban con la datación de la Tierra propuesta por los geólogos con base en los primeros estudios sobre la edad de diferentes tipos de rocas, y la cuestión de la edad de la Tierra era un tema de actualidad científica que sólo sería resuelto a favor de Darwin, solo tras el descubrimiento de la radiactividad por Becquerel.

En 1875 el teólogo Charles Hodge acusó a Darwin de negar la existencia de Dios al definir a los humanos como el resultado de un proceso natural en lugar de una creación diseñada por Dios.

Hoy en día, aunque en biología se consideran como correctas las ideas básicas de Darwin, las cuales conforman parte de la Síntesis evolutiva moderna (actual

teoría de la evolución); aún siguen existiendo algunos lugares en los que el debate religioso-científico se mantiene, como en Estados Unidos y en algunos lugares de Australia.

En pleno auge de la teoría de la selección natural, y tras las controversias iniciales, una versión simple y errónea inspirada en este mecanismo evolutivo propuesto por Charles Darwin, fue poco a poco, igualmente ganando terreno en la aplicación de la selección natural a las sociedades humanas (política, economía, etc.). Esta doctrina, conocida como "darwinismo social", postulaba y utilizaba el argumento de la ley del más fuerte y su prevalencia para justificar la diferenciación de las clases sociales o diferencias entre los diferentes grupos raciales. Sin embargo, Darwin y su teoría nunca favoreció tal visión de la sociedad, y él consideraba este tipo de aplicaciones de la selección natural como una aberración. Como puede verse en sus diarios (<http://darwin-online.org.uk/2009.html>), Darwin mostraba gran simpatía por las gentes esclavizadas u oprimidas. Sin embargo, el darwinismo social constituyó la base inicial de movimientos de tipo eugenésicos iniciados en 1883 por Francis Galton. Sin embargo, los movimientos creacionistas anti-evolución, aún utilizan el Darwinismo social como una falacia de Argumentum ad consequentiam, para tratar de desacreditar la Síntesis evolutiva moderna (actual teoría de la evolución).

La Teoría Sintética de la Evolución en general significa la integración de la teoría de la evolución de las especies por selección natural de Charles Darwin, la teoría genética de Gregor Mendel como base de la herencia biológica, la mutación genética aleatoria como fuente de variación y la genética de poblaciones matemática. Esencialmente, la síntesis moderna introdujo la conexión entre dos descubrimientos importantes: la unidad de la evolución (los genes) con el mecanismo de la evolución (la selección). También representa la unificación de varias ramas de la biología que anteriormente tenían poco en común, especialmente la genética, la citología, la sistemática, la botánica y la paleontología.

Es indudable que la teoría de la evolución, enunciada por Charles Darwin a mediados del siglo XIX, provocó una revolución científica. Los conceptos de esta teoría, como el de selección natural, han permeado desde entonces casi todas las disciplinas científicas. Así, puede constatarse cómo han surgido áreas de estudio que van desde la evolución química prebiótica y la evolución molecular hasta la evolución tecnológica, pasando por ideas de la evolución aplicadas a las ciencias sociales y a las ciencias cognitivas. Por todo lo que significa Darwin para el cambio de pensamiento en las ciencias y en pensamiento moderno, no podemos más que destacar este doble acontecimiento en el año 2009, recordando la frase de Theodosius Dobzhansky (uno de los propulsores de la síntesis de la evolución): "En Biología nada tiene sentido si no se mira bajo el prisma de la Evolución"

El objetivo de todo proceso de diagnóstico médico es la determinación de la causa de una enfermedad. Normalmente el proceso de diagnóstico afecta a un único individuo, el paciente, y se realiza mediante unos protocolos preestablecidos y estandarizados; sin embargo, dichos protocolos deben irse actualizando con el tiempo de forma de obtener resultados de alta calidad más rápidos y con menor riesgo para el personal del laboratorio. En los últimos años hemos escuchado sobre los nuevos avances que se han realizado en materia de biología que tienen la capacidad de revolucionar el mundo de la medicina; así las palabras ADN y clonación son ya del dominio público, muchos oyeron de la clonación de la oveja Dolly y que ya se conoce la secuencia completa del genoma humano y de muchos microorganismos, pero sin embargo, ¿cómo pueden estas nuevas metodologías e información incidir en la salud?

Generalmente, la identificación de muchos microorganismos como bacterias, virus y hongos es complicada debido al riesgo de infección y a la dificultad de desarrollar el crecimiento de cultivos permisibles. La respuesta a estas dificultades puede ser sustentada por medio del análisis a través de métodos de biología molecular. En las décadas pasadas se desarrollaron metodologías poderosas del campo de la biología molecular para el estudio del material genético de los seres vivos. Un tópico de estudio importante de la biología molecular es el Ácido Desoxirribonucleico o ADN y el Ácido Ribonucleico o ARN. El ADN es la estructura que los seres vivos (incluyendo microorganismos patógenos como bacterias y virus) utilizan para almacenar su información genética; de esta forma, cada especie animal o vegetal y cada especie bacteriana cuenta con una secuencia de ADN específica que la caracteriza de manera única.

Hoy en día estas metodologías de la biología molecular están siendo trasladadas a los laboratorios clínicos para ser utilizadas en un mejor diagnóstico de una gran gama de enfermedades, y actualmente se conoce a esta nueva disciplina como Diagnóstico Molecular. Con esta aproximación se ha logrado un mejor manejo de las enfermedades con el consiguiente beneficio para los pacientes los cuales, gracias a esto, pueden tener un menor tiempo de hospitalización y un mejor pronóstico de recuperación, ya que, en vez de detectar a los patógenos mediante técnicas de cultivo que consisten en aislar al agente infeccioso y hacerlo crecer en el laboratorio fuera del paciente, podemos simplemente detectar la presencia del ADN del patógeno directamente de la muestra clínica, lo cual conlleva a un considerable ahorro de tiempo y dinero.

Las técnicas y protocolos utilizados en el diagnóstico molecular se circunscriben en el ámbito de la biología molecular básica. No estamos hablando de una tecnología excesivamente compleja, y de hecho cualquier laboratorio de biología molecular está capacitado técnicamente para llevar a cabo este tipo de análisis. Básicamente las técnicas comunes a todos los laboratorios de diagnóstico molecular son: el uso de enzimas de restricción, las técnicas de separación electroforética de ácidos nucleicos, la hibridación de ácidos nucleicos y la amplificación enzimática del ADN (PCR). Brevemente discutiremos cada una de estas técnicas:

Los enzimas de restricción (ER): Son proteínas que reconocen secuencias concretas del ADN, denominadas dianas de restricción y tienen actividad endonucleasa (cortan la doble hélice del ADN). Existen distintos tipos de ER según sea el tipo de secuencia reconocida y el lugar de corte. Las que tienen una aplicación más generalizada en el diagnóstico molecular son las de tipo II, que reconocen secuencias palindrómicas de entre 4 y 8 nucleótidos (secuencias que se leen igual de izquierda a derecha que de derecha a izquierda) y cortan el ADN en dicha secuencia. Son útiles para el estudio de mutaciones, ya que las mutaciones debidas a variaciones nucleotídicas o las pequeñas deleciones o inserciones pueden producir la pérdida de una diana o la aparición de una nueva diana donde antes del cambio ésta no existía.

Hibridación de ácidos nucleicos. Una de las características más singulares de la molécula de ADN es la complementariedad de bases, y esta propiedad es la que permite que se haya desarrollado esta técnica. La doble hélice de ADN está formada por dos cadenas antiparalelas en las que las bases nitrogenadas están apareadas de forma que una adenina (A) está siempre frente a una timina (T) y una citosina (C) está siempre frente a una guanina (G). Experimentalmente podemos separar las dos cadenas, proceso que denominamos desnaturalización, aplicando energía en forma de calor, rompiendo los enlaces químicamente o disminuyendo la concentración salina. Modificando estos parámetros en sentido opuesto podremos renaturalizar dos moléculas de cadena sencilla y obtener una cadena doble. El proceso de renaturalización dependerá fundamentalmente de la complementariedad de bases que presenten las dos cadenas sencillas. La identificación de secuencias de ADN mediante la técnica de hibridación consiste en obtener un fragmento de ADN (sonda) de secuencia complementaria a la región a identificar y marcarla enzimática o radioactivamente.

Amplificación enzimática de ADN. La amplificación enzimática del ADN consiste en la obtención de copias de una secuencia específica de ADN mediante una reacción en cadena de la ADN polimerasa (PCR), emulando in vitro el proceso de replicación de ADN que ocurre dentro de una célula. Esta metodología ha supuesto una auténtica revolución en el campo de la biología y genética molecular. Las ADN polimerasas son los enzimas centrales para esta técnica, ya que son las que llevan a cabo la replicación del ADN. Para ello precisan de una molécula de ADN de cadena sencilla que actúe como molde, un cebador (pequeña molécula de ácido nucleico de unos 15 a 20 nucleótidos) de secuencia complementaria a la cadena a sintetizar y nucleótidos activados para ser incorporados en la cadena naciente. Para amplificar cíclicamente una determinada secuencia de ADN los cebadores flanquean los extremos de la región que deseamos amplificar, y al incrementar la temperatura por encima de los 90 °C obtendremos cadenas sencillas de ADN que actuarán como molde en la reacción de amplificación. Para favorecer el apareamiento del cebador con su secuencia complementaria bajaremos la temperatura hasta un valor preestablecido y específico para cada oligonucleótido, a la cual el cebador se apareará con su secuencia complementaria. Utilizando como anclaje al cebador apareado, la ADN polimerasa iniciará la extensión de la cadena. El ciclo se iniciará de nuevo con la desnaturalización por calor de la molécula recién sintetizada. La repetición de este proceso entre 20 o 30 veces nos permitirá obtener millones de copias de la secuencia inicial. Esta tecnología ha tenido un impacto significativo en el diagnóstico y manejo de muchas enfermedades infecciosas, sobre todo en enfermedades producidas por microorganismos de lento crecimiento, tales como *Chlamydia*, *Mycoplasma*, micobacterias, etc., o por patógenos que no pueden ser cultivados como los virus del herpes, de la hepatitis, del papiloma humano y el citomegalovirus. También ha sido de gran utilidad para un mejor pronóstico de vida de los pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o el de la hepatitis C al desarrollarse ensayos de PCR para la medición de la concentración de estos virus (Carga Viral) en la sangre.

El Diagnóstico Molecular es una disciplina poderosa para la detección rápida y precisa de una serie de enfermedades infecciosas, conforme este tipo de diagnóstico continúe evolucionando será importante evaluar el costo-beneficio y su impacto real en el manejo y evolución del paciente. Así mismo, los médicos tendrán la necesidad de entender sus aplicaciones clínicas y estar pendientes de sus ventajas potenciales, limitaciones y utilidad.



LOS AMANTES DE SOPHIE

LOS MIMIVIRUS

CARLOS APONTE
GERENCIA DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
INHR



Fig. 1. Micrografía electrónica de un Mimivirus

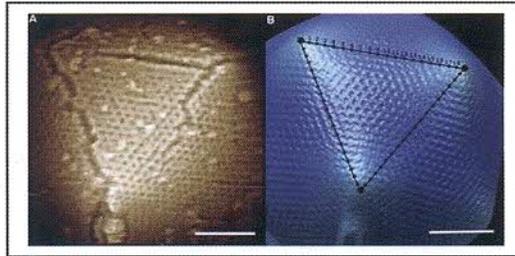


Fig. 2. Arreglos de los capsómeros en Mimivirus. A. Imagen AFM de una cara del virión. B. Imagen crióEM reconstruida por computadora de Mimivirus y orientada de la misma manera que A.

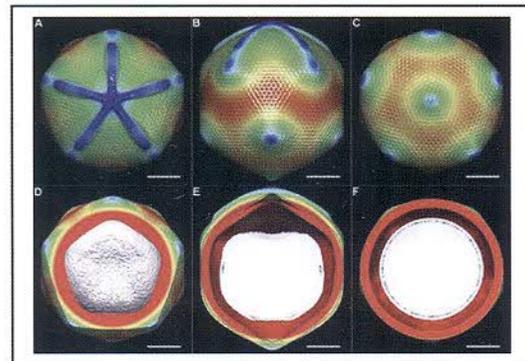


Fig. 3. Reconstrucción CrióEM de Mimivirus promediando el eje de simetría 5. A. La estructura de estrella de mar asociada al vértice. B y C. Imagen rotada respecto a la estructura de estrella de mar. D. Remoción del vértice asociado a la estructura de estrella de mar. E. Fragmento central de la reconstrucción que muestra la cara cóncava de la nucleocápsida. F. Fragmento central de la reconstrucción en el eje de simetría 5 asociado a la estructura de estrella de mar y la nucleocápsida envuelta rodeada por un espacio de baja densidad

En 1992, durante el estallido de un brote epidémico de neumonía asociado a *Legionella* en Bradford, Inglaterra, se aisló, en una torre de enfriamiento de un hospital, un microorganismo inusual creciendo en el interior de amibas y que semejava a cocos Gram positivos. Diez años más tarde, estudios realizados en *Acanthamoeba polyphaga* reveló características morfológicas únicas para estas partículas de 400 nm de diámetro y cápside icosaédrica (Fig. 1). Ellos constituyen una familia excepcional de "nucleocytoplasmic large DNA viruses (NCLDVs)": *Mimiviridae*. El nombre Mimivirus significa "mimicking microbe virus". Las enormes partículas pertenecientes a esta familia viral (Mimivirus no pasa a través de un filtro millipore 0,3 μm) tienen una doble cadena de ADN circular de 1,181,40 pares de bases, codificando para unas 900 proteínas. Muchas de estas proteínas son insólitas en el mundo viral, tal es el caso de la presencia de cuatro *aminoacyl-tRNA sintetasas*. El genoma es tan grande como los genomas de: *Mycoplasma genitalium* (580 kbp), *Ureaplasma urealyticum* (752 kbp), *Buchnera* sp. (641 kbp), y *Wigglesworthia brevipalpis* (698 kbp). El grupo de virus NCLDV incluye 4 familias: los virus envueltos *Poxviridae*, y los virus icosaédrico desnudos: *Iridoviridae*, *Phycodnaviridae* y *Asfarviridae*.

No es claro el papel de Mimivirus en enfermedad. Sin embargo, ratones experimentalmente inoculados (via intracardiaca) con las partículas virales muestran características histopatológicas de neumonía, aunque ningún virus es recuperado de los tejidos pulmonares. A su vez, se han detectado anticuerpos específicos dirigidos contra la cápside de Mimivirus en pacientes con neumonía adquirida en comunidad o en el hospital.

Los primeros estudios realizados sobre la cápside viral mediante criomicroscopía electrónica (crióEM) había mostrado que la estructura capsídica de Mimivirus era –como ya sabemos– un sólido poliédrico perfecto de unos 400 nm de diámetro (el icosaedro). A su vez, la partícula está rodeada de largas fibras que irradian fuera de la partícula. La partícula viral posee una capa externa proteica de unos 70 Å de grosor, correspondiendo a la proteína mayor (MCP). Existe además una nucleocápside de forma irregular, rodeada de una capa de unos 70 Å de grosor, y se encuentra separada de la cápside por una distancia de 300 a 500 Å. Resultados recientes dan nueva vida al estudio de la estructura fina de la cápside viral. Después de digestión enzimática para la remoción de las largas fibras de la cápside de Mimivirus, la estructura viral de la superficie capsídica fue puesta en evidencia y analizada mediante criomicroscopía y microscopía de fuerza atómica (AFM) (Fig. 2). Estos estudios revelaron la existencia de una curiosa estructura en forma de estrella de mar en uno de los ejes pentagonales especiales de la cápside viral en partículas maduras. (Fig. 3- 4) Los brazos de la estrella tienen un grosor 400 Å, unos 500 Å de ancho y una extensión de unos 2000 Å, lo que hace que se prolongue hacia el otro eje pentagonal. Esta estructura no tiene fibras asociadas, lo que facilitaría muy probablemente la liberación del genoma viral. Esto parece una reminiscencia de los bacteriófagos con cola. También, la existencia de un componente peptidoglicano externo en la cápside de Mimivirus hace, que estos agentes, mimeticen la pared celular de bacterias. Todas estas consideraciones coinciden con el hecho de que estas partículas reúnen genes de origen eucariótico, procariótico y del dominio Archaeal.

(Chuan Xiao, et al. (2009) Structural Studies of the Giant Mimivirus. *PLoS Biology* | www.plosbiology.org. 7:4)

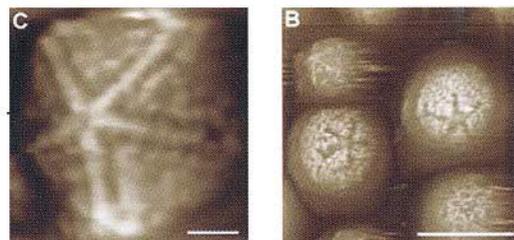


Fig 4. C. Imagen de alta magnificación de la característica estructura de estrella de mar. B. Imagen de media magnificación de partículas de Mimivirus parcialmente digeridas.

CEPA VS CLON

SANDRA FERNÁNDEZ
 DEPARTAMENTO DE BACTERIOLOGÍA
 INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
 "RAFAEL RANGEL"

Algunos de los términos más usados en el día a día de la Bacteriología Clínica no son exactos. La razón de esto posiblemente se debe a definiciones ambiguas, pero en muchos casos es el uso inadecuado del término. Discutamos dos de estos términos; Cepa y Clon.

De acuerdo con la primera edición del manual de Bergey *"una Cepa es obtenida de los descendientes a un único aislamiento en cultivo puro y usualmente se realiza por cultivo de pases sucesivos derivados de una única colonia inicial"* (1). Aunque ésta es la unidad básica operacional en bacteriología, esta definición tiene interesantes implicaciones. Primero, *"única colonia inicial"*, esta es hecha por decisión, no es un concepto natural y los descendientes son mantenidos de manera artificial. Segundo, *"único aislamiento en cultivo puro"*, indica que la Cepa ha sido aislada a partir de un sitio y tiempo particular. Esto es conflictivo con el significado del término Cepa en microbiología clínica. Por ejemplo, Meningococos aislados en el mismo tiempo de la nasofaringe, sangre y LCR de un sólo paciente, es casi seguro que derivaron de una única colonia inicial, pero serán considerados como Cepas distintas. Lo mismo aplica a aislados repetidos de un *Escherichia coli* particular, a partir de diferentes muestras de sangre, de un paciente con endocarditis infecciosa. En ambos casos el punto inicial en el espacio y tiempo, así como, el posterior desarrollo de la diseminación de bacterias se desconoce.

Por otra parte, usualmente se utiliza el término Clon para denotar la progenie de un individuo a través de reproducción asexual. Pero en bacterias, la reproducción es por fisión, por lo tanto todas las bacterias son por definición clonales en su origen. El término Clon ha sido útil en epidemiología, particularmente en el estudio de las relaciones entre aislados representando áreas geográficas ampliamente separadas. Una buena definición operacional de la palabra Clon, fue descrita por Orskov & Orskov (2) como el término para denotar *"cultivos bacterianos aislados independientemente a partir de diferentes localizaciones y en ocasiones a diferentes tiempos, pero que muestran características fenotípicas y genotípicas idénticos, y la explicación para esto es que tengan un origen común"*. Una definición menos específica pero frecuentemente utilizada, fue la que establecieron Tenover y col (3), *"aislados genéticamente relacionados (Clones) son aislamientos que son indistinguibles entre ellos por una variedad de pruebas genéticas..... o que son tan similares que se presume que son derivadas de un ancestro común"*.

La similitud entre los dos conceptos es evidente. Sin embargo, aislamientos análogos recuperados de diferentes áreas geográficas, usualmente se les conoce como clones más que como Cepas. Pero lo anterior es meramente teórico, pues en la práctica bacteriológica nosotros siempre trabajamos con muestras de un Clon. Y las muestras de nuevo son Cepas en el término taxonómico.

Al final la importancia de si el término utilizado es falso o verdadero, es por supuesto irrelevante. Pues, como dijo "Humpty Dumpty" en un tono más bien ofendido *"Cuando yo uso una palabra -- esa palabra significa exactamente lo que yo decido que signifique, ni más ni menos. La cuestión es --dijo Alicia--si puede usted hacer que las palabras signifiquen cosas tan distintas. La cuestión es --dijo Humpty Dumpty--quién ha de ser el amo, eso es todo"*. (Alicia en el país de las maravillas, Lewis Carroll).

REFERENCIAS

1. Staley JT, Krieg NR. Classification of prokaryotic organisms: an overview. In: Krieg NR, Holt JG, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1984. p. 1-4.

2. Orskov F, Orskov I. From the national institutes of health. Summary of a workshop on the clone concept in the epidemiology, taxonomy, and evolution of the enterobacteriaceae and other bacteria. *J Infect Dis*. 1983 Aug;148(2):346-57.

3. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol*. 1995 Sep;33(9):2233-9.



POSTERS XXXIII JORNADAS CIENTÍFICAS

EFFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS CRIOPROTECTORES SOBRE LA VIABILIDAD MORFOLÓGICA POST VITRIFICACIÓN EN EMBRIONES MURINOS

- **Martínez, M.** Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Maracay, Estado Aragua.
- **Cabrera, P.** Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela, Maracay, Estado Aragua

RESUMEN

Con la finalidad de determinar la mejor solución de vitrificación (SV), usando Etilenglicol (EG), Glicerol (G) y Sucrosa (Suc), se evaluó la apariencia morfológica post vitrificación de embriones murinos (*Mus musculus*). Ocho mezclas diferentes de crioprotectores fueron evaluadas, con las siguientes concentraciones: SV1: 0% de crioprotectores; SV2: 50% EG; SV3: 50% G; SV4: 50% Suc; SV5: 25% EG + 25% G; SV6: 50% EG + 0,3M Suc; SV7: 50% G + 0,3M Suc y SV8: 25% EG + 25% G + 0,3M Suc. El mayor número de embriones (94,7%) con apariencia morfológica normal, fueron los equilibrados con SV5. No hubo diferencia significativa entre la SV8 (88,9%) y la SV5. Mientras que los embriones criopreservados con las soluciones restantes, presentaron viabilidad morfológica más baja ($p < 0,05$). Estos resultados sugieren que la SV5 provee mejor tolerancia al proceso de vitrificación, observándose en los embriones la más alta viabilidad y la más baja frecuencia de anomalías morfológicas. Estos hallazgos contribuyen de manera importante, en la selección de los crioprotectores para la vitrificación.

(Palabras clave: embrión, murino, crioprotectores)

ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DEL PROCESO DE DIFERENCIACIÓN *IN VITRO* DE NEURONAS DEL HIPOCAMPO

Correa, G. y Longart, M.
Unidad de Neurociencias, Centro de Biociencias y Medicina Molecular, Instituto De Estudios Avanzados (IDEA), Caracas 1015A, Venezuela.

Los cultivos neuronales del Sistema Nervioso Central se han usado ampliamente para estudiar los mecanismos moleculares implicados en el proceso de diferenciación, así como también se han empleado como modelos *in vitro* para evaluar drogas y desarrollar nuevas terapias, de allí la importancia de caracterizar los principales aspectos implicados en el desarrollo neuronal. En este estudio se establecieron cultivos primarios de células del hipocampo y mediante técnicas de inmunofluorescencia con anticuerpos específicos y marcadores no inmunológicos, se estudió la identidad de las células presentes, el crecimiento de los procesos neuronales, la densidad de vesículas sinápticas y los cambios morfológicos de los conos de crecimiento durante 1, 2, 3, 7, 15 y 21 días de cultivo. Durante el cultivo se observó un desarrollo normal de las redes dendríticas y axonales y formación de numerosas conexiones sinápticas. En los primeros 2 días se observó un marcaje ambiguo para el axón que posterior a los 3 días se diferencia exclusivamente como axón. La longitud de los procesos neuronales aumentó tanto para dendritas como para axones. La densidad de las vesículas sinápticas aumentó durante el desarrollo del cultivo. Finalmente, los conos de crecimiento al inicio del cultivo se observaron en su mayoría cerrados y con la maduración del cultivo se observó un incremento en la proporción de conos de crecimiento abiertos. Este trabajo recoge de manera simultánea y cuantitativa los principales aspectos del desarrollo neuronal en cultivo, estableciendo parámetros que permitirán describir de manera más precisa las diferentes etapas del proceso de diferenciación neuronal.

EVALUAR LA TOXICIDAD AGUDA Y LA ACTIVIDAD ANTICONVULSIVANTE DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE HOJAS SECAS DE *ROLLINIA FENDLERI* (ANNONACEAE).

Álvarez, A., Montero, Y., Gimón, Y., Guevara, B.H., Amaro, M.I., Rodríguez, Ch, Ibarra, S y Collman, T. Lab. Neurofarmacología, Lab. de Bioensayos de Productos Naturales y Postgrado de Toxicología. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela.-Caracas

INTRODUCCIÓN: Las hojas secas de *Rollinia fendleri* (ER) son utilizadas en la medicina tradicional venezolana, como antiparasitario y antimicrobiano. ER no ha sido estudiada desde el punto de vista fitoquímico ni farmacológico. Existe escasa información sobre sus efectos biológicos a nivel del sistema nervioso central (SNC) y su toxicidad.

OBJETIVOS: Evaluar la toxicidad aguda, los efectos centrales, la actividad anticonvulsivante para un modelo de convulsiones tónico clónicas y la neurotoxicidad del extracto etanólico de hojas secas de ER.

MÉTODOS: Las hojas secas fueron tratadas por extracción continua en un soxhlet. El extracto ER fue administrado por vía intraperitoneal (ip), en ratones NMRI. Se determinó DT₅₀ y DL₅₀, neurotoxicidad mediante el Rotarod y la DE₅₀ de su potencial anticonvulsivante en el modelo de electroshock máximo (MES).

RESULTADOS: Se observó que el efecto tóxico producido por este extracto fue la incoordinación motora a dosis 500 mg/kg. En cuanto a la actividad anticonvulsivante, se observó a dosis mayores a 325 mg/Kg y tiene un efecto protector a los 30 min post administración. Se evidenció la neurotoxicidad a los 30 min post administración a dosis de 600 mg/Kg. La actividad anticonvulsivante y la neurotoxicidad en los ratones fue expresada en términos de medidas DE₅₀: 328,71 (267-473) y DT₅₀: 741,76 (566-823); las cuales pueden ser comparadas con las DE₅₀ y DT₅₀ de fármacos anticonvulsivantes (Valproato y Fenobarbital). El índice de protección (IP) para el extracto fue 2.25 lo que sugiere que están buen anticonvulsivante como el del fenobarbital el cual tiene un IP de 3.2.

CONCLUSIÓN: Se obtuvo una DE₅₀ de 328,71 mg/kg, que no es cercano a la DT₅₀: 741,76 mg/kg, lo que indica que su margen terapéutico no es estrecho. Tiene un buen IP al compararlos con otros IP de anticonvulsivantes conocidos. La neurotoxicidad es observada en el extracto a los 30 min a dosis >600 mg/kg.

Palabras clave: *Rollinia fendleri*, neurotoxicidad, anticonvulsivante, Annonaceae.

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE LA CORTEZA DE *CUSPARIA TRIFOLIATA* (RUTACEAE).

Álvarez, A., Montero, Y., Gimón, Y., Guevara, B.H., Amaro, M.I., Rodríguez, Ch, Ibarra, S y Collman, T. Lab. Neurofarmacología, Lab. de Bioensayo de Productos Naturales y Postgrado de Toxicología. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela.-Caracas.

OBJETIVOS: La *Cusparia trifoliata* (EC) es utilizadas en la medicina tradicional venezolana como antiparasitario e hipoglucemiante. En vista del auge de su uso en la población venezolana, el reporte de efecto sedante por otras especies relacionadas, y la escasa información sobre su toxicidad, y actividades biológicas a nivel del sistema nervioso central (SNC) evaluamos su potencial neurotóxico y posible efecto anticonvulsivante.

MÉTODOS: La corteza de *C. trifoliata*, fue administrado por vía intraperitoneal (ip), en ratones NMRI. Se determinó DL₅₀ y DT₅₀, neurotoxicidad mediante el Rotarod y la DE₅₀ de su potencial anticonvulsivante en el modelo de electroshock máximo (MES).

RESULTADOS: Se observó que el efecto tóxico producido por el extracto fue incoordinación motora a dosis 650 mg/kg para EC. En cuanto a la actividad anticonvulsivante, se demostró a dosis mayores de 250 mg/kg, a partir de las 4 h post administración. Se evidenció la neurotoxicidad a los 30 min post administración a dosis de 650 mg/kg. La actividad anticonvulsivante y la neurotoxicidad en los ratones fue expresada en términos de medidas DE₅₀: 358,40 (228-490) y DT₅₀: 578,58 (521-637); las cuales pueden ser comparadas con las DE₅₀ y DT₅₀ de fármacos anticonvulsivantes conocidos (Valproato y Fenobarbital). El índice de protección (IP) para el extracto fue 1.6 lo que sugiere que están buen anticonvulsivante como el del valproato el cual tiene un IP de 1.6

CONCLUSIONES: Se obtuvo de EC que tiene una DT₅₀: 358,40 mg/kg y una DE₅₀: 578,58 mg/kg. En cuanto al IP se demostró que EC tiene un buen IP. La neurotoxicidad es observada en a los 30 min a dosis > 650mg/kg .

Palabras clave: *Cusparia trifoliata*, neurotoxicidad, anticonvulsivante, Rutaceae.

EVALUACIÓN Y DIMENSIONAMIENTO DEL EQUIPO DE MICROFILTRACIÓN A SER UTILIZADO EN LA PRODUCCIÓN DE LA VACUNA PERTUSSIS ELABORADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE "RAFAEL RANGEL"

Santiago J¹, Zamora N¹, Pineda K¹, Quintana N¹, Olmo G² y Baro³P

¹ Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", División de Producción de Vacunas Bacterianas, Venezuela-Caracas

² Pall Corporation, Puerto Rico

³ Pall Corporation, Argentina.

RESUMEN

Se evaluó el uso de la tecnología de Flujo de Filtración Tangencial (FFT), para la obtención de la Vacuna Pertussis Celular a partir de cultivos de la bacteria *Bordetella pertussis*, usando el proceso de Microfiltración (MF) a objeto de recuperar el paquete celular con el fin de determinar las características de los filtros, condiciones de trabajo y el dimensionamiento del equipos a adquirir para la nueva producción industrial de Vacuna Pertussis Celular, estimada en 50 millones de dosis anuales. Se evaluaron el flujo y tiempo de proceso, rendimiento y las características del producto obtenido. Utilizando cultivos con Vacuna pertussis en un equipo de filtración de laboratorio (Centramate, empresa Pall), diseñado y construido para producir el efecto de FFT, se determinó, que las membranas tipo cassettes, formato Suspended Screen, porosidad 0,2 μm , son las adecuadas para realizar el proceso de MF, ya que mostraron un 100 % de recuperación del paquete celular sin transmisión de células al filtrado y con un flujo promedio de filtrado de 54.00 L/m²h. Estos resultados permitieron dimensionar, considerando las variables a utilizar en la nueva producción industrial (Volumen 650 Litros, Tiempo de Procesos, 3 a 4 horas y Flujo promedio de filtrado), el área de filtración del equipo de MF a adquirir, estimado en 20 m².

Palabras Claves: Vacuna Pertussis Celular, Separación Celular, Concentración, Microfiltración.

PROYECTO PARA LA DETECCIÓN NACIONAL DE FALLAS DE CALIDAD EN

MEDICAMENTOS

Díaz, M.E.; Barraza, E.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" - Caracas

Los medicamentos adquiridos y/o almacenados en hospitales y clínicas pueden presentar problemas de calidad, los cuales normalmente se manifiestan por aspecto inadecuado del contenido y/o del envase o por falta de eficacia una vez administrado. La detección de estos problemas por parte del personal profesional de la salud, debe ser reportada al CENAVIF, para su evaluación y determinación de las causas de los mismos. Para la evaluación de las notificaciones será necesario la interacción con el titular de la comercialización y posiblemente la inmovilización del producto defectuoso del mercado y/o la cancelación de su Registro Sanitario, para disponer de medicamentos seguros, eficaces y con los estándares de calidad requeridos asegurando el tiempo de vida útil. La detección de fallas de calidad en medicamentos, requiere de la planificación y establecimiento de un programa que funcione eficaz y eficientemente. Para ello se debe considerar: el análisis de la situación nacional en farmacovigilancia que permita identificar las necesidades y las entidades que deben integrar la red para la ejecución del programa, disponer de la infraestructura necesaria para su implementación, establecer acuerdos con Centros Regionales y Efectores de Farmacovigilancia, centros de salud y académicos, para integrarlos armoniosamente al sistema, definir los objetivos que se esperan del desarrollo del programa, predeterminar el flujo de actividades tendientes a la detección, registro y evaluación de las fallas de calidad en medicamentos, comunicar mediante un sistema de alertas, las fallas de calidad en medicamentos y recomendar a la Autoridad Reguladora y a notificadores las medidas sanitarias a aplicar.

DETECCIÓN DE β -LACTAMASAS TIPO AMPC DE ORIGEN PLASMÍDICO EN CEPAS DE ENTEROBACTERIAS

Coronel-Rodríguez, G.^a; Malaguera-González, A.^a; Fernández-Figueiras, S.^a (a) Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela. (b) Centro Médico Docente la Trinidad.

Las β -lactamasas son el principal mecanismo de resistencia de las Enterobacterias a los antibióticos β -lactámicos. Las β -lactamasas tipo AmpC (AmpC), sobre todo las codificadas por plásmidos, complica la labor de los microbiólogos clínicos, debido a su aún dificultosa detección. **OBJETIVO:** Detectar AmpC de origen plasmídico en cepas de Enterobacterias. **MATERIALES Y MÉTODOS:** se procesaron 62 cepas provenientes del Hospital Universitario de Caracas (HUC) y Hospital "Miguel Pérez Carreño" (HMPC) no sensibles a Cefoxitina (FOX) y/o cefalosporinas de tercera generación (44 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *K. oxytoca*, 17 *Escherichia coli*). La detección de la presencia de AmpC se realizó mediante la liberación de la enzima con el uso de discos de Tris-EDTA partiendo directamente del crecimiento bacteriano. La confirmación se realizó con la técnica del Ácido Borónico (APB) y la transferencia de AmpC se investigó mediante conjugación en medio sólido. **RESULTADOS:** del total, 17 (27,4%) resultaron resistentes a FOX, de estas, cuatro arrojaron resultados positivos para la prueba de AmpC; *K. pneumoniae* (2), y *E. coli* (2). Sólo una de las *E. coli* pudo ser confirmada por APB. Se obtuvieron 3 transconjugantes: TM2696 y T1914 (a partir de *K. pneumoniae*), T202451 (a partir de *E. coli*), las cuales resultaron positivas en la prueba de AmpC. **CONCLUSION:** De las 62 cepas estudiadas sólo dos *K. pneumoniae* (4,5%) y dos *E. coli* (11,8%), resultaron positivas para AmpC, estos resultados son comparables con lo reportado en Estados Unidos y Korea. Al poder transferir la AmpC mediante conjugación en tres de las cepas sugiere que el gen responsable se encuentra en un elemento móvil, posiblemente plasmídico, lo cual puede tener un gran impacto en el ambiente clínico, debido a que los plásmidos pueden transferirse de manera horizontal a otras bacterias, las cuales requerirán el empleo de carbapenemes para su tratamiento.

EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR DE BHK-21 CON MEDIO MÍNIMO ESENCIAL SUPLEMENTADO CON 3, 5 Y 8% DE SUERO FETAL BOVINO. ESTUDIO PRELIMINAR.

Rodríguez Z., Ovarzábal A., Briño L.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas - Venezuela

La eficiencia y el bajo costo son algunos de los objetivos de los cultivos celulares, sin embargo, los altos precios de algunos requerimientos esenciales para su mantenimiento, como el medio mínimo esencial (MEM) y el suero fetal bovino (SFB), dificultan dicha actividad. El SFB es un ingrediente esencial en la formulación de medios de cultivo utilizados en la investigación y en la producción de productos biológicos.

El SFB se ha considerado de vital importancia para los cultivos celulares por su acción promotora en el crecimiento, aunque algunos autores argumentan un posible efecto tóxico al usarse en altas concentraciones. En algunos Laboratorios de Cultivos Celulares se ha estandarizado el uso de SFB en las líneas celulares, sin embargo se han reportado estudios que presentan diversas concentraciones de SFB para una misma línea celular. La recomendación es empezar con un medio rico, suplementado con elevada concentración de suero (20%) y probar reducir hasta alcanzar los requerimientos mínimos de la línea celular.

En este estudio preliminar se evaluó el crecimiento de la línea celular BHK-21 (tipo fibroblasto de riñón de hámster) mediante la realización de curvas de crecimiento con tres concentraciones distintas de SFB en el MEM, al 3, 5 y 8%, manteniendo fija la concentración de suplemento y antibiótico, con la finalidad de establecer la concentración de SFB en que resulta más favorable el crecimiento de dicha línea celular, además de optimizar el uso del SFB.

Se trabajó con la línea celular BHK-21 del Banco de Trabajo del Departamento de Cultivo Celular del INHRR se mantuvo con medio MEM suplementado con aminoácidos no esenciales al 1%, gentamicina al 0,2% y SFB al 3, 5 y 8% según correspondiera. La siembra fue realizada por dos operarios en frascos plásticos de 25cm³ por triplicado a un conteo de 100.000 cel/ml y se incubaron a 37°C. Diariamente durante 7 días, se tomaron tres frascos por cada una de las concentraciones de SFB y se contó el número de células vivas utilizando la cámara de Neubauer y una solución de eosina en PBS al 1% como colorante vital. Los resultados se graficaron y mostraron las curvas de crecimiento de la línea celular BHK-21.

Las curvas obtenidas tuvieron el mismo patrón de crecimiento, sin embargo el crecimiento celular con 8% de SFB fue el más óptimo ya que se obtuvo el mayor rendimiento celular al cuarto día; seguido de la curva de 5% de SFB con un rendimiento celular inferior y por último la curva de crecimiento de 3% de SFB que mostró el menor rendimiento además de una fase estacionaria más prolongada.

Los cultivos celulares requieren de condiciones específicas para lograr establecer poblaciones óptimas para emplearlos en los procesos de producción llevados a cabo en el Departamento de Cultivo Celular de INHRR. El pH, la temperatura de incubación y los requerimientos nutricionales son de gran importancia para su mantenimiento, ya que determinan el crecimiento y comportamiento celular. Todos los factores nutricionales determinados por el medio de cultivo y demás suplementos son primordiales para el crecimiento celular y debido a un exceso o carencia de uno de ellos pueden alterar el proceso, por lo que se sugiere que el SFB entre 5 y 8% generan un buen rendimiento celular.

TERCER LUGAR: MEJOR POSTER

MÉTODO RÁPIDO PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA *in vivo* DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA H⁺/K⁺-ATPasa

Morros G. Consuelo A.; González-Guzmán Juan M.; Rodríguez M. María G.; Camacho G. Elsa A. y Segovia V. Ofelia.
Departamento de Farmacotoxicología. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangiel".

Introducción: Las células parietales del estómago son activadas por tres estimuladores importantes: la histamina, la acetilcolina y la gastrina. Cuando la célula es estimulada, las tubulovesículas en el citoplasma de la célula se fusionan y forma un canalículo secretor expandido en la membrana apical donde se localiza la enzima H⁺/K⁺-ATPasa, la cual transporta protones (H⁺) en intercambio por potasio (K⁺), esta estrategias farmacológicas es utilizada para tratamiento de las afecciones gástricas así como en la prevención y protección gástrica por lo cual este procedimiento representa una herramienta rápida y versátil para la evaluación de la actividad biológica *in vivo* de este grupo terapéutico mediante la determinación del pH gástrico. **Objetivo:** Desarrollar un método para la evaluación de la actividad farmacológica *in vivo* de los medicamentos inhibidores de la bomba H⁺/K⁺-ATPasa, mediante la determinación del pH gástrico. **Materiales y Método:** Se emplean 7 ratas Wistar por grupo experimental, en ayuno 24h previos al ensayo, administrar la dosis en mg/Kg p.c. del inhibidor de la enzima H⁺/K⁺-ATPasa por vía oral, 45 minutos después se administra una solución de histamina (4 mg/Kg) por vía intraperitoneal, después a los 30 minutos se administra 5 mL de agua destilada v.o., se sacrifica el animal y se extrae el estómago y se lavan con agua destilada para un volumen final aproximado de 10 mL de lavado por estómago. **Resultados:** Los valores promedios de pH gástrico obtenido fueron: Control: 4,00±0,1709; Omeprazol: 6,51±0,9490; Pantoprazol: 6,49±0,8488, Esomeprazol: 6,38±0,5571 y Rabeprazol: 6,17±0,8407. **Conclusiones:** Este método se presenta como una herramienta rápida y versátil para la evaluación de la actividad farmacológica *in vivo* de los medicamentos inhibidores de la bomba H⁺/K⁺-ATPasa, mediante la determinación del pH gástrico. **Palabras Claves:** inhibidores de la bomba H⁺/K⁺-ATPasa, pH Gástrico y Histamina

EVALUACIÓN Y DIMENSIONAMIENTO DE LOS EQUIPOS DE MICROFILTRACIÓN Y ULTRAFILTRACIÓN A SER UTILIZADOS EN LA PRODUCCIÓN DE LA TOXINA TETÁNICA ELABORADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE "RAFAEL RANGEL"

Fariá M.¹; Santiago J.¹; Olmo G.²; Baro P.²
1 Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangiel", División de Producción de Vacunas Bacterianas.
2 Pall Corporation, Puerto Rico.

RESUMEN

Se evaluó el uso de la tecnología de Flujo de Filtración Tangencial (FFT), para la obtención de la Toxina Tetánica a partir de cultivos de la bacteria *Clostridium tetani*, usando el proceso de Microfiltración (MF), para eliminar el paquete celular y, posteriormente, a partir de la obtención del filtrado, concentrar y diafiltrar la Toxina Tetánica usando el proceso de Ultrafiltración (UF). Estos procesos fueron evaluados para determinar las características de los filtros, condiciones de trabajo y el dimensionamiento de los equipos a adquirir para la nueva producción industrial de Toxina Tetánica. Se evaluaron el flujo y tiempo de proceso, rendimiento y las características del producto obtenido. Utilizando cultivos con Toxina Tetánica en un equipo de filtración de laboratorio (Centramate, empresa Pall), diseñado y construido para producir el efecto de FFT, se determinó que las membranas tipo cassettes, formato Suspended Screen, porosidad 0,2 µm, son las adecuadas para realizar el proceso de MF, ya que mostraron un 100% de transmisión de la Toxina Tetánica al filtrado, sin presencia de restos celulares y con un flujo promedio de 73.30 L/m²h. Se determinó, utilizando el filtrado obtenido y el mismo equipo de filtración de laboratorio, que las membranas tipo cassettes, formato Omega, porosidad 50 y 70 KD, mostraron adecuados flujos de filtrado (106,7 y 104,4 L/m²h, respectivamente), 100% de recuperación de la Toxina y ausencia de la Toxina en el filtrado. Estos resultados permitieron dimensionar, el área de filtración de los equipos de MF y UF a adquirir, estimados en 20 m² y 5 m², respectivamente.

Intervalos de referencia biológica de Biotinidasa Sérica en pacientes que acuden al Servicio de Pesquisa Neonatal en Venezuela.

Ramírez, M.A.; Sequera M¹, Sua L¹, Moreno, L¹, Domínguez, CL¹, Mahfoud A¹.
Unidad de Errores Innatos del Metabolismo, Pesquisa Selectiva, Fundación Instituto de Estudios Avanzados IDEA, Valle de Sartenejas, Venezuela.
E-mail: mariaalejandra.ramirez@vahoo.es

La deficiencia de biotinidasa en una de las nuevas búsquedas en la pesquisa neonatal. Esta fue descrita por primera vez en 1983 por Wolf. Es una irregularidad metabólica autosómica recesiva, que es reconocida como el defecto primario en la deficiencia múltiple de carboxilasas, en la cual el organismo no puede procesar de manera correcta la biotina exógena ni endógena. Las manifestaciones clínicas suelen estar relacionadas con el sistema nervioso, problemas respiratorios, dermatitis, y en algunos casos puede conllevar a un retardo mental. Debido a que la mayoría de los programas de pesquisa neonatal utilizan sus propios intervalos de referencia, nos hemos planteado cuantificar los valores obtenidos en el Servicio de Pesquisa Neonatal de Caracas-Venezuela. Para ello, se analizaron 100 neonatos sanos referidos al Programa de estudios selectivo de la Unidad de Errores Innatos del Metabolismo del Instituto IDEA desde Mayo de 2008 hasta Abril de 2009. Las muestras fueron analizadas mediante un método colorimétrico propuesto por Wolf y col., en 1983, donde se emplea Biotinil-ácido-p-aminobenzoico como sustrato. El intervalo obtenido varía de 5,9 a 8,4 nmol/min/mL en niños con edades comprendidas entre el 1er día de nacido y los 30 días, y en edades comprendidas entre los 31 días y el 1er año de edad; se encontró que éste era de 7,0 a 9,9 nmol/min/mL, con un intervalo de confianza de 95%. Se realizaron pruebas paramétricas para determinar si los valores se encuentran relacionados con el sexo; la diferencia entre la medias no fue significativa, indicando que el sexo no es determinante para los valores de biotinidasa en Venezuela. Sin embargo se observó que existe una correlación entre la concentración de la enzima y la estructura etérea.

Palabras Clave: Biotinidasa, Intervalos de Referencia, Pesquisa Selectiva.

DETERMINACIÓN DE ACTIVIDADES ENZIMÁTICAS DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL: SU APLICACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES MITOCONDRIALES HUMANAS

Ramírez, M.; Sequera, M.; Mahfoud, A. Domínguez, C.
Centro de Biotecnología. Instituto de Estudios Avanzados-IDEA

La fosforilación oxidativa es uno de los procesos de transducción de energía más importante en la biosfera y constituye la culminación del metabolismo productor de energía en los organismos aeróbicos. Por ello, una deficiencia de esta ruta metabólica es capaz de afectar seriamente el metabolismo energético. Así, el término de *enfermedad mitocondrial* está relacionado al mal funcionamiento de cualquiera de los cinco complejos que conforman la fosforilación oxidativa y corresponde a un grupo de patologías de expresión clínica variable, que pudiera afectar cualquier órgano o tejido (fundamentalmente el sistema neuromuscular) y expresarse a cualquier edad y a través de los distintos patrones de herencia. En este sentido, en la Unidad de Errores Innatos del Metabolismo del IDEA, que funciona como centro de referencia nacional para el estudio y diagnóstico de los pacientes con sospecha de Metabolopatía, se evalúan los pacientes con hallazgos clínico-bioquímicos sugestivos de enfermedad mitocondrial, sin embargo, las determinaciones enzimáticas recomendadas para la confirmación del diagnóstico no se realizan en el país. Formuladas esas consideraciones, se procuró una respuesta a estos requerimientos mediante la estandarización de las técnicas para determinar la actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial empleando fibroblastos obtenidos de piel de rata. Posteriormente, se hicieron las determinaciones en homogenatos mitocondriales de fibroblastos de piel obtenidos a partir de biopsias de piel de niños venezolanos sanos, previo consentimiento del representante legal. De esta manera, se logró la construcción de una tabla de valores de referencia apta para el diagnóstico de estas enfermedades empleando recursos humanos y tecnológicos propios del país. Actualmente, el 40% de los pacientes que han requerido del estudio han sido diagnosticados positivamente.

Palabras clave: Cadena respiratoria mitocondrial, mitocondriopatía, diagnóstico bioquímico.

ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL SOBRE LA MUERTE CELULAR EN EL TEJIDO PERITUMORAL DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMAS DE COLON Y RECTO.

¹Sierra, S., ¹Roschman-Gonzalez, A., ²Sardiñas, C., ¹Finol, H.
¹Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias, UCV. ²Unidad de Coloproctología del Hospital Universitario de Caracas. E-Mail: hector.finol@ciens.ucv.ve

Los tejidos no invadidos que circundan al tumor primario han sido considerados como normales, aún cuando también se ha señalado la presencia de anomalías en los mismos. Con el presente trabajo se intenta estudiar los procesos de autofagia, apoptosis y necrosis que conforman cuadros de muerte celular en el tejido peritumoral de pacientes con adenocarcinomas de colon y recto. A tal efecto, se obtuvieron 5 biopsias de pacientes (2 femeninas y 3 masculinas), de edades comprendidas entre 40 y 70 años de edad, diagnosticados con adenocarcinoma de colon y recto, tratados previamente a la cirugía con quimio y radioterapia. Adicionalmente, se tomaron 4 biopsias de pacientes no tratados con ningún tipo de droga antineoplásica ni radioterapia (controles negativos). Las biopsias se procesaron de acuerdo al método rutinario para la Microscopía Electrónica de Transmisión. Las alteraciones observadas en nuestra investigación incluyeron: cuadros de atrofia en células musculares lisas con incremento significativo de vacuolas autofágicas, presencia de cuadros apoptóticos en linfocitos, degeneración con subsiguiente necrosis en las células musculares lisas, en la innervación amielínica y en algunos infiltrados celulares. Aún cuando los capilares mostraron diferentes alteraciones (engrosamiento del endotelio, prolongaciones del mismo hacia la luz del vaso, oclusión de la luz, engrosamiento y reduplicación de membrana basal), en los mismos no se observó necrosis. Estos resultados apoyan a otras investigaciones en el sentido de que los tejidos que rodean a diferentes tipos de tumores primarios no son normales, siendo sumamente importante estudiar su ultraestructura para un mejor conocimiento del proceso tumoral.

Palabras claves: tejidos peritumorales, muerte celular, ultraestructura.

VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA DE CEPAS VENEZOLANAS DE *Candida* spp. A CUATRO ANTIFÚNGICOS (2006-2008).

Panizo Mercedes, Reviakina Vera, Dolande Maribel, Ferrera Giuseppe, García Nataly.
Departamento de Micología. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas, República Bolivariana de Venezuela.

El objetivo de este trabajo fue determinar el perfil de susceptibilidad *in vitro* de *Candida* spp. a cuatro antifúngicos en cepas venezolanas y conocer su distribución por especies. Se estudiaron 215 aislamientos de *Candida* spp. provenientes de muestras clínicas de 15 centros hospitalarios durante tres años (enero 2006 – diciembre 2008). La identificación de las levaduras se realizó por la metodología convencional y se determinó la susceptibilidad a anfotericina B, fluconazol, itraconazol y voriconazol por la técnica de Etest®. Las especies de *Candida* no *albicans* fueron las más frecuentemente aisladas (70,7%), en comparación con *C. albicans* (29,3%). Se realizaron pruebas de susceptibilidad en 201 aislamientos, encontrándose un 6,5% de resistencia a fluconazol, 14,4% de resistencia a itraconazol, 1% de resistencia a voriconazol y rangos de CMI para anfotericina b entre <0,002 y 1,5 µg/ml. *C. albicans* se mantiene como la especie más sensible a fluconazol e itraconazol ($p < 0.05$) en comparación con las especies de *Candida* no *albicans*. *C. krusei* fue la especie con mayor resistencia cruzada a los azoles, seguida de *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. Es muy importante realizar la identificación hasta especie de las levaduras del género *Candida* provenientes de muestras clínicas, debido a que se presentan variaciones en cuanto a la distribución y los patrones de susceptibilidad de *Candida* spp. según el centro hospitalario, el tipo de muestras clínicas analizadas y la región geográfica donde se realicen los estudios. El Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", funciona como centro nacional de referencia y se encarga de la vigilancia de la resistencia a los antifúngicos, realizando las pruebas de susceptibilidad a cepas provenientes de hospitales públicos que no cuentan con diagnóstico micológico.

DIAGNÓSTICO DE LAS MICOSIS SUPERFICIALES EN EL DEPARTAMENTO DE MICOLOGÍA DEL INH"RR" (2001-2008)

Dolande Maribel, Panizo Mercedes, Reviakina Vera, Ferrera Giuseppe, García Nataly.
Departamento de Micología. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas, República Bolivariana de Venezuela

El objetivo de este trabajo fue conocer la frecuencia de diagnóstico de las micosis superficiales en el Dpto. de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" durante 8 años. Se revisaron las historias micológicas de los pacientes que acudieron a la consulta de Micología en el Dpto. de Micología del INHRR con diagnóstico presuntivo de micosis superficial desde enero de 2001 hasta diciembre de 2008. Las muestras procesadas incluyeron uñas, pelos y escamas epidérmicas. A todas las muestras se les realizó examen directo con KOH al 10 ó 20% más tinta Parker® y cultivo en los medios de Sabouraud más antibióticos, Mycosel® y Lactrimel. La identificación de los hongos se realizó mediante observación macro y microscópica de las colonias, y usando pruebas de identificación convencionales (bioquímicas y fisiológicas) según requerimientos del agente aislado. En el caso de las escamas epidérmicas para investigar *Malassezia* spp., sólo se realizó examen directo. De 3770 muestras procesadas en 8 años, 1824 correspondieron a muestras para diagnóstico de micosis superficiales (48,4%). De estas, 594 (32,6%) resultaron positivas para algún tipo de micosis superficial y su distribución por tipo de agente etiológico involucrado fue: 481 (81%) dermatofitos, 87 (14,6%) levaduras y 26 (4,4%) hongos no dermatofitos. Las dermatofitosis son las entidades clínicas más frecuentes dentro de las micosis superficiales diagnosticadas en el Dpto. de Micología del INHRR. Es fundamental realizar el diagnóstico micológico para establecer la etiología de estas enfermedades e implementar la terapia correcta, así como contar con personal y laboratorios especializados en el área. Esta casuística es un aporte importante de al conocimiento de las micosis superficiales en nuestro país.

RELACIÓN ENTRE LA PRODUCCIÓN DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXPANDIDO Y LA RESISTENCIA A FLUOROQUINOLONAS EN CEPAS DE ENTEROBACTERIAS PROVENIENTES DE CENTROS HOSPITALARIOS DE VENEZUELA

Marciano Daniel¹, Ibarra Brígida², Payares Daisy¹, Martínez María¹, Ugarte Carmen¹, Salgado Nuris¹, Spadolá Enza¹, Tarazona Betty¹, Torres Samani¹, Moreno Edith¹, Rodríguez José¹.
Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"¹. Universidad de Carabobo²

El mecanismo más importante de resistencia a los antibióticos b-lactámicos es su inactivación por las β-lactamasas, entre las cuales uno de los grupos más importantes son las Betalactamasas de Espectro Expandido (BLEE) por su capacidad de hidrolizar cefalosporinas de tercera y cuarta generación. La resistencia a las quinolonas se ha relacionado con mutaciones en *gyrA* o *gyrB*, como primer paso que le confiere resistencia a ácido nalidixico y una segunda mutación en *parC* o *parE* confiere resistencia a las fluoroquinolonas. Por la diversidad genética de la familia de las BLEE y la posible asociación de enzimas particulares a otros mecanismos de resistencia a antibióticos, se considera necesario la detección y caracterización de las Betalactamasas encontradas en cepas hospitalarias de Venezuela y sus mecanismos de resistencia acompañante, ya que aportará información epidemiológica valiosa acerca de dichos mecanismos de resistencia y alertará sobre la posibilidad de diseminación horizontal de resistencia acompañante en conjunto con las BLEE. En este estudio se trabajó con 50 cepas de Enterobacterias resistentes a betalactámicos de tercera generación aisladas de muestras clínicas provenientes de diversos hospitales del país. Todas las cepas estudiadas presentaron un test fenotípico positivo para la detección de BLEE mediante inhibición con ácido clavulánico, y concomitantemente presentaron un 60% de no susceptibilidad a ácido nalidixico y 34% de no susceptibilidad a fluoroquinolonas. Mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa con iniciadores específicos se determinó que la mayoría de las cepas presentan betalactamasas tipo TEM o SHV (o ambas en algunos casos), con porcentajes menores de CTX-M y PER, y se encontró la presencia de integrones de clase 1 en un alto porcentaje de las cepas estudiadas, por lo que se pudiera pensar que muchos de estos genes de resistencia estén codificados en integrones de esta clase y se demuestra cierto grado de asociación entre la resistencia a fluoroquinolonas y la resistencia mediada por ciertos genotipos BLEE en enterobacterias.

TERCER LUGAR: MEJOR POSTER

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA RESISTENCIA A GLICOPÉPTIDOS EN *ENTEROCOCCUS SPP.*

Pavares Daisy, Marciano Daniel, Martínez María, Ugarte Carmen, Salgado Nuris, Spadola Erza, Tarazona Betty, Torres Samari, Moreno Eidha, Rodríguez José. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La resistencia a glicopéptidos en enterococos ocasiona la pérdida de una importante alternativa terapéutica, en un género que presenta resistencias intrínseca a la mayoría de los antibióticos usados de rutina en hospitales y una gran capacidad para admitir nuevos marcadores de resistencia. Además, no debe descartarse la posibilidad de transferencia de esta resistencia a otros géneros, hecho que se ha logrado *in vitro*, lo que plantearía graves consecuencias sobre todo para infecciones causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina. Actualmente se maneja la teoría de que uno de los principales factores desencadenantes de resistencia a vancomicina está asociado al uso de avoparcina, un glicopéptido de uso veterinario, ampliamente usado como factor de crecimiento en animales para consumo de humanos, sin embargo otro de los factores desencadenantes de la diseminación de esta resistencia es el uso previo de cefalosporinas de tercera generación y el uso prolongado de vancomicina. La determinación de la presencia de estos microorganismos en áreas hospitalarias genera severos inconvenientes, con aumento de la morbi-mortalidad debido a la limitación terapéutica, por lo que se requiere caracterizar para fundamentar las medidas epidemiológicas. Las cepas estudiadas provenientes en la gran mayoría de diferentes centros hospitalarios del área metropolitana resultaron ser *enterococcus faecium* resistentes vancomicina en un 96.84 % y mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa con iniciadores específicos se determinó la presencia del gen vanA; la importancia de este hecho radica en que esta resistencia puede ser inducible, ya que es transferible por material genético extra cromosomal.

SEGUNDO LUGAR: MEJOR POSTER

NIVELES DE ELECTROLITOS Y DEPURACIÓN DE CREATININA DURANTE EL DESARROLLO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL DOCA- SODIO EN RATAS.

Sosa A¹, Hernández N², Pérez M R², Díaz E² y Rengel L¹.

¹Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel; Esc. de Medicina JM Vargas; ²Esc. de Medicina Luis Razetti e Instituto de Medicina Experimental. UCV

La hipertensión arterial (HTA) y las enfermedades cardiovasculares relacionadas, son las primeras causas de mortalidad en países occidentales. La alta ingesta de sodio está asociada con la exacerbación de las mismas, pero se ha reportado controversias sobre la implicación de este ión.

En el presente estudio, se analizaron los niveles de electrolitos (Na⁺ y K⁺) y la depuración de creatinina, como índice de funcionalidad renal en 13 ratas normotensas Sprague Dawley (NM) y 13 ratas hechas hipertensas con acetato de desoxicorticosterona (DOCA) y una carga de sal (NaCl 1%).

Los niveles de Na⁺ y K⁺ se determinaron durante el curso de la HTA (semanas 0, 4, 8, 10 y 12) por espectrofotometría de llama. Durante la semana (SEM) cero, los niveles de Na⁺, K⁺ y la relación Na⁺/K⁺, fueron similares en las ratas NM y DOCA-sal. A partir de la SEM 2 hasta la 12, hubo un incremento altamente significativo en los niveles de electrolitos y en la relación Na⁺/K⁺ de las ratas DOCA-sal. Los valores plasmáticos de creatinina fueron similares en ratas controles y DOCA-sal y los de creatinina urinaria mayores en las controles (p=0,00008), mientras que la depuración de creatinina disminuyó en las DOCA-Sodio (1,76±0.44 en NM vs 0,72 ± 0,11 en DOCA-Sodio; p=0,045). Estos resultados indican que la funcionalidad renal está disminuida en las ratas DOCA-sal, siendo el sodio un índice predictor de riesgo cardiovascular.

ESTUDIO COMPARATIVO DE REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS POR MEDICAMENTOS RECIBIDAS EN EL CENAVIF EN FORMA IMPRESA Y DIGITAL. AÑOS 2008 - 2009.

Aguilar M¹, Urdaneta L¹, Alvarez Y¹ y Ynojosa S¹.

¹Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

La farmacovigilancia, es la etapa donde se lleva a cabo una serie de procedimientos mediante los cuales se sistematiza la detección, recolección, verificación de la información, registro, notificación y evaluación de los eventos adversos relacionados con el uso de los medicamentos, a fin de determinar su posible relación de causalidad, frecuencia de aparición, intensidad y severidad; para establecer las medidas preventivas que llevan al uso racional de los medicamentos.

El Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF), es el encargado de realizar las actividades de Farmacovigilancia en el país. El objetivo de este estudio fue proporcionar información relacionada a los medicamentos y reacciones adversas reportadas al CENAVIF durante los años 2008 - 2009, a través de las dos (2) modalidades utilizadas para el reporte de reacciones adversas por medicamentos (RAM). También se identificó la diferencia entre las variables edad, sexo, tipo de reporte, procedencia y causalidad.

Se analizó la data de los reportes remitidos al Uppsala Monitoring Centre utilizando estadísticas descriptivas, obteniéndose que el número total de RAM reportadas durante el año 2008, fue de 641 con la modalidad hoja amarilla impresa; con la modalidad digital, iniciado a partir del 04/05/2009 fue 248 reportes de RAM, evidenciándose un incremento de 54% aproximadamente, en solo 4 meses de iniciada esta modalidad vía internet. El tipo de reporte más utilizado fue el Reporte Espontáneo con 87 % en 2008 y 61% en 2009; el género con mayor frecuencia de reportes fue el femenino con 64% (2008) y 77% (2009). Adultos en edades comprendidos entre 41-60 años, fue el grupo etario más afectado en ambos periodos; la RAM más reportada fue, para el 2008: Erupción Cutánea con 79 reportes y para el 2009: Cefalea con 56 reportes; los medicamentos más frecuentemente reportados fueron Nilfurimox ® en el 2008 y Aclasta® en el 2009. En el análisis de causalidad, la categoría "POSIBLE" obtuvo el primer lugar en ambos periodos. En relación a la procedencia, la Industria Farmacéutica ocupó el primer lugar con el mayor número de RAM remitidas al CENAVIF en ambos periodos comparados con: 436 (68%) para el 2008 y 619 (89.97%) para el 2009.

SEGUNDO LUGAR: MEJOR POSTER

EFFECTO DEL EXTRACTO ACUOSO DE LA RAÍZ DE *RUELLIA TUBEROSA* SOBRE LAS ENZIMAS ANTIOXIDANTES EN RATAS DIABÉTICAS

Maldonado AM, Ciangherotti C, Silva JA, Camacho E, Matos MG e
*Israel. A.

Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia, Laboratorio de Neuropeptidos. Caracas. E-mail: ana_m0411@hotmail.com. *Tutor.

La *Ruellia tuberosa* es una especie perteneciente a la familia Acanthaceae cuyo extracto acuoso de la raíz es utilizado popularmente por la población venezolana por su actividad anti-diabética. En el presente estudio se evaluará la acción de dicho extracto sobre los niveles de glucosa sanguínea, las enzimas antioxidantes [catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD)] y el posible efecto protector sobre daño glomerular renal (proteinuria) en la diabetes mellitus inducida *in vivo*. Se emplearon ratas Sprague-Dawley de 230-250 g, a las cuales se les indujo diabetes experimental mediante la administración de estreptozotocina (70 mg/Kg, i.p.). Se monitorearon los niveles de glucosa durante 5 días, hasta alcanzar ≥ 250 mg/dL. La mitad de los animales controles y la mitad de los diabéticos fueron tratados durante 30 días con el extracto acuoso de raíz de *Ruellia tuberosa* (10 mg/Kg, i.p.). Se recolectaron muestras de orina de 24 horas y se monitorearon los niveles de glucosa sanguínea, cada semana. Se sacrificaron los animales por decapitación y se extrajeron los riñones para la determinación de la actividad de las enzimas antioxidantes mediante espectrofotometría. Nuestros resultados demuestran que la diabetes inducida por estreptozotocina produce proteinuria, la cual disminuye significativamente a partir de la tercera semana de tratamiento con la *Ruellia tuberosa*. La diabetes experimental produjo una reducción significativa de la actividad CAT y SOD comparada con los animales control y este efecto no fue alterado por el tratamiento con el extracto acuoso de raíz de *Ruellia tuberosa*. Aunque se desconoce el mecanismo mediante el cual el extracto acuoso presenta actividad anti-diabética y nefroprotectora, los hallazgos anteriormente citados son considerados una introducción importante para futuras investigaciones en los que se considere este recurso etnobotánico como posible tratamiento para la diabetes mellitus.

Palabras claves: Daño renal, Diabetes Mellitus, *Ruellia tuberosa*, microalbuminuria, estrés oxidativo.

DESCRIPCIÓN DE LA SUCESIÓN DE CAMBIOS ULTRAESTRUCTURALES OBSERVADOS EN CÉLULAS MUSCULARES ESQUELÉTICAS Y CARDÍACAS DURANTE EL DESARROLLO DE INFECCIONES MURINAS EXPERIMENTALES POR *TRYPANOSOMA EVANSI*

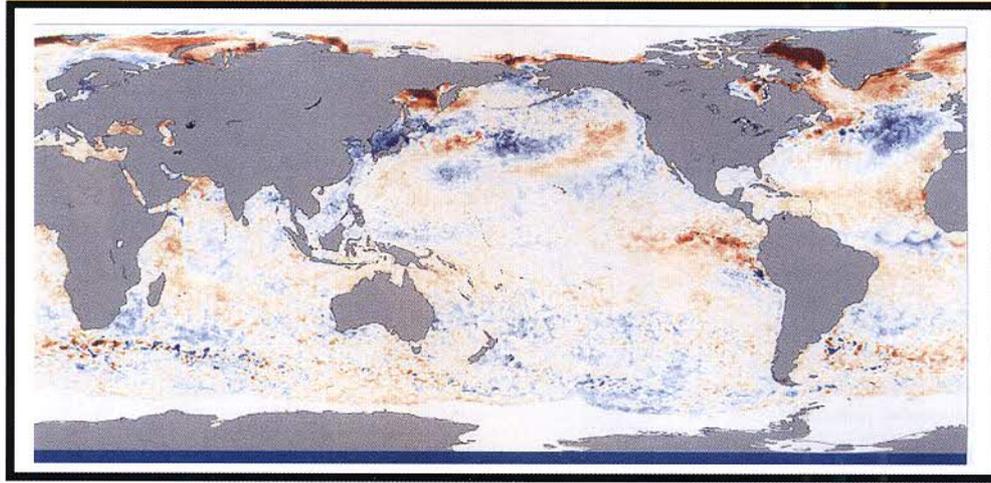
²Sanabria, A., ¹Roschman-González, A., y ³Tejero F.

¹Centro de Microscopía Electrónica. Facultad de Ciencias. UCV. ²Escuela de Biología Facultad de Ciencia. UCV. E-Mail: roschman@gmail.com

Trypanosoma evansi es el agente causal de la "Derrengadera" en Venezuela, dolencia animal con gran impacto en la producción pecuaria y en nuestra seguridad alimentaria. Los detalles submicroscópicos de la patología son escasos, no habiéndose descrito las particularidades de la secuencia de cambios ultraestructurales en células musculares. Este trabajo evalúa el tipo y magnitud de cambios ultraestructurales secuenciales que aparecen en células de las musculaturas cardíaca y esquelética a lo largo de infecciones murinas experimentales (NMRI, ♀, 20 gr. de peso corporal) inoculados i.d. con 1 tripomastigote/gr peso corporal. Desde el tercer día post-inoculación y hasta la muerte de los animales, interdiariamente se escogió aleatoriamente un ratón que fue sacrificado. Mediante ablación quirúrgica se extrajo el gastrocnemio de la pata derecha y el corazón. Ambos músculos fueron seccionados sistemáticamente. Las muestras fueron sometidas al procesamiento rutinario de microscopía electrónica de transmisión. La secuencia de cambio subcelular observada en cardiomiocitos incluyó, degeneración mitocondrial progresiva, incremento del número de vacuolas autofágicas, aparición de núcleos picnóticos, engrosamiento de la pared endotelial, infiltrado macrófago-linfocitario y presencia de tripanosomas intravasculares en la circulación coronaria. Por su parte, la serie de modificaciones ultraestructurales registradas en músculo esquelético evidenció, degeneración mitocondrial paulatina con presencia de gránulos electrón densos en la matriz mitocondrial, engrosamiento del endotelio vascular, incremento del número de gránulos de lipofucsina, alteraciones miofibrilares y pérdida de elementos contráctiles. El estudio demuestra que existen sucesiones de deterioro progresivo en músculo cardíaco y músculo esquelético de ratones infectados experimentalmente con un aislado venezolano de *Trypanosoma evansi*.

Palabras claves: *Trypanosoma evansi*, músculo esquelético, músculo cardíaco, ultraestructura.

EL NIÑO-LA OSCILACIÓN DEL SUR- HA REGRESADO...



En esta imagen AMSR-E DATA de Jesse Allen (NASA) podemos observar como sobre el océano Pacífico, en las aguas de superficie, las temperaturas comienzan a ser superiores a la normal (en rojo). Justamente, el fenómeno El Niño, la Oscilación del Sur (ENSO), esa corriente de aguas marinas cálidas en el océano Pacífico, que aparece cada tres o siete años, esta de regreso y su máximo estará desarrollándose en estos finales de año.

Tres indicadores marcan su retorno: 1) la temperatura de las aguas de superficie del Pacífico tropical estaban, durante el verano, entre 0,5 a 1,5 °C. Temperaturas superiores a la normal en sus parte central y oriental; 2) las aguas subyacentes se han recalentado; y 3) fuertes borrascas de vientos del oeste han aparecido regularmente en la costa Asiática.

Sabemos que el impacto del fenómeno El Niño sobre el planeta es notable. El Niño 1997-1998 fue el más fuerte episodio de este fenómeno: sequías al Sur de Estados Unidos, al Este de África, al Norte de la India, al Nordeste del Brasil y Australia. la Indonesia sufrió fuertes incendios forestales en condiciones muy secas. Mientras, la América del Sur, California, Sri Lanka, y el centro-este del África, fue golpeada por fuertes precipitaciones e inundaciones.
