Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

Volumen 25 - No. 1 *Año 2022*

Órgano Oficial de la SVBE

CONTENIDO

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 1

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Polimorfismo *PRO12ALA* del gen *PPARG2* en pacientes con obesidad morbida

Angela Gomes, Daniela Gavidia, José Pestana, Gustavo Benítez Pérez, Maria Fatima Garces..... 2

Percepcion del estudiante de la asignatura Anatomia III, Anatomia clinica funcional. Programa basado en competencias. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Abiguey Vásquez, Oscar Beaujon, Angie Ramírez..... 12

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

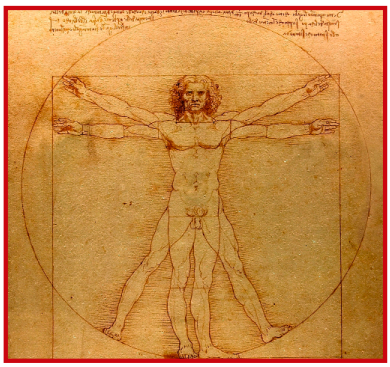
Aspergilosis invasiva revisión de su diagnóstico actual

Débora Oliveira Oliveira, Xiomara Moreno Calderón..... 22

Virus del papiloma humano: aspectos biológicos, taxonómicos y oncogénicos

Daniel Aranguren, Ricardo Blanch..... 34

INFORMACIÓN PARA AUTORES..... 40



Revista arbitrada e indizada
LILACS (BIREME)
Depósito Legal 199202DF899
ISSN 1315-1746
Miembro ASEREME

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENIDO

Vol. 25 - No 1 2022

EDITORIAL
María Fátima Garcés..... 1

ARTÍCULOS ORIGINALES:
Polimorfismo *PRO12ALA* del gen *PPARG2* en pacientes con obesidad morbida
Angela Gomes, Daniela Gavidia, José Pestana, Gustavo Benítez Pérez, Maria Fatima Garces..... 2

Percepcion del estudiante de la asignatura Anatomia III, Anatomia clinica funcional. Programa basado en competencias. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.
Abiguey Vásquez, Oscar Beaujon, Angie Ramírez..... 12

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:
Aspergilosis invasiva revisión de su diagnóstico actual
Débora Oliveira Oliveira, Xiomara Moreno Calderón..... 22

Virus del papiloma humano: aspectos biológicos, taxonómicos y oncogénicos
Daniel Aranguren, Ricardo Blanch..... 34

INFORMACIÓN PARA AUTORES..... 40

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENTS

Vol. 25 - No 1 2022

EDITORIAL
María Fátima Garcés..... 1

ORIGINAL ARTICLE:
PRO12ALA polymorphism of the PPARG2 gene in patients with morbid obesity
Angela Gomes, Daniela Gavidia, José Pestana, Gustavo Benítez Pérez, Maria Fatima Garces..... 2

Student pereception of Anatomy III. A clinical and functional anatomy program based on competences. School of Bioanalysis. Medicine Faculty. Central University of Venezuela.
Abiguey Vásquez, Oscar Beaujon, Angie Ramírez..... 12

REVISION ARTICLE:
Invasive Aspergillosis a review of your current diagnosis
Débora Oliveira Oliveira, Xiomara Moreno Calderón..... 22

Human papillomavirus: biological, taxonomic and oncogenic aspects
Daniel Aranguren, Ricardo Blanch..... 34

INFORMATION FOR THE AUTORS..... 40

EDITORIAL

La Revista Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas representa un pilar fundamental en la difusión del conocimiento científico en el ámbito de la salud. Como publicación arbitrada y semestral, ofrece una plataforma rigurosa para la presentación de investigaciones originales, de revisión e historia que contribuyen significativamente al avance del bioanálisis y disciplinas afines. Su compromiso con la calidad y la relevancia de los contenidos publicados la convierte en una referencia para especialistas, investigadores y estudiantes que buscan actualizarse y profundizar en temas críticos para el desarrollo de la salud pública y la investigación biomédica.

Abrimos la edición de esta revista, con un artículo en el que los investigadores evaluaron el Polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* en pacientes con obesidad mórbida, operados por cirugía bariátrica. Seguido presentamos un artículo en él que se evaluó la percepción del estudiante de bioanálisis en la asignatura Anatomía III, un programa fundamentado en la anatomía clínica funcional basado en competencias y que se dicta de manera 100% online, como parte del cambio curricular que prepara la Escuela de Bioanálisis de la UCV. Además presentamos dos artículos de revisión muy interesantes, uno sobre el diagnóstico actual de la aspergilosis invasiva y el otro sobre los aspectos biológicos, taxonómicos y oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH).

En nombre de la revista, extendemos nuestro más sincero agradecimiento a todos los lectores que han dedicado su tiempo a revisar los artículos de esta edición. Es nuestra esperanza que estos trabajos no solo enriquezcan su conocimiento, sino que también inspiren un diálogo constructivo y una mayor comprensión de los temas tratados. Además, hacemos un llamado especial a la comunidad académica, incluyendo profesores, estudiantes e investigadores, para que participen activamente en nuestras futuras publicaciones. Les invitamos a compartir sus valiosos estudios y descubrimientos, los cuales son esenciales para el avance y la divulgación científica dentro de nuestro gremio. Su contribución es fundamental para mantener el espíritu de colaboración y el intercambio de saberes que caracteriza a nuestra revista.

Reciban todos un abrazo fraternal y sigamos adelante con esta importante encomienda.

Dra. María Fátima Garcés
Editora.

POLIMORFISMO *PRO12ALA* DEL GEN *PPARG2* EN PACIENTES CON OBESIDAD MORBIDA

Angela Gomes[1], Daniela Gavidia[1], José Pestana[2],
Gustavo Benítez Pérez[3], Maria Fatima Garces[4].

[1]Licenciada en Bioanálisis, Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis. [2]Médico Cirujano, Especialista en cirugía bariátrica, Clínica Sanatrix, Chacao, Miranda. [3]Médico Cirujano, Dr. en Gerencia, Profesor Titular, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina. Jefe del Departamento de Cirugía HUC-UCV. [4]Licenciada en Bioanálisis, Doctor en Bioquímica. Profesor Titular. Cátedra de Bioquímica "A". Directora del Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis. Coordinadora Académica de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.
Recibido para publicación 2 marzo 2022. Aceptado: 30 abril 2022

RESUMEN:
Introducción: Existen numerosos genes que regulan diferentes funciones en el organismo y cuya expresión se ve afectada por factores ambientales, determinando el fenotipo del individuo. Entre estos se encuentran el gen *PPARG2*, que es un factor de transcripción implicado en el mantenimiento de la homeostasis de los lípidos, regulando las vías anabólicas. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre el polimorfismo *Pro12Ala* (rs1801282) del gen *PPARG2* con la obesidad, resistencia a la insulina y/o dislipidemia en pacientes adultos sometidos a cirugía bariátrica del Hospital Universitario de Caracas. **Materiales y Métodos:** Se incluyeron 81 individuos con obesidad mórbida, que fueron sometidos a cirugía bariátrica, y 125 individuos normopeso, como grupo control. A todos los individuos se les realizaron mediciones antropométricas y determinaciones bioquímicas. La determinación del polimorfismo *Pro12Ala* (rs1801282) del gen PPARG2 fue realizada por PCR-RFLP. **Resultados y Discusión:** En los pacientes, después de la cirugía bariátrica, se observó una disminución estadísticamente significativa de las concentraciones de glucosa, triglicéridos y colesterol. Asimismo, un año después de la cirugía, presentaron una disminución del 43% y 8% de las concentraciones de triglicéridos y colesterol, respectivamente, y un incremento del 23% en las concentraciones de HDL-c. No se observaron asociaciones entre el polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* con obesidad o pérdida de peso después de un año de la cirugía bariátrica. **Conclusión:** La cirugía bariátrica tiene una repercusión positiva sobre la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y el control de la glicemia. El polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* no está asociado con la obesidad, ni con la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica.

Palabras claves: Cirugía bariátrica, Polimorfismo, *PPARG2*, obesidad, resistencia a la insulina.

"*PRO12ALA* POLYMORPHISM OF THE *PPARG2* GENE IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY".

SUMMARY
There are numerous genes that regulate different functions in the organism and whose expression is affected by environmental factors, determining the phenotype of the individual. Among these are the *PPARG2* gene, which is a transcription factor involved in maintaining lipid homeostasis, regulating anabolic pathways. **Objective:** To evaluate the association between the *Pro12Ala* polymorphism (rs1801282) of the *PPARG2* gene with obesity, insulin resistance and/or dyslipidemia in adult patients undergoing bariatric surgery at the University Hospital of Caracas. **Materials and Methods:** 81 individuals with morbid obesity, who underwent bariatric surgery, and 125 normal weight individuals, as a control group, were included. Anthropometric measurements and biochemical determinations were performed on all individuals. The determination of the *Pro12Ala* polymorphism (rs1801282) of the *PPARG2* gene was performed by PCR-RFLP. **Results and Discussion:** In patients, after bariatric surgery, a statistically significant decrease in glucose, triglyceride and cholesterol concentrations is observed. Likewise, one year after surgery, there was a 43% and 8% decrease in triglyceride and cholesterol concentrations, respectively, and a 23% increase in HDL-c concentrations. No associations were observed between the *Pro12Ala* polymorphism of the *PPARG2* gene with obesity or weight loss one year after bariatric surgery. **Conclusion:** Bariatric surgery has a positive impact on hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and glycemic control. The *Pro12Ala* polymorphism of the *PPARG2* gene is not associated with obesity, nor with weight loss after bariatric surgery.

Keywords: Bariatric surgery, Polymorphism, *PPARG2*, Obesity, Insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad multifactorial causada por la acumulación de grasa excesiva, consecuencia de un balance positivo entre el consumo de energía total y el catabolismo de las grasas. En las últimas décadas, la obesidad se ha convertido en una epidemia de alta incidencia en la población mundial, principalmente en las sociedades desarrolladas, en las que la abundancia de alimentos altamente energéticos, aunada a una

Solicitar copia a: Maria Fátima Garces (mariafatimagarcesdasilva@gmail.com)

disminución en la actividad física originada por el gran desarrollo tecnológico, han sido determinantes. La obesidad surge de una compleja interacción entre la variación genética, el medio ambiente y los cambios de estilo de vida (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una enfermedad crónica no transmisible que inicia a edades tempranas con un origen multicausal. Según un informe elaborado por la OMS, en el año 2016 se registraron 650 millones (13%) de personas con obesidad y 1.900 millones (39%) con sobrepeso, a nivel mundial (2).

Las enfermedades no transmisibles constituyen la principal causa de mortalidad, pues en el año 2015 provocaron 40 millones, lo que representa el 70% de muertes ocurridas en todo el mundo. Los factores de riesgo modificables, como la mala alimentación y el sedentarismo, se encuentran ente las causas más frecuentes de las enfermedades no transmisibles. Además, son factores de riesgo de obesidad, la cual ha ido incrementando rápidamente en todo el mundo y constituye un factor de riesgo independiente para muchas enfermedades no transmisibles (3,4).

El síndrome metabólico (SM) se caracteriza por una serie de desórdenes o anormalidades metabólicas, que incluyen dislipidemia aterógena (trastorno de los lípidos que favorece la ateroesclerosis), altas cifras de presión arterial (HTA), resistencia a la insulina (RI) con o sin hiperglicemia, obesidad abdominal, un estado protrombótico y un bajo grado de inflamación crónica, que incrementan el riesgo de Diabetes tipo 2 (DM 2) y de enfermedad cardiovascular (ECV) (5,6).

El peso corporal del adulto y la masa del tejido adiposo es el resultado de la interacción entre los factores genéticos y los ambientales (7). Dada la importancia y la diversidad de proteínas que participan en el transporte y en el metabolismo de los lípidos, es de esperar que cualquier defecto en los genes codificantes de las mismas, constituyan condicionantes genéticas que pueden predisponer la aparición de dislipidemias bien definidas y en consecuencia el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (8).

Algunos estudios han tratado de establecer la relación entre la presencia de polimorfismos de genes asociados a obesidad y las modificaciones metabólicas resultantes de la cirugía bariátrica (9). Una de las principales técnicas quirúrgicas para abordar la obesidad se le conoce como cirugía bariátrica (CB), siendo la única opción eficaz a largo plazo en el caso de obesidad mórbida y constituyendo una herramienta que puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Se ha observado que la cirugía bariátrica pudiera mejorar varios aspectos del síndrome metabólico como lo son la intolerancia a glucosa, la hipertensión arterial y la dislipidemia (10,11).

Los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas también conocidos como PPAR, por sus siglas en inglés *Peroxisome Proliferator Activated Receptors*, pertenecen a la súper familia de receptores de hormonas nucleares y constituyen un grupo de factores de transcripción. Se han descrito tres subtipos principales de PPARs, los cuales son PPARα (alfa), PPAR γ (gamma), y PPAR ß/δ (12).

Los PPARs regulan la expresión de genes involucrados en el metabolismo de los lípidos, la homeostasis de glucosa, el control del ciclo celular, la inflamación y la respuesta inmunitaria (13,14). El gen *PPARG* se encuentra en el cromosoma 3p25 y como resultado de las regiones promotoras alternativas del mismo, este gen codifica tres isoformas distintas de la proteína *PPARγ*, denominadas: *PPARγ1, PPARγ2 y PPARγ3* (15). La isoforma *PPARγ2* se ha asociado con efectos adversos de dietas ricas en grasas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (16). Además, se han descrito varios polimorfismos en el gen *PPARG2*, algunos de las cuales se han asociado con diabetes, obesidad y dislipidemias (17-19). El polimorfismo en el exón B (codón 12) del gen *PPARG2*, que consiste en la sustitución de una Citosina por una Guanina en la posición 34, causando un cambio de aminoácido de Prolina por Alanina (*Pro12Ala*) en el receptor *PPARγ2*, se ha asociado con obesidad y otras alteraciones metabólicas relacionadas con el síndrome metabólico (20,21). Sin embargo, los resultados son contradictorias en las distintas poblaciones estudiadas. Considerando la asociación de los polimorfismos del gen *PPARG2* con alteraciones metabólicas, en el presente estudio se evaluó la asociación entre el polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* con obesidad y la pérdida de peso en pacientes adultos sometidos a cirugía bariátrica del Hospital Universitario de Caracas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y nivel de la investigación

El presente es un estudio descriptivo-correlacional, de cohorte de casos y controles.

Aspectos éticos y administrativos

El estudio fue realizado en el Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela (U.C.V), y contó con la colaboración de la Unidad de Cirugía Bariátrica y Metabólica (UNIBAROS) del Hospital Universitario de Caracas.

El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en humanos y la declaración de Helsinki ratificada por la 29th *World Medical Assembly,* Tokio 1995 (22). Contó con la aprobación del comité de Bioética de la institución del Hospital Universitario de Caracas (HUC) y con el consentimiento informado de los participantes.

Población

La población en estudio quedó conformada por dos grupos, clasificados en:

Pacientes: 81 adultos no relacionados entre sí, con obesidad mórbida y quienes fueron sometidos a cirugía bariátrica en la UNIBAROS del Hospital Universitario de Caracas. A cada uno de estos individuos se les tomó dos muestras de sangre, una antes de la cirugía bariátrica y la otra un año después de la misma.

Controles: 125 individuos aparentemente sanos, normopeso y no relacionados entre sí, de la Parroquia San Juan del Municipio Libertador, Distrito Capital que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron sujetos que poseían cardiopatía congénita y patología de base de tipo inmunológica.

Recolección y procesamiento de muestras sanguíneas

A los individuos seleccionados se les extrajo 10 mL de sangre en ayunas (10-12 horas aproximadamente), colectada en un tubo sin anticoagulante y un tubo con anticoagulante (EDTA). La muestra sin anticoagulante fue centrifugada por 15 minutos a 3000 xg, y el suero obtenido fue congelado a -20 °C hasta su procesamiento. La muestra anticoagulada fue centrifugada a 3000 xg por 15 min para la extracción del ADN.

Determinación de los parámetros bioquímicos

Las muestras de suero fueron procesadas en el equipo *Modular Analytics de Roche Diagnostics.* Se determinaron las concentraciones de glucosa, triglicéridos, colesterol total y fraccionado. La concentración de insulina se determinó con la técnica de ELISA, empleando el estuche comercial *Insulin* ELISA tipo sándwich de la casa DRG *Diagnostics*.

La resistencia a la insulina se determinó a través del modelo de registro homeostático (HOMA), la fórmula utilizada para realizar su cálculo es la siguiente: HOMAIR = Insulina (mU/L) x Glicemia (mmol/L)/22,5. El diagnóstico resistencia a la insulina es asignado a sujetos con un HOMA mayor a 2,5 (23)

Genotipificación

La extracción del ADN se realizó por el método de Bunce modificado (24), se midió la concentración de ADN en un biofotómetro (BioPhotometer Plus eppendorf®) a 260nm de longitud y fue almacenado a -20°C hasta la amplificacion del ADN, la cual fue realizada por medio de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en un termociclador (*Lab cycler de senso Quest*, Alemania). La amplificación del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARγ2* se realizó utilizando los iniciadores y el protocolo descrito por Garcés y colaboradores (25). Los productos amplificados (102 pb) se verificaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%, teñido con bromuro de etidio, y visualizados en el equipo Gel Doc™ XR+ System (Bio-Rad).

Posteriormente, los genotipos fueron detectados a través de la técnica RFLP (polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción), utilizando la enzima *HhaI*. Los productos obtenidos fueron separados por electroforesis en gel de poliacrilamida 12%, revelados con nitrato de plata y visualizadas en un sistema de fotodocumentación digital, equipo Gel Doc™ XR+ System (Bio-Rad).

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como la media (X) más o menos una desviación estándar (X ±1DS) , se empleó el programa Excel 2007 (*copyright Microsoft office, Washington,* USA) para estadística descriptiva.

La resistencia a la insulina se determinó a través del modelo de registro homeostático (HOMA), a través de la fórmula HOMAIR = Insulina (mU/L) x Glicemia

(mmol/L) / 22,5. Aquellos individuos con un HOMA mayor a 2,5 se le determinó resistencia a la insulina (23).

Las frecuencias alélicas (FA) y genotípicas (FG) se obtuvieron por contaje directo a partir de los fenotipos asignados a cada individuo. El equlibrio de Hardy-Weinberg (H-W) se determinó utilizando el programa MAXLIK.

La asociación entre los alelos y genotipos del polimorfismo *Pro12Ala* con obesidad y/o resistencia a la insulina se estimó por la prueba Ji^2 usando tablas de contingencia 2x2. La intensidad de la asociación se calculó como Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) de acuerdo con la herramienta para el análisis de estudios de asociación (26). Los valores de probabilidad (*p*) se consideraron significativas cuando el valor era menor de 0,05 (p <0.05). Los valores de *p* corregidos por Bonferroni (pc) se obtuvieron multiplicando los valores de p por el número total de variables analizadas y se consideraron significativos cuando p <0,05 (27).

Tabla N°1. Características fenotípicas de los sujetos en estudio por grupo.

	Pacientes preoperatorio	Pacientes postoperatorio	Controles
Indice de masa corporal (kg/m^2)	46,1 ± 7,3 *	21,0 ± 1,4 ††	22,4 ± 2,4
Glicemia (mg/dl)	102,3 ± 24,5 *	82,5 ± 19,5 ††	81,2 ± 7,5
Insulina (µUi/nml)	32,6 ± 26,3 *	19,5 ± 24, 8	7,6 ± 3,3
HOMA	6,08 ± 10,5 *	3,8 ± 4, 8	1,5 ± 0,68
Colesterol total (mg/dl)	184,4 ± 34,6 *	166,5 ± 28,5†	140,3 ± 21,4
HDL-colesterol (mg/dl)	43,7 ± 7,8	53,7 ± 13,9††	43,9 ± 9,0
Triglicéridos (mg/dl)	129,6 ± 48,9 *	93,9 ± 36,0††	69,7 ± 25,4

Las variables son presentadas como la media ± Desviación Estándar. ***p< 0,001 con respecto al grupo control; † p< 0,050 con respecto al grupo de pacientes preoperatorio; †† p< 0,001 con respecto al grupo de pacientes preoperatorio

RESULTADOS

Características de la población estudiada

Se estudiaron 81 pacientes adultos no relacionados con un rango de edad comprendido entre 25 y 65 años, con una edad promedio de 43,6 años ± 11,4, quienes fueron sometidos a cirugía bariátrica (CB) por BGLYR (28) en la UNIBAROS del HUC y se les hizo un seguimiento por un año luego de la intervención quirúrgica. De los 81 individuos incluidos, 13% eran hombres y 87% mujeres. La población control estuvo conformada por 125 individuos normopeso no relacionados entre sí, aparentemente sanos de la Parroquia San Juan del Municipio Libertador, Distrito Capital, con un rango de edad comprendido entre 20 y 69 años, con una edad promedio de 32,6 años ± 13,0, de los cuales 66% eran mujeres 34% hombres.

Parámetros antropométricos y bioquímicos

En la Tabla N°1 se muestran los parámetros antropométricos y bioquímicos de los pacientes y controles. En el caso de los pacientes se muestran las concentraciones antes de la cirugía (preoperatorio) y al año después de la misma (postoperatorio). Como se puede observar, las concentraciones de glucosa, colesterol total, HDL-C y triglicéridos se encontraban significativamente elevados en los pacientes antes de la operación con respecto a las concentraciones un año después de la intervención quirúrgica y el grupo control. Asimismo, los pacientes antes de la operación presentaban un índice de masa corporal, el cual disminuyó significativamente (38%) al año después de la operación.

Asignación del genotipo Pro12Ala del gen PPARG2

La asignación de los genotipos del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG2* fue realizada al digerir los productos amplificados con la enzima de restricción HhaI (PROMEGA), visualizándose los fragmentos obtenidos en geles de poliacrilamida. La presencia de una banda de 102 pb correspondía a los individuos con el genotipo homocigoto silvestre Pro/Pro, la presencia tres bandas (102 pb, 80 pb y 20 pb) correspondía a los individuos con el genotipo heterocigoto Pro/Ala (Figura 1).

Distribución de frecuencia de los genotipos del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2

En la tabla N°2 se muestra la distribución de frecuencia de los genotipos del polimorfismo *Pro12Ala* del

Tabla N°2. Distribución de frecuencia de los genotipos del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* en el grupo de pacientes e individuos aparentemente sanos (control).

	OBESOS			CONTROL (n)			OR (IC 95%)	*p*
	N	f	%	n	f	%		
Pro12Pro	66	0,81	81,5	105	0,84	84	1	0,64 ns
Pro12Ala	15	0,19	18,5	20	0,16	16	1,19 (0,57-2,49)	

n: número de individuos; f: frecuencia, %: frecuencia en porcentaje; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza, p: probabilidad.

gen *PPARG2* en el grupo de pacientes e individuos aparentemente sanos. Se pudo constatar la existencia de equilibrio de Hardy-Weinberg para la distribución genotípica del polimorfismo estudiado ($X^2 = 0{,}311371406$ y un $p = 0{,}576840$).

En ambos grupos está ausente el genotipo homocigoto mutado (Ala/Ala), observándose solo dos de los tres genotipos posibles. Al establecerse las comparaciones de frecuencias entre ambos grupos no se observaron diferencias significativas.

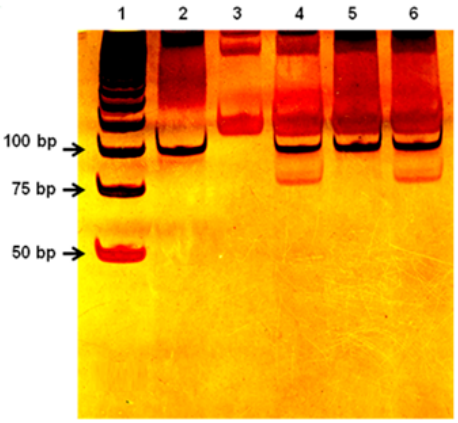


Figura N°1. Visualización de los productos obtenidos de la digestión del producto amplificado del gen *PPARG2* con la enzima *HhaI*, mediante electroforesis en gel de poliacrilamida (10%) en buffer TBE 1X. El carril 1 corresponde al marcador de tamaño molecular (MP) de 25 pb (PROMEGA). El carril 2 corresponde a un producto sin digerir (102 pb). El carril 3 corresponde al control negativo. El carril 4 y 6 corresponde a un individuo con el genotipo Pro/Ala. El carril 5 corresponde a un individuo con el genotipo *Pro/Pro*.

Distribución de los genotipos del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2 en los pacientes clasificados de acuerdo al porcentaje de estimación de pérdida de peso, un año después de la cirugía bariátrica.

En la tabla N°3 se muestra la distribución de los genotipos del gen *PPARG2* en los pacientes clasificados de acuerdo al porcentaje de estimación de pérdida de peso, un año después de la cirugía bariátrica. En el grupo en que el rango estimado de pérdida de peso se ubica entre 71-100 %, se observó que el 50% de los pacientes presentaban el genotipo Pro/Pro y el 60 % el genotipo Pro/Ala. En contraste, en el grupo en que el rango estimado de pérdida de peso se ubica entre 41-70 %, se observó que el 43,9% de los pacientes presentaban el genotipo Pro/Pro y el 40 % el genotipo Pro/Ala; por otra parte, en el grupo en que el rango estimado de pérdida de peso se ubica entre 0-40 %, se observó que el 6,1% de los pacientes presentaban el genotipo Pro/Pro y no se observó ningún paciente con el genotipo Pro/Ala. Sin embargo, al establecer comparaciones no se observaron diferencias significativas.

Tabla N°3. Distribución de los genotipos del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* en los pacientes clasificados de acuerdo al porcentaje de estimación de pérdida de peso, un año después de la cirugía bariátrica.

Genotipo	Pérdida de peso estimada 0-40 %		Pérdida de peso estimada 41-70 %		Pérdida de peso estimada 71-100 %	
	n	f	n	f	n	f
Pro12Pro	4	6,1	29	43,9	33	50
Pro12Ala	0	0	6	40	9	60

n: número de individuos; f: frecuencia.

Tabla N°4. Distribución de los genotipos del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* en los pacientes, agrupados de acuerdo a los parámetros bioquímicos, antes y después de la cirugía bariátrica.

Parámetros	*Pro12Pro* (n=66)		*Pro12Ala* (n=15)	
	Pre-operatorio	Post-operatorio	Pre-operatorio	Post-operatorio
Glucosa Basal (mg/dL)	102,03 ± 44,94	79,89 ± 14,41	99,17 ± 15,01	93,87 ± 32,27
TG (mg/dL)	122,38 ± 42,27	95,00 ± 32,18	112,25 ± 39,69	89,2 ± 50,77
Colesterol (mg/dL)	179,92 ± 32,27	166,53 ± 28,86	172,83 ± 15,82	166,47 ± 28,15
HDL-c (mg/dL)	43,79 ± 6,94	53,64 ± 13,80	48,17 ± 8,54	54,00 ± 15,24

* $p < 0,05$

Parámetros bioquímicos de los pacientes agrupados por el polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2 antes y después de la cirugía bariátrica.

En la Tabla N°4 se muestra la distribución de los genotipos del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* en los pacientes, agrupados de acuerdo a los parámetros bioquímicos, antes y después de la cirugía bariátrica. Al comparar el promedio de las concentraciones antes y después de la cirugía, se observó en los portadores del genotipo Pro/Pro una disminución del 7,5%, 22,4% y 22,9% en las concentraciones de colesterol, triglicéridos y glicemia respectivamente. En contraste, en los portadores del genotipo Pro/Ala se observó una disminución del 3,7%, 20,5% y 5,4%, en las concentraciones de colesterol, triglicéridos y glicemia, respectivamente. Finalmente, en los portadores del genotipo Pro/Pro se observó un aumento de 22,5% en las concentraciones de HDL y en los portadores del genotipo Pro/Ala del 12,1%.

DISCUSIÓN

La obesidad, es considerada una enfermedad crónica producto de la acumulación excesiva de tejido adiposo con relación al porcentaje ideal, de acuerdo a la edad, sexo y talla del individuo. Es considerada una enfermedad multifactorial y los factores de riesgo involucran una compleja combinación de factores endógenos, como los genéticos, metabólicos, hormonales, y factores exógenos, como los socioeconómicos, estilo de vida, sedentarismo, malos hábitos de consumo de alimentos, como la sobrealimentación en dietas ricas en calorías y grasas saturadas. La obesidad se ha incrementado de manera acelerada en las últimas décadas, alcanzando proporciones epidémicas a partir de 1998 y, desde esa fecha, se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en el mundo (1). La OMS ha estimado 1900 millones de personas mayores de 18 años presenta sobrepeso y de estas 890 millones son obesas (29).

Por otro lado, el SM se presenta como un conjunto de desórdenes metabólicos y médicos, que incluyen la obesidad, especialmente la obesidad central, la alteración del control de la glucosa en sangre, las altas concentraciones de lípidos en sangre y la hipertensión. En Venezuela, se ha notificado una prevalencia del 30% del SM en personas adultas (30). La obesidad se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad, por ello su prevención y tratamiento se ha convertido en un importante objetivo de salud pública. A pesar de todos los intentos preventivos y terapéuticos, la reincidencia después de la reducción de peso es casi universal y la cirugía bariátrica ha sido considerada el método más seguro para lograr la pérdida de peso a largo plazo (31). Además, de la pérdida de peso, existe una mejora o la remisión a largo plazo de las comorbilidades, especialmente la diabetes tipo 2, la hipertensión y la dislipidemia, incluso se ha notificado que después de la cirugía bariátrica hay una disminución de las tasas de mortalidad, en particular las muertes causadas por diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer (10,11).

En el presente trabajo se incluyó un total de 81 pacientes adultos, no relacionados, que fueron sometidos a CB en la UNIBAROS del HUC y 125 individuos aparentemente sanos. El análisis mostró, que, un año después de la CB, un 58 y un 44% de los pacientes habían resuelto la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, respectivamente. En concordancia con lo descrito por Sjostrom y col. (32), quienes afirmaron que la cirugía bariátrica tiene una repercusión positiva en algunos de los parámetros bioquímicos de manera específica. Este grupo observó una resolución de la hipertrigliceridemia en 62 y 46% de los pacientes a los dos y diez años de la intervención quirúrgica, respectivamente. Además, observaron resolución de la hipercolesterolemia en 22 y 21% de los pacientes a los dos y diez años de la cirugía, respectivamente. Finalmente, estos investigadores hallaron un incremento en las concentraciones de HDL-C en 76 y 73% de los pacientes a los dos y diez años de la operación, respectivamente, en concordancia al presente estudio, aunque observamos que solo un 40% de los pacientes mostró un incremento en la fracción de HDL-C.

Otro estudio realizado por Sjostrom y col. (33), el cual incluyó 4047 pacientes obesos, de los cuales 2010 fueron sometidos a cirugía bariátrica y 1947 conformaron el grupo control bajo tratamiento médico, demostró que la pérdida de peso inducida por la cirugía condicionaba el control de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en 72% y 36% de los pacientes, a los dos y 10 años después de la intervención quirúrgica. Al comparar la repercusión del tipo de tratamiento en los pacientes, observaron no solo la pérdida de peso, sino un mejor control de la DM2 en los pacientes intervenidos quirúrgicamente (34). En nuestro estudio, el 24% de los pacientes presentaba DM2 antes de la CB y un año después de la cirugía el 82% de los pacientes presentaban las concentraciones de glucosa dentro del rango de referencia, observándose una disminución en un 20% de la glicemia, indicando un buen control de la misma en los pacientes sometidos a la CB.

Las causas del síndrome metabólico son complejas y se cree que también participan las interacciones metabólicas, hormonales, genéticas y el estilo de vida. Los estudios prospectivos de gemelos, respaldan la existencia de una base genética en el síndrome metabólico. Sin embargo, aunque los factores genéticos predisponen a una persona a desarrollar una enfermedad, el estilo de vida puede determinar si la desarrollará o no. Varios estudios han demostrado la importancia de los factores dietéticos y el nivel de actividad física en el desarrollo del síndrome metabólico (35).

En el presente estudio, se analizó el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG2*, el cual es expresado en los adipocitos diferenciados, regulando la expresión de genes que codifican proteínas directamente relacionadas con las vías lipogénicas. Entre los principales ligandos de *PPARγ2* se encuentran los ácidos grasos poliinsaturados (13-15,18).

El polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* causa la sustitución del aminoácido prolina por alanina en la posición 12 de la secuencia peptídica del receptor *PPARγ2*. Estudios han demostrado que este cambio de aminoácido influye sobre la susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo 2, hipertensión, alteración del metabolismo de los lípidos (13-15,18,19) y reducción en el índice de masa corporal (IMC) (36,37). La comparación del polimorfismo *Pro12Ala* con la secuencia nucleotídica de chimpancé, demostró que el alelo Pro es el alelo ancestral y el alelo Ala es el alelo mutado (38).

Al determinar la distribución genotípica del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2*, observamos que el 83% de los individuos estudiados presentaba el genotipo homocigoto Pro/Pro y el 17% el genotipo heterocigoto Pro/Ala. Si embargo, estaba ausente el genotipo Ala/Ala. La frecuencia del alelo Pro fue de 0,92 y para el Ala fue de 0,08. Al evaluar la asociación del polimorfismo de *Pro12Ala* con obesidad, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes obesos y el grupo de individuos normopeso. En un estudio realizado en Maracaibo, Venezuela, la frecuencia para el alelo Pro fue de 0,88 y para el Ala fue de 0,12 (39); en otro estudio en Caracas se encontró una frecuencia alélica de 0,91 para el alelo Pro y 0,09 para el Ala del gen de *PPARγ2* (40); al igual que los estudios realizados por Schäffleren en población caucásica donde la frecuencia para el alelo Pro fue de 0,88 y para el Ala fue de 0,12 (41).

Por otra parte, el análisis de la distribución de los genotipos del gen *PPARG2* en los pacientes clasificados de acuerdo al porcentaje de estimación de pérdida de peso, un año después de la cirugía bariátrica, sugirió que los portadores del genotipo Pro/Ala perdían mayor porcentaje de peso que los portadores del genotipo Pro/Pro, aunque esta diferencia no fue significativa. Muchos estudios han evaluado si el polimorfismo

Pro12Ala está asociado con el índice de masa corporal (IMC) o con otras medidas de la obesidad. Un estudio reciente, que incluyó un meta análisis con un total de 19.136 individuos, mostró que el alelo Ala12 estaba asociado con aumento del peso corporal (36). Además, otros estudios han demostrado que el polimorfismo *Pro12Ala* está asociado con el aumento de peso en el tiempo o con la recuperación del peso después de una pérdida de peso inducida por la dieta (37).

Por el contrario, un estudio de intervención del estilo de vida en finlandeses con dieta y ejercicio en sujetos con tolerancia alterada a la glucosa, mostró que luego de 3 años de intervención el odds ratio de desarrollo de diabetes tipo 2 para los sujetos con el alelo Ala12 fue 2,11 veces mayor que el de los sujetos con el genotipo Pro12Pro (IC del 95%: 1,20-3,72). En el grupo de intervención, los sujetos con el genotipo Ala12Ala perdieron más peso durante el seguimiento que los sujetos con otros genotipos (*Pro12Pro vs. Ala12Ala* p = 0,043), y ninguno de los sujetos con el genotipo *Ala12Ala* desarrolló diabetes tipo 2 en este grupo. Estos investigadores concluyen que el alelo Ala12 puede predisponer al desarrollo de diabetes tipo 2 en sujetos obesos con IGT. Sin embargo, los cambios beneficiosos en la dieta, el aumento de la actividad física y la pérdida de peso pueden revertir, hasta cierto punto, el impacto diabetogénico del alelo Ala12, posiblemente debido a una mayor sensibilidad a la insulina (42).

Al comparar el promedio de las concentraciones antes y después de la cirugía, se observó en los portadores del genotipo *Pro/Pro* presentan una disminución mayor de las concentraciones de colesterol, triglicéridos y glicemia comparadas con las obtenidas en los portadores del genotipo *Pro/Ala*; ademas los portadores del genotipo *Pro/Pro* presentaron un aumento mayor en las concentraciones de HDL que los portadores del genotipo *Pro/Ala*. Por lo que se sugiere que los portadores del genotipo *Pro12Pro* presentan un mejor control metabólico luego de la cirugía bariatrica que los portadores del genotipos *Pro12Ala*.

La cirugía bariátrica sigue siendo el tratamiento más eficaz para reducir la adiposidad y eliminar la diabetes tipo 2. Sin embargo, el mecanismo o los mecanismos responsables siguen siendo desconocidos. Por ello, los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), que comprenden una familia de factores de transcripción nucleares, que tras su activación regulan el metabolismo de los lípidos, la regulación de la glucosa y la inflamación, pudiesen estar jugando un papel relevante en el tejido adiposo después de la cirugía bariátrica, aunque aún no ha podido ser dilucidado.

CONCLUSIONES

La cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz para la obesidad mórbida, los pacientes pierden peso rápidamente, vinculándose esta pérdida de peso con una mejora significativa en el control metabólico, disminuyendo las concentraciones de glucosa, insulina, colesterol total y triglicéridos e incrementando las concentraciones de HDL-c.

El polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* no está asociado con obesidad, ni con la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica, sin embargo estas asociado a un mejor control metabólico de la glucosa y los triglicéridos de la después de la CB.

Referencias

1. Bray GA. Obesity: The disease. J Med Chem 2006; 49(14):4001-4007. http://dx.doi.org/10.1021/jm0680124.
2. Organización Mundial de la Salud. OMS | Obesidad y sobrepeso-Nota descriptiva No311 (Internet). WHO. 9 junio 2021 [citado 1 octubre 2021]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/
3. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles Nota Descriptiva. Junio 2017 [Internet]. Washington DC: OMS; 2017. [citado 1 octubre 2021]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/Acceso6jul2017
4. Organización Mundial de la Salud. Conferencia mundial de la OMS sobre las enfermedades no transmisibles. Ginebra: OMS. 22 marzo 2018 [citado 1 octubre 2021]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2017/10/16/default-calendar/who-global-conference-on-noncommunicable-diseases
5. Kaur J. A Comprehensive review on metabolic syndrome. Cardiol Res Pract 2014;2014:943162. https://doi.org/10.1155/2014/943162.
6. Carvajal C. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. Med Leg Costa Rica [online]. 2017:34(1):175-193 [citado 1 noviembre 2021], Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100175&lng=en&nrm=iso>. ISSN 2215-5287.
7. Fernández T, Pirola CJ. Epigenética y síndrome metabólico. Rev Argent Endocrinol Metab [Internet]. 2015;52(1):35-44. [citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342015000100006&lng=es.

8. Rodríguez N. Alteraciones en genes del metabolismo lipídico y enfermedad cardiovascular. Rev Lat HTA 2010;5:63-70. [citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: https://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=170217049002
9. de Luis DA, Pacheco D, Aller R, González Sagrado M, Izaola O, Terroba MC *et al.* Influence of -55CT polymorphism of UCP3 gene on surgical results of biliopancreatic diversion. Obes Surg 2010;20(7):895-899. https://doi.org/10.1007/s11695-008-9510-2.
10. Kini S, Herron DM, Yanagisawa RT. Bariatric surgery for morbid obesity a cure for metabolic syndrome? Med Clin North Am 2007;91:1255-1271. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2007.06.007.
11. El Soueidy T, Kassir R, Nakhoul M, Balian A, Nunziante M, Safieddine M *et al.* Laparoscopic Greater Curvature Plication for the Treatment of Obesity: a Systematic Review. Obes Surg 2021;31(3):1168-1182. https://doi.org/10.1007/s11695-020-05112-z.
12. Montaigne D, Butruille L, Staels, B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions. Nat Rev Cardiol 2021;18:809–823. https://doi.org/10.1038/s41569-021-00569-6
13. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. Endocr Rev 1999;20:649-688. https://doi.org/10.1210/edrv.20.5.0380. PMID: 10529898.
14. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. J Lipid Res 1996; 37:907-925.
15. Swarbrick M, Chapman C, McQuillan B. A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor- g2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. Europ J Endocrinol 2001;144:277-282. https://doi.org/10.1530/eje.0.1440277.
16. Hernández M, Ruiz V. Obesidad, una epidemia mundial. Implicaciones de la genética. Rev Cubana Invest Biomed 2007; 26(2):45-65. [citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002007000300010
17. Ristow M, Müller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR. Obesity associated with a mutation a genetic regulator of adipocyte differentiation. N Engl J Med 1998; 339:953-959. https://doi.org/10.1056/NEJM199810013391403.
18. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, *et al.* A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. Nat Genet 1998; 20:284-287. https://doi.org/10.1038/3099.
19. Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. Diabetes. 2002; 51:2341-2347. https://doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2341.
20. Beamer B, Yen C, Andersen R, Muller D, Elahi D, Cheskin L, *et al.* Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. Diabetes 1998;47:1806-1808. https://doi.org/10.2337/diabetes.47.11.1806
21. Frederiksen L, Brodbaek K, Fenger M, Jorgensen T, Borch- Johnsen K, Madsbad S, *et al.* Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:3989-3992. https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8732
22. The World Medical Association ethics unit. declaration of helsinki. [citado 21 enero 2022]. Disponible en: http://www.wma.net/e/ethicsunit.
23. Viso M, Rodríguez Z, Aponte L, Barboza A, Barreto P, Villamizar M, *et al.* Insulinorresistencia, obesidad y síndrome metabólico. Cohorte CDC de Canarias en Venezuela. Salus 2013;17(1). [citado 21 enero 2022]. https://www.redalyc.org/pdf/3759/375933972005.pdf
24. Welsh KI and Bunce M. Molecular Typing for the MHC with PCR-SSP. Rev Immunogenet 1999; 1:157-176.
25. Garcés MF, Najm C, Figueroa D, López A, De Abreu J, Dini E, *et al.* Polimorfismos del gen de apolipoproteína E y polimorfismo Pro12Ala del gen PPARγ-2 en niños pre-puberes con factores de riesgo cardiometabólicos. Arch Venez Puer Ped [online]. 2012;75(3):75-83 [citado 2020-08-22] Disponible en: <http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492012000300005&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0004-0649.
26. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R. Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006, 22, 1928-1929, https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268
27. Svejgaard A, Ryder LP. HLA and disease associations: detecting the strongest association. Tissue Antigens. 1994;43:18-27. https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1994.tb02291.x.
28. Buchwald H. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. In: Buchwald's atlas of metabolic &bariatric surgical techniques and procedures. Minnesota: Elsevier; 2012. pp. 114-141.
29. Organización Mundial de la Salud. Proyectos de recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la obesidad a lo largo del curso de la vida, incluidas las posibles metas. OMS. 19 agosto 2021 [citado 1 octubre 2021]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/obesity/who-discussion-paper-on-obesity---final190821-es.pdf?sfvrsn=4cd6710a_24
30. Nieto-Martinez R, Gozalez-Rivas JP, Ugel E. Prevalence of cardiometabolic risk factors in three populations from Venezuela: the VEMSOLS STUDY 2006-2010. MED UIS 2018;31(1):15-22. http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v31n1-2018002.

31. Sarzynski M, Jacobson P. Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases. International Journal of Obesity. 2011; 2-7. https://doi.org/10.1038/ijo.2010.166.
32. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, *et al.* Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004; 351:2683-2693. https://doi.org/ 10.1056/NEJMoa035622.
33. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, *et al.* Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2007;357:741-752. https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254.
34. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, Karason K, Sjöström D, Torgerson J *et al.* Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. Diabetologia 2015;58:1448–1453. https://doi.org/10.1007/s00125-015-3591-y
35. Masud S, Ye S; SAS Group. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. J Med Genet 2003;40(10):773-780. https://doi.org/110.1136/jmg.40.10.773.
36. Ek J, Urhammer SA, Sørensen TI, Andersen T, Auwerx J, Pedersen O. Homozygosity of the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferation-activated receptor-γ2 (PPAR-γ2): divergent modulating effects on body mass index in obese and lean Caucasian men. Diabetologia 42:892–895. https://doi.org/10.1007/s001250051243.
37. Nicklas BJ, van Rossum EF, Berman DM, Ryan AS, Dennis KE, Shuldiner AR. Genetic variation in the peroxisome proliferator-activated receptor-γ 2 gene (Pro12Ala) affects metabolic responses to weight loss and subsequent weight regain. Diabetes 2001;50:2172–2176. https://doi.org/10.2337/diabetes.50.9.2172
38. Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. Nature. 2005;437(7055):69-87. https://doi.org/10.1038/nature04072.
39. Fernández E, Morales L, Vargas R, Sandrea L, Molero-Conejo E, Fernández V, *et al.* Polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR- γ2 y síndrome metabólico. Estudio preliminar. Acta Bioquím Clín Latinoam 2009;43(1):3-9. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572009000100002#ref
40. Recio D, Révai E, Cerviño M, Stekman H, Piedra I, Garcés MF. Polimorfismo PRO12ALA del gen PPARγ2, ALA54THR del gen FABP2 y polimorfismos del gen de Apolipoproteína E en habitantes del sector "Los Eucaliptos" de la Parroquia San Juan, Municipio Libertador. Rev Acta Cient SVBE 2013;16(1):28-40. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ACSVBE/article/view/18613/144814485000
41. Schäffler A, Barth N, Schmitz G, Zietz B, Palitzsch KD, Schölmerich J. Frequency and significance of Pro12Ala and Pro115Gln polymorphism in gene for peroxisome proliferation-activated receptor-gamma regarding metabolic parameters in a Caucasian cohort. Endocrine. 2001;14(3):369-373. https://doi.org/10.1385/endo:14:3:369.
42. Lindi VI, Uusitupa MI, Lindström J, Louheranta A, Eriksson JG, Valle TT, *et al.* Association of the Pro12Ala Polymorphism in the PPAR-γ2 Gene With 3-Year Incidence of Type 2 Diabetes and Body Weight Change in the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetes 2002;51(8):2581-2586. Disponible en: https://oce.ovid.com/article/00003439-200208000-00032.

PERCEPCION DEL ESTUDIANTE DE LA ASIGNATURA ANATOMIA III, ANATOMIA CLINICA FUNCIONAL. PROGRAMA BASADO EN COMPETENCIAS. ESCUELA DE BIOANÁLISIS. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Abiguey Vásquez[1], Oscar Beaujon[2], Angie Ramírez[3].

[1]Licenciada en Bioanálisis. Magister en Gerencia de los Servicios de Salud. Jefe del Departamento de Ciencias Morfológicas y de Cátedra de Anatomía y Embriología. Profesor Asistente. Cátedra de Anatomía y Embriología. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. [2] Médico Cirujano. Especialista en Oftalmología. Especialista en Glaucoma, Córnea y Cirugía Refractiva. Profesor Instructor por Concurso. Cátedra de Anatomía y Embriología. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. [3] Licenciada en Bioanálisis. Profesor Instructor por Concurso. Cátedra de Anatomía y Embriología. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.
Recibido para publicación 25 mayo 2022. Aceptado: 20 junio 2022

RESUMEN:
El presente estudio tiene como objetivo determinar la percepción del estudiante que cursó la asignatura Anatomía III, en el período Único 2021, en respuesta a la necesidad de ofrecer asignaturas electivas en modo virtual, con un diseño de programa basado en competencias, con un enfoque constructivista de la anatomía clínico funcional. Se realizó una encuesta con 7 preguntas cerradas y 1 abierta referentes a valorar los contenidos conceptuales y procedimentales, la percepción de la utilidad del curso para lograr desarrollar las competencias necesarias para intervenir en el equipo de salud y el autoaprendizaje, valorar el desempeño docente durante el desarrollo del curso y finaliza con una pregunta abierta sobre opiniones y recomendaciones. Se obtuvo respuesta del 77% de los participantes, de las cuales entre el 80 al 100%, fueron respuestas positivas. No hubo respuesta negativa alguna. En conclusión, la totalidad de los estudiantes consideraron de gran utilidad los contenidos y procedimientos propuestos en el programa basado en competencias de la unidad de aprendizaje.

Palabras claves: Competencias, Unidad de aprendizaje, Anatomía y embriología, Perfil por competencias, Bioanálisis.

STUDENT PERECEPTION OF ANATOMY III. A CLINICAL AND FUNCTIONAL ANATOMY PROGRAM BASED ON COMPETENCES. SCHOOL OF BIOANALYSIS. MEDICINE FACULTY. CENTRAL UNIVERSITY OF VENEZUELA.

SUMMARY
The objective of this study is to determine the perception of the student who took the subject Anatomy III, in the 2021 Single period, in response to the need to offer elective subjects in virtual mode, with a program design based on competencies, with a constructivist approach. of functional clinical anatomy. A survey was carried out with 7 closed questions and 1 open question referring to assessing the conceptual and procedural contents, the perception of the usefulness of the course to develop the necessary skills to intervene in the health team and self-learning, assessing the teaching performance during the course. development of the course and ends with an open question about opinions and recommendations. A response was obtained from 77% of the participants, of which between 80 and 100% were positive responses. There was no negative response. In conclusion, all the students considered the contents and procedures proposed in the competency-based program of the learning unit to be very useful.

Keywords: Competencies, Learning unit, Anatomy and embryology, Profile by competencies, Bioanalysis.

INTRODUCCIÓN

El surgimiento de la pandemia por COVID-19 alteró radicalmente todos los aspectos de la vida humana, especialmente la educación. A pesar de esta contingencia, las instituciones educativas en Venezuela y el mundo reaccionaron positivamente asegurando la prosecución escolar, valiéndose en muchos casos de la tecnología para lograr la continuidad a través de la educación a distancia.

Debido a esta necesidad, en octubre de 2020, se elaboró un programa basado en competencias para la Unidad de Aprendizaje Anatomía III, en modalidad virtual, atendiendo a las exigencias de la Comisión de Currículo de la Escuela de Bioanálisis en cuanto a la elaboración de las Unidades de Aprendizaje que conforman el plan de estudio de la carrera, basado en el Perfil de Competencia del Egresado1, el cual fue revisado y

Solicitar copia a: Abiguey Vásquez (abigueyvp@gmail.com)

avalado por dicha comisión. Se procedió a poner en práctica el programa, para lo cual se diseñó un aula virtual a través del Campus Virtual de la Universidad Central de Venezuela.

Durante el período Único 2021 se desarrolló el programa de la unidad de aprendizaje, con la participación de 26 estudiantes y 3 docentes facilitadores. La unidad de aprendizaje, fue dividida en 6 módulos desarrollados a través de actividades virtuales grupales e individuales, contemplando estrategias de enseñanza y aprendizaje, con el fin de que el estudiante desarrollara habilidades, destrezas, actitudes y conocimiento, que lo condujera como sujeto activo y propositivo, para lograr desempeños que satisfagan las demandas profesionales, ya que posee las competencias requeridas y descritas en el Perfil de Competencia del Egresado de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se considera ésta una Investigación de Campo, No Experimental. La población objeto de estudio está conformado por la totalidad de los estudiantes que cursaron la Unidad de Aprendizaje Anatomía III, durante el período Único 2021 en la Cátedra de Anatomía y Embriología de la Escuela de Bioanálisis de la UCV. Conformada por un total de 26 estudiantes, correspondientes a diversos semestres, a los cuales se les aplicó un instrumento de *Google form* (1 de Junio 2021 al 1 de Julio 2021) para expresar su apreciación de la asignatura, una vez culminado el período, el mismo es contestado de manera anónima y voluntaria.

La valoración de la Unidad de Aprendizaje, llevada a cabo por los estudiantes, se realizó mediante una encuesta que consta de 7 preguntas cerradas y 1 abierta, tres relacionadas con la percepción del estudiante respecto al contenido y actividades y competencias del curso, dos relacionadas con la percepción de la utilidad de la asignatura para las competencias de participación en el equipo de salud y autoaprendizaje y las dos últimas, relacionadas con la evaluación de la participación del docente facilitador. Finalmente, una pregunta abierta donde se le solicitó la opinión y sugerencias al curso (Ver Cuadro 1). Para organizar los datos se creó una base de datos en Excel.

Cuadro 1. Encuesta de Evaluación de la Asignatura de Anatomía III basada en competencias. Cátedra de Anatomía y Embriología. Escuela de Bionálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. 2021.

Pregunta	Sí
¿Cree que durante el desarrollo de la Unidad de Aprendizaje usted logró integrar los conocimientos adquiridos en Anatomía y Embriología I aplicándolos a la Anatomía Funcional?	Cerrada
¿Cree que el estudio de la Anatomía Funcional le permite adquirir habilidades/destrezas, actitudes y conocimientos para analizar resultados de pruebas de laboratorio clínico?	Cerrada
¿Cree que conocer la relación con el funcionamiento normal y patológico de órganos y sistemas del cuerpo humano, así como los sitios para la extracción de muestras sanguíneas y otros líquidos corporales coadyuva en su formación para un mejor desempeño como parte del equipo de salud?	Cerrada
¿Los conocimientos adquiridos le proporcionan datos para participar en la promoción de la salud como estrategia para la prevención de enfermedades?	Cerrada
¿Cree que logró desarrollar habilidades para el autoaprendizaje ?	Cerrada
¿El material suministrado por los facilitadores estuvo acorde y actualizado para el desarrollo de las actividades?	Cerrada
¿La función de los facilitadores fue adecuada y respondió a las inquietudes?	Cerrada
Para nosotros es muy importante tu opinión. Agradecemos tus sugerencias o comentarios sobre el desarrollo de la Unidad de Aprendizaje	Abierta

RESULTADOS

Se analizan los resultados de 20 encuestas de evaluación de la Unidad de Aprendizaje Anatomía III, Anatomía funcional basada en competencias, de un total de 26 estudiantes que cursaron la asignatura en modalidad virtual para un 76,92%.

Los resultados correspondientes a las preguntas cerradas en los cuadros 2 y 3 muestra las opiniones y recomendaciones dadas por el estudiante ante el siguiente enunciado: Para nosotros es muy importante tu opinión. Agradecemos tus sugerencias o comentarios sobre el desarrollo de la Unidad de Aprendizaje.

Cuadro 2. Evaluación de la Asignatura Anatomía III basada en competencias, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. 2021.

Pregunta	Sí	No	Tal vez	Total
¿Cree que durante el desarrollo de la Unidad de Aprendizaje usted logró integrar los conocimientos adquiridos en Anatomía y Embriología I aplicándolos a la Anatomía Funcional?	18 (90)	0 (0)	2 (10)	20 (100)
¿Cree que el estudio de la Anatomía Funcional le permite adquirir habilidades/destrezas, actitudes y conocimientos para analizar resultados de pruebas de laboratorio clínico?	18 (90)	0 (0)	2 (10)	20 (100)
¿Cree que conocer la relación con el funcionamiento normal y patológico de órganos y sistemas del cuerpo humano, así como los sitios para la extracción de muestras sanguíneas y otros líquidos corporales coadyuva en su formación para un mejor desempeño como parte del equipo de salud?	20 (100)	0 (0)	0 (0)	20 (100)
¿Los conocimientos adquiridos le proporcionan datos para participar en la promoción de la salud como estrategia para la prevención de enfermedades?	16 (80)	0 (0)	4 (20)	20 (100)
¿Cree que logró desarrollar habilidades para el autoaprendizaje?	16 (80)	0 (0)	4 (20)	20 (100)
¿El material suministrado por los facilitadores estuvo acorde y actualizado para el desarrollo de las actividades?	17 (85)	0 (0)	3 (15)	20 (100)
¿La función de los facilitadores fue adecuada y respondió a las inquietudes?	19 (95)	0 (0)	1 (5)	20 (100)

Fuente: Respuestas de los participantes a la encuesta de evaluación de la Asignatura Anatomía III basada en competencias.

Cuadro 3. Opiniones y Recomendaciones realizadas por los participantes en la Encuesta de Evaluación. Cátedra de Anatomía y Embriología Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. 2021.

Participante	Respuesta
1	Muchas gracias por el tiempo que se tomaron en planificar y abrir la materia. Fue una experiencia gratificante dónde, en lo personal, integré conocimientos de materias previas que he visto en la carrera (no solo anatomía) dándole un sentido más analítico a los temas propuestos. Mi única sugerencia es que no sean tantas infografías para la próxima 😄 un abrazo❤️ ❤️
2	Excelente el desarrollo de la materia. Aprendí sobre muchas patologías que no sabía que existían y además pude integrar conocimientos adquiridos anteriormente. Profesores, hicieron que esta experiencia con las clases virtuales fuera muy amena. Gracias por enseñarnos. Particularmente espero que se puedan seguir impartiendo este tipo de materias electivas y encontrarnos nuevamente (ojalá de manera presencial)
3	Muchas gracias por su materia, muy hermosa, mi sugerencia es no hacer tantos trabajos en grupo, o grupos pequeños de dos o 3 personas porque en la mayoría de los casos trabaja uno solo y los demás no se acuerdan o no revisaron el material o como es una electiva no le prestan atención, a veces solo trabajan dos y es un poco engorroso que le manden a uno su parte del trabajo y no esté resumida y lo tiene que hacer uno mismo también, eso es lo que a veces pasa con grupos grandes. Diseños de trabajo menos repetitivos y mandar las actividades con bastante tiempo y no un día antes o 3 días antes. Gracias por todo
4	Primeramente gracias por compartir cada conocimiento en cada unidad, todo estuvo muy acordé con la materia. Espero puedan habilitar otra materia electiva para así poder seguir adquiriendo todo más estos conocimientos
5	Únicamente quiero acotar que deberían utilizar más plataformas, no únicamente whatsaap y Classroom
6	Esta nueva modalidad de dar clases por internet es un reto para todos y todos estamos aprendiendo de ella. Mi experiencia fue muy buena siento que aprendí temas nuevas y reforcé conocimientos de los viejos. Mi único comentario es preparar mejor la clase para que no exceda el tiempo requerido
7	Gracias gracias gracias por su tiempo, excelente trabajo docente y muy interesante contenido de la asignatura.
8	Muy organizado y muchos artículos de interés
9	No tengo quejas alguna de como se llevó acabo el manejo de la asignatura por parte de los profesores, incluso la dinámica de estudio me gustó.
10	gracias por todo a la cátedra

Cuadro 3. Opiniones y Recomendaciones realizadas por los participantes en la Encuesta de Evaluación. Cátedra de Anatomía y Embriología Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. 2021. (cont.)

Participante	Respuesta
11	Comentarios: El haber cursado la asignatura de Anatomía III en modalidad virtual fue un enorme placer para mí, adquirí destrezas de autoaprendizaje y mucho conocimiento que puede servirme más adelante en la vida profesional que formará parte de mi carrera. Pienso que esta materia es un ejemplo a seguir con respecto a la nueva realidad de estudio virtuales que vive el mundo hoy en día. "Los estudios en la actualidad pandémica que existe son como el mediastino, un espacio, que aunque es virtual, es muy importante aprender". Recomendaciones:+ Hacer el favor de entregar las notas de cada unidad o módulo dentro del lapso de tiempo establecido al finalizar los mismos. + Orientar los contenidos de las unidades o módulos hacia temas más relacionados con el Laboratorio Clínico, ya que en varias ocasiones sentí que éstos se inclinaban más hacia Medicina. Excelencia y Éxito para todos ustedes mis estimados profesores de la Cátedra de Anatomía y Embriología, de la que próximamente formaré parte.
12	Excelente asignatura y más que necesaria. La única sugerencia sería que dispongan de plataformas adicionales para que los compañeros que no tienen acceso a un teléfono inteligente (por ejemplo) puedan participar activamente en las discusiones de los diversos tópicos abordados en la asignatura y así no sean perjudicados en su calificación. Mis mejores deseos a los profesores que hacen vida en la cátedra y mucha SALUD.
13	Todo el curso fue positivo respecto a enseñanzas.
14	Me gusto mucho la dinámica que utilizaron
15	Todo muy bien como siempre, las voy a extrañar ❤️ saquen más electivas 🙈
16	Es una forma de aprender muy didáctica y eso ayuda a qué el estudiante se quiera mantener activo con la materia.
17	Excelente experiencia
18	Se manejaron muy bien los temas a pesar de ser totalmente online se lograron los objetivos de aprendizaje. Muchas gracias a todos los profesores que se dedicaron a transmitir sus conocimientos ❤️ ❤️ ❤️
19	Muy agradecida por la participación de cada uno de los profesores, mi experiencia con la asignatura fue muy enriquecedora y la interacción con los grupos completa los conocimientos adquiridos. Así como también es importante mencionar que a pesar de la distancia y que la participación fue a través de plataformas, se recibió cada información y actividad de una manera efectiva y completa. Muchas gracias a todos ustedes profesores de Anatomía por su dedicación y abrir un espacio de su valioso tiempo. Hasta pronto futuros colegas.
20	Muy buen método de aprendizaje el que se uso, además de ser todo muy coordinado y que todas nuestras dudas fueron aclaradas al momento. Muchas gracias a todos.

En la primera pregunta, ¿Cree que durante el desarrollo de la Unidad de Aprendizaje usted logró integrar los conocimientos adquiridos en Anatomía y Embriología I aplicándolos a la Anatomía Funcional?, se obtuvo un total de 16 respuestas positivas para un porcentaje de 80% y 2 tal vez (20%). No hubo respuestas negativas.

La segunda pregunta, ¿Cree que el estudio de la Anatomía Funcional le permite adquirir habilidades/ destrezas, actitudes y conocimientos para analizar resultados de pruebas de laboratorio clínico?, se obtuvo un total de 18 respuestas positivas para un 90%, 2 respuestas tal vez para un 10%.

La pregunta, ¿Cree que conocer la relación entre el funcionamiento normal y patológico de órganos y sistemas del cuerpo humano, así como los sitios para la extracción de muestras sanguíneas y otros líquidos corporales coadyuva en su formación para un mejor desempeño como parte del equipo de salud?, se obtuvo 20 respuestas positivas para el 100%.

En la cuarta y quinta pregunta, ¿Los conocimientos adquiridos le proporcionan datos para participar en la promoción de la salud como estrategia para la prevención de enfermedades?, ¿Cree que logró desarrollar habilidades para el autoaprendizaje?, se obtuvo 16 respuestas positivas para un 80% y 4 respuestas tal vez para un 20%.

Se obtuvo un total de respuestas positivas de 17 con un 85% a la pregunta ¿El material suministrado por los facilitadores estuvo acorde y actualizado para el desarrollo de las actividades? y 19 respuestas positivas (95%) para la última pregunta ¿La función de los facilitadores fue adecuada y respondió a las inquietudes?. No se obtuvo ninguna respuesta negativa.

En el cuadro 3, se muestra cada una de las respuestas dadas por los participantes al siguiente enunciado: Para nosotros es muy importante tu opinión Agradecemos tus sugerencias o comentarios sobre el desarrollo de la Unidad de Aprendizaje.

DISCUSIÓN

Las primeras 3 preguntas reflejan la percepción del estudiante respecto a la importancia de integrar la anatomía aprendida en la Unidad de Aprendizaje Anatomía y Embriología I con la funcionalidad y procesos patológicos. Las respuestas obtenidas fueron positivas entre 90 y 100%. No se observa respuesta negativa alguna en las preguntas antes mencionadas. Estos resultados nos afianzan en la necesidad de ofertar esta asignatura que les permita integrar no solo sus conocimientos anatómicos sino los correspondientes a otras asignaturas, como histología y fisiología. Se puede ejemplificar con las opiniones expresadas en la pregunta abierta de opinión y sugerencias tales como:

"Muchas gracias por el tiempo que se tomaron en planificar y abrir la materia. Fue una experiencia gratificante dónde, en lo personal, integré conocimientos de materias previas que he visto en la carrera (no solo anatomía) dándole un sentido más analítico a los temas propuesto..."

y

"Adquirí destrezas de autoaprendizaje y mucho conocimiento que puede servirme más adelante en la vida profesional... Pienso que esta materia es un ejemplo a seguir con respecto a la nueva realidad de estudio virtuales que vive el mundo hoy en día".

Así mismo, recibimos algunas recomendaciones entre las cuales nos solicitan el asociar las competencias conceptuales hacia el laboratorio para recalcar las competencias procedimentales contempladas en el perfil del egresado de la Escuela de Bioanálisis. Bridge *et al.* (2018) en su enfoque por competencias plantean la idea de que el estudiante no solo debe manejar información o tener cierto conocimiento sobre un tema en particular, sino que también es de gran importancia lo que éste es capaz de hacer con eso que sabe, sus capacidades analíticas y reflexivas para comprender lo aprendido y llegar a ponerlo en práctica en diversas situaciones de su desempeño en el campo laboral (2).

La pregunta 4 se refiere directamente en la adquisición de herramientas que le permitan participar activamente en el equipo de salud, en ella se observa un 80% de respuesta positiva. Al realizar la pregunta si adquirieron herramientas para el autoaprendizaje la respuesta fue positiva de 80% para el período Único 2021 basándose en los contenidos que se trabajan en el programa actual de la asignatura. Se puede afirmar tal como lo plantea Johannesson (2020), que la línea central del diseño curricular basado en competencias sería asegurar que los participantes del proceso de aprendizaje sean capaces de demostrar sus capacidades aprendidas después de que hayan adquirido una combinación de conocimientos, habilidades y destrezas (3).

Se realizó el análisis porcentual para facilitar al lector la visualización de los resultados arrojados por cada ítem del instrumento utilizado, observándose mejor como se distribuye de acuerdo a las alternativas de respuestas.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en esta investigación se concluye que la Unidad de Aprendizaje Anatomía III, aporta a la formación del estudiante de pregrado de la Escuela de Bioanálisis de la UCV, la capacidad de integrar los conocimientos adquiridos en Anatomía y Embriología I aplicándolos a la Anatomía Funcional, adquirir habilidades/destrezas, actitudes y conocimientos para analizar resultados de pruebas de laboratorio clínico, conocer la relación con el funcionamiento normal y patológico de órganos y sistemas del cuerpo humano, así como los sitios para la extracción de muestras sanguíneas y otros líquidos corporales, coadyuva en su formación para un mejor desempeño como parte del equipo de salud, proporciona herramientas para participar en la promoción de la salud como estrategia para la prevención de enfermedades y desarrollar habilidades para el autoaprendizaje, a través de la revisión y análisis de publicaciones científicas, la promoción del aprendizaje colaborativo mediante el trabajo en equipo, la observación de videos ilustrativos, interacción con Atlas virtuales, el aprendizaje basado en problemas, la discusión y análisis grupal de casos clínicos y la interpretación de análisis de resultados de laboratorio clínico.

Se propone la implementación de la Unidad de Aprendizaje Anatomía y Embriología III, como asignatura electiva, bajo el programa basado en competencias que se presenta a continuación, de manera que permita al egresado de la Escuela de Bioanálisis de la UCV desarrollar las competencias allí descritas, en función a lo planteado en el Perfil

del Egresado, siguiendo los lineamientos actuales de la Comisión de Currículo de la Escuela de Bioanálisis para el desarrollo de Unidades de Aprendizajes basadas en competencias.

ASIGNATURA ELECTIVA

2020	ANATOMIA III
Período de vigencia del presente programa	
DEPARTAMENTO: CIENCIAS MORFOLOGICAS	CÁTEDRA(S): ANATOMIA Y EMBRIOLOGIA
Jefe del Departamento: Abiguey Vásquez	Jefe (s) de Cátedra: Abiguey Vásquez
Carácter: ELECTIVA	MODALIDAD: A DISTANCIA
UNIDAD DE APRENDIZAJE: ANATOMIA III	
ASPECTOS ADMINISTRATIVOS DE LA UNIDAD DE APRENDIZAJE	
Código: 2539	Unidades crédito: 2
Requisitos (prelaciones): Anatomía y Embriología I	
Vigencia: 2020	Régimen: Semestral
Carga horaria:	
Horas/semana de clases	2
Duración de la Asignatura en semanas	16
Total Horas/asignatura	32
Profesores: Abiguey Vásquez Profesor Instructor por Concurso. Tiempo Completo Angie Ramírez. Profesor Instructor por Concurso. Medio Tiempo Oscar Beaujon. Profesor Instructor por Concurso. Medio Tiempo	
Datos de contacto de la cátedra: Teléfonos:0212-6053534 Dirección: CIUDAD UNIVERSITARIA DE CARACAS. INSTITUTO ANATOMICO JOSE IZQUIERDO. Correo electrónico: ANATOMIAUCVCATEDRA@GMAIL.COM Fecha de elaboración del programa: 2020 Fecha de la última actualización: Septiembre 2020	
Programa	
1. Justificación de la asignatura El estudio de la Anatomía Clínica Funcional permite al futuro profesional del Bioanálisis adquirir habilidades/destrezas, actitudes y conocimientos para analizar resultados de pruebas de laboratorio, relacionados con el funcionamiento normal y patológico de órganos y sistemas, la extracción de muestras sanguíneas y otros líquidos corporales y la participación como parte del equipo de salud en la promoción de la salud como estrategia para la prevención de enfermedades.	
2. Propósito de la Asignatura En esta asignatura se espera que el estudiante de Bioanálisis integre los conocimientos adquiridos en la UA Anatomía y Embriología I aplicando la dinámica y función de las estructuras, órganos, aparatos y sistemas anatómicos, así como el lenguaje anatómico aprendido en anatomía topográfica y descriptiva. Al mismo tiempo se busca estimular el interés, participación y capacidad de autoaprendizaje del estudiante con los trabajos asignados.	

3. Competencia general de la asignatura:
Relacionar el funcionamiento normal y patológico de los órganos y sistemas del cuerpo humano a partir del estudio de casos clínicos, publicaciones científicas y resultados de análisis de laboratorio clínico.

4. Contribución de la Asignatura para lograr el Perfil de competencias del egresado de la Escuela de Bioanálisis:
La asignatura contribuye de forma explícita al desarrollo de las siguientes competencias:

1.7.- Analizar órganos, tejidos, células, fluidos y secreciones
- 1.7.4.- Relaciona las estructuras de los órganos, aparatos y sistemas con sus funciones (H/D)

1.8.- Validar los resultados obtenidos
- 1.8.1.- Interpreta los resultados obtenidos del procesamiento de las muestras y los compara con los antecedentes clínicos del paciente
- 1.8.2.- Aporta información relevante para el diagnóstico, tratamiento y evolución del paciente
- 1.8.4.-Aclara las dudas que pudieran surgirle al paciente y al resto de los miembros del equipo de salud, en relación con el informe de resultados si le es requerido.

2.- Investigación y generación de conocimiento científico tecnológico y social
- 2.1.2.- Comprende los elementos vinculados con el lenguaje científico y tecnológico (H/D)
- 2.1.4.- Resuelve problemas y genera nuevos conocimientos a partir del análisis de los resultados

3.-Gestion de la comunicación e informacion
- 3.1.- Comunicar con efectividad
  - 3.1.2.- Expresa el pensamiento de manera clara y coherente(H/D)
- 3.2.- Promocionar la salud
  - 3.2.1.- Valora la importancia de la promoción de la salud como estrategia para la prevención de enfermedades (A)
  - 3.2.2.- Valora sus competencias académicas en la promoción de la salud (A)

5. La Unidad de Aprendizaje Anatomía III contribuye de forma genérica al desarrollo de las siguientes Áreas de competencias
1.1.- Interaccionar con el paciente, familiares y demás miembros del equipo de salud
1.7.- Analizar órganos, tejidos, células, fluidos y secreciones
1.8.- Validar los resultados obtenidos
2.1.- Investigar y generar conocimiento científico
3.2.- Promocionar la salud

6. Organización de la Unidad de Aprendizaje:
Módulo I: ANATOMÍA APLICADA AL MIEMBRO SUPERIOR
Módulo II: EVALUACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD DEL SISTEMA RESPIRATORIO
Módulo III: EVALUACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD DEL SISTEMA CIRCULATORIO
Módulo IV: EVALUACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD DEL SISTEMA DIGESTIVO
Modulo V: EVALUACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD DEL SISTEMA GENITO- URINARIO
Modulo VI: ANATOMÍA APLICADA AL MIEMBRO INFERIOR

7. Desarrollo de cada Módulo:

MODULO I: ANATOMÍA APLICADA AL MIEMBRO SUPERIOR
UNIDAD DE APRENDIZAJE: ANATOMIA III Duración: 4 horas

HABILIDAD/DESTREZAS	VALORES/ACTITUDES
1.7.4.- Relaciona las estructuras de los órganos, aparatos y sistemas con sus funciones 1.8.2.- Aporta información relevante para el diagnóstico, tratamiento y evolución del paciente 1.8.4.- Aclara las dudas que pudieran surgirle al paciente y al resto de los miembros del equipo de salud, en relación con el informe de resultados si le es requerido 2.1.2.- Comprende los elementos vinculados con el lenguaje científico y tecnológico 2.1.4.- Resuelve problemas y genera nuevos conocimientos a partir del análisis de los resultados 3.1.2.- Expresa el pensamiento de manera clara y coherente	3.2.1.- Valora la importancia de la promoción de la salud como estrategia para la prevención de enfermedades (A) 3.2.2.- Valora sus competencias académicas en la promoción de la salud (A)

MEDIOS: CONTENIDOS	**ESTRATEGIAS DE ENSEÑANZA/ APRENDIZAJE**	**ESTRATEGIAS DE EVALUACIÓN**
TEMA N° 1.- Anatomía Clínica Aplicada del Miembro Superior Anatomía de superficie. Movilidad articular y exploración muscular. Bases anatómicas de exploraciones clínicas del MS. Sistema venoso superficial y su importancia. Lesiones del plexo braquial.	.- Revisión y análisis de publicaciones científicas .- Promoción del aprendizaje colaborativo mediante el trabajo en equipo .- Observación de video ilustrativo .- Atlas virtuales	**Evaluación sumativa:** Análisis colaborativo de publicación con contenido científico proveniente de una revista indexada Realizar un tríptico o infografía orientado a deportistas con normas para prevenir lesiones del MS **Evaluación Formativa:** Autoevaluación Co- evaluación
MODULO II: EVALUACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD DEL SISTEMA RESPIRATORIO **ASIGNATURA: ANATOMIA III** Duración: 6 horas		
HABILIDAD/DESTREZAS 1.7.4.- Relaciona las estructuras de los órganos, aparatos y sistemas con sus funciones (H/D) 1.8.1.- Interpreta los resultados obtenidos del procesamiento de las muestras y los compara con los antecedentes clínicos del paciente 1.8.2.- Aporta información relevante para el diagnóstico, tratamiento y evolución del paciente 1.8.4.- Aclara las dudas que pudieran surgirle al paciente y al resto de los miembros del equipo de salud, en relación con el informe de resultados si le es requerido 2.1.4.- Resuelve problemas y genera nuevos conocimientos a partir del análisis de los resultados 3.1.2.- Expresa el pensamiento de manera clara y coherente		**VALORES/ACTITUDES** 3.2.1.- Valora la importancia de la promoción de la salud como estrategia para la prevención de enfermedades (A) 3.2.2.- Valora sus competencias académicas en la promoción de la salud (A)
MEDIOS: CONTENIDOS	**ESTRATEGIAS DE ENSEÑANZA/ APRENDIZAJE**	**ESTRATEGIAS DE EVALUACIÓN**
TEMA N° 2.- Anatomía Clínica Aplicada del Sistema Respiratorio Anatomía de superficie del tórax .Mecánicas de los movimientos respiratorios Toracentesis, punción pericardica y pleural Consideraciones y bases anatómicas de exploraciones cardio-vasculares y respiratorias. Pleura y sus funciones. Definición de un derrame pleural. Importancia clínica del Liquido Pleural	.-Aprendizaje basado en problemas (ABP) .-Discusión y análisis grupal de casos clínicos .- Interpretación de análisis de resultados de laboratorio clínico	**Evaluación sumativa:** Participación activa en discusiones y foros Informe de interpretación de resultados de análisis clínicos **Evaluación Formativa:** Autoevaluación Co evaluación
8.- Docentes responsables: Prof. Abiguey Vásquez Prof. Oscar Bejauon Prof. Angie Ramírez		

9.- Metodología Instruccional:
Será dirigida a través de un aula virtual en el Campus de la UCV, utilizando plataformas digitales mediante la cual serán compartidos los materiales instruccionales, videos cortos, herramientas digitales, revistas científicas y bibliografía, así como otros materiales didácticos. Las entregas de tareas e informes se realizarán vía correo electrónico a través del correo de la Cátedra.

10 .- Matrícula:
Mínimo: 15 participantes
Máximo: 30 participantes

11 .- Prelación o requisito para el estudiante
Anatomía y Embriología I: Aprobado

12 .- Período requerido para cumplir el programa.
16 SEMANAS

13.- Plan de Evaluación:
La asignatura tendrá evaluación continua.

Evaluación	**%**
Participación en foros y discusiones	20
Revisión de contenidos científicos	30
Informes y asignaciones	30
Informe Final	20
Total	**100**

14.- Recursos
Conocimientos en manejo de contenido digital y computadoras.
Computadora (preferiblemente) con Windows 7 o superior, Tablet o Teléfono inteligente.
Conexión a internet con navegador
Cuenta de correo electrónico Gmail

15.- Factibilidad
Es factible de implementar actualmente

16.- Bibliografía recomendada para el estudiante:
•Bouchet, Cuilleret. (1993) Anatomía Descriptiva, Topográfica Y Funcional. Editorial Médica Panamericana.
•Comité Federal Sobre Terminología Anatómica. (2001) Terminología Anatómica Internacional. Editorial Médica Panamericana
•Daubner, Feneis.(2006) Nomenclatura Anatómica Ilustrada. Editorial Masson.
•Latarjet M. y Ruíz Liard A. (1993) Anatomía Humana. Barcelona; . Editorial Médica Panamericana
•Mackinnon, Morris.(1993) Oxford Anatomía Funcional. Editorial Médica Panamericana.
•Moore K.L. (1993) Anatomía Humana con Orientación Clínica. Barcelona: Editorial Médica Panamericana
•Rouvière H., y Delmas A. (1999) Anatomía Humana. Descriptiva, Topográfica y Funcional. 10a edición. Barcelona: Masson S.A.
•Snell R.S. (2000) Anatomía Clínica para Estudiantes de Medicina. 6ta edición. México: McGraw-Hill
•Stedman.(1993) Diccionario de Ciencias Médicas. Editorial Médica Panamericana.
•Testut, Latarjet. (1998) Anatomía Humana. Barcelona: Editorial Salvat.
•Testut, Jacob. (1980) Anatomía Topográfica. Barcelona: Editorial Salvat.
•Orts Llorca, F. (1985) Anatomía Humana. 6ta edición.. Barcelona: Editorial Científico-Médica
•Williams P.L. (1998) Anatomía de Gray. 38a edición. Madrid: Harcourt Brace de España S.A.

Atlas de Anatomía Humana: •Atlas de Anatomía Humana de Sobota. (2000) Madrid: Editorial Médica Panamericana. •Atlas de Anatomía de Wolf-Heildeger's. (2000). Madrid: Editorial Marban •Fleckenstein P., y Tranum-Jensen J. (2001) Bases Anatómicas del Diagnóstico por Imagen. 2da. edición. Madrid: Ediciones Harcourt S.A. •Netter F.H. (1999) Atlas de Anatomía Humana. 2da. edición. Barcelona. Masson S.A •Grant. (2007) Atlas De Anatomía. Editorial Médica Panamericana. •Pernkopf. (1995) Atlas De Anatomía. Editorial Marban. •Putz, Pabst. Sobotta. (2006) Atlas De Anatomía Con Cd Rom. Editorial Médica Panamericana.
Herramientas digitales: •Anatomy Arcade Recuperado de: www.anatomyarcade.com/index.html •Scielo Recuperado de: www.scielo.org.ve (Se sugerirán artículos específicos) •Visible Body Recuperado de: www.visiblebody.com/ •Zygote Recuperado de: www.zygote.com/ •Innerbody Recuperado de: www.innerbody.com/ •Get Body Smat Recuperado de: www.getbodysmart.com/ •HCA Healthcare Recuperado de: www.hcahealthcare.com/ •Healthline Recuperado de: www.healthline.com/ •Biodigital Recuperado de: www.biodigital.com/ •Eskeletons Recuperado de: www.eskeletons.org/

Referencias

1. Guzmán de Rondón C, Galindo Pérez M, Martínez F; Carolla C, Amaro Escalona S, Bustamante Y, *et al.* Perfil de Competencia Profesional: Experiencia de Creación en la Escuela de Bioanalisis –UCV. Revista Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela 2020;43(2):33-48. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_fmed/article/view/18810
2. Bridge P, Carmichael MA, Callender J, Al-Sammarie F, Manning-Stanley A, Warren M, *et al.* Internationalising Research Methods Teaching of Undergraduate Health Professionals. J Med Imaging Radiat Sci 2018;49(1):97-105. https://doi.org/10.1016/j.jmir.2017.11.003.
3. Johannesson P. Development of professional learning communities through action research: understanding professional learning in practice. Educational Action Research 2020;30(3):411-426. https://doi.org/10.1080/09650792.2020.1854100.

ASPERGILOSIS INVASIVA REVISIÓN DE SU DIAGNÓSTICO ACTUAL

Débora Oliveira Oliveira[1], Xiomara Moreno Calderón[2].

[1]NOVA Medical School Lisboa, Portugal. Lcda. En Bionálisis. Maestrante en Microbiologia. [2] Lcda. en Bioanálisis. MSc. en Micología. Profesor Instructor. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálsis, Cátedra de Bacteriología. Universidad de Venezuela.

Recibido para publicación 15 junio 2022. Aceptado: 10 julio 2022

RESUMEN:
La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una enfermedad con una alta morbimortalidad que afecta principalmente a pacientes con una condición de inmunosupresión, y es producida por hongos filamentosos del género *Aspergillus*. Para el diagnóstico de API son esenciales el cultivo y la microscopía, pero tienen sensibilidad limitada, disminuyendo el diagnóstico temprano. Se han establecido criterios para el abordaje diagnóstico como posible, probable y probado, que consideran los factores del hospedero, los hallazgos clínicos y radiológicos, y los criterios microbiológicos. En los últimos años se han logrado avances para la detección precoz de la enfermedad, la identificación de las especies, la detección de la resistencia a los azoles, mediante técnicas moleculares (PCR) y por espectrofotometría de masa (MALDI-TOF) sin olvidar el cultivo micológico, para así generar estrategias terapéuticas con el correcto uso de antifúngicos, todo esto con la finalidad de disminuir la mortalidad. En este artículo se realizó una de revisión general de la API, su agente etiológico, patogenia, manifestaciones clínicas y como objetivo principal una puesta al día en cuanto al diagnóstico actual, basada en la exploración actualizada y más relevante de la literatura científica.

Palabras claves: Aspergilosis pulmonar invasiva, *Aspergillus*, diagnóstico, (1→3)-β-D-glucano, galactomanano.

INVASIVE ASPERGILLOSIS A REVIEW OF YOUR CURRENT DIAGNOSIS

SUMMARY
Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is a disease with high mortality that mainly affects patients with an immunosuppressed condition, and is caused by filamentous fungi of the genus *Aspergillus*. Culture and microscopy are essential for IPA diagnosis, but have limited sensitivity, reducing early diagnosis. Diagnostic criteria have been established for the diagnostic approach as possible, probable and proven, which consider host factors, clinical and radiological findings, and microbiological criteria. In recent years, progress has been made in the early detection of the disease, the identification of the species, the detection of resistance to azoles, using molecular techniques (PCR) and by mass spectrophotometry (MALDI-TOF), without forgetting the mycological culture, in order to generate therapeutic strategies with the correct use of antifungal, all with the aim of reducing mortality. In this article, a general review of IPA, its etiological agent, pathogenesis, clinical manifestations was carried out and as the main objective an update regarding the current diagnosis, based on the updated and most relevant exploration of the scientific literature.

Keywords: Invasive pulmonary aspergillosis, *Aspergillus*, diagnosis, (1→3)-β-D-glucan, galactomannan.

INTRODUCCIÓN

La aspergilosis invasora (IA) se presenta como la causa más común de infecciones oportunistas respiratorias y diseminadas en pacientes inmunocomprometidos por diversas causas como cánceres hematológicos, receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), trasplante de órganos sólidos (TOS), pacientes que reciben corticosteroides por períodos prolongados, pacientes con infección por VIH, el uso de fármacos inmunosupresores o agentes biológicos; causando índices de mortalidad que oscilan entre un 70 a 90 % (1-3).

Esta enfermedad fúngica puede afectar a cualquier órgano y causar infecciones a nivel cutáneo, ótico, oftálmico, causar alergias, y en un 30 % puede llegar a ser diseminada; el mecanismo más frecuente de adquisición de la enfermedad es por vía inhalatoria, donde el área pulmonar es la más afectada seguida por el área rinosinusal; por esta razón la aspergilosis pulmonar invasiva (API) es la más estudiada y valorada debido a su comportamiento clínico no muy específico, ya que puede confundirse con otras patologías infecciosas como la tuberculosis, scedosporiosis, entre otras (1,4-6).

La aspergilosis es una enfermedad cosmopolita, con amplia distribución a nivel mundial, producida por hongos del género *Aspergillus*. La mayoría de las aspergilosis invasivas son causadas por especies de la sección *Fumigati*, aproximadamente de un 75 a 80 % de

Solicitar copia a: Oliveira Oliveira Débora, (acdnoliveira@gmail.com)

las infecciones pulmonares y diseminadas, seguido de las secciones *Nigri, Flavi, Terrei, Nidulantes, Versicolores* y *Usti* y algunas especies de *Aspergillus glaucus* (1,3,7).

En la actualidad el diagnóstico clínico de la AI es un desafío, ya que se intenta hacer un juicio precoz, para disminuir el porcentaje de mortalidad. En la aspergilosis invasiva el diagnóstico es multifactorial donde se involucra la epidemiología, el laboratorio (microbiológico e histopatológico) y la clínica del paciente (6). Es por ello que los criterios diagnósticos formulados y actualizados por la Organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC por sus siglas en inglés) y el Consorcio de educación e investigación del grupo de estudio de micosis (MSG ERC por sus siglas en inglés), son ampliamente utilizados para el abordaje diagnóstico, estableciendo tres determinaciones de la aspergilosis: posible, probable y probada. Además, incluye la utilización de métodos moleculares en las diferentes definiciones de casos (8).

Este artículo de revisión se presenta como una puesta al día de AI en aspectos de etiología, patogenia, manifestaciones clínicas y sobre todo desde el punto de vista de diagnóstico.

Aspergillus* spp.*, como agente etiológico

El género *Aspergillus*, forma parte del grupo de mohos o hongos filamentosos saprófitos (5), clasificados dentro de la familia *Aspergillaceae*, orden *Eurotiales*, sub-clase *Eurotiomycetidae*, clase *Eurotiomycetes*, sub-phylum *Pezizomycotina*, Phylum *Ascomycota*, sub-reino *Dikarya* y Reino *Fungi* (9), con una variedad aproximada de 900 especies, divididas en cinco subgéneros: *Fumigati, Circumdati, Nidulantes* y *Polypaecilum* (7), que a su vez se subdividen en varias secciones o complejos de especies, donde aproximadamente 40 de ellas pueden ser patógenas u oportunistas causando enfermedades en los seres humanos (3,5).

El género *Aspergillus*, está constituido por hifas hialinas septadas, pueden tener reproducción sexual (con formación de ascosporas en el interior de ascas) y asexual (con formación de conidios). Debido a que no presentan condiciones abióticas muy selectivas y poseen un efectivo mecanismo de dispersión de sus esporas, éstas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, como en tierra, material vegetal en descomposición, polvo, material de construcción, plantas, alimentos y agua. La mayoría de las especies de este género crecen en un amplio rango de temperatura (6°C - 55°C) y una humedad relativa baja. Estas especies pueden diferenciarse entre sí por:

a) Su morfología microscópica: como tamaño y forma de las cabezas conidiales, conformación de los conidióforos, fiálides y métulas y la presencia de células de Hülle y de esclerocios como mecanismo de supervivencia.

b) Por su morfología macroscópica: como tamaño y tasa de crecimiento del hongo en los diferentes medios utilizados, texturas diferentes como aterciopelada, granular, algodonosa, color de la colonia y coloración de las estructuras aéreas, tanto en el micelio como en las cabezas conidiales (7).

Patogenia de la aspergilosis pulmonar invasora

La etapa inicial da comienzo con la inhalación de conidias por el ser humano; normalmente se calcula que inhalamos más de 200 conidias diarias, sin producir ninguna enfermedad al ser eliminadas eficientemente por el sistema inmunitario. Sin embargo, en algunos huéspedes, las conidias tiene mayor facilidad para alcanzar el tracto respiratorio inferior y por su mínimo tamaño se depositan en los alvéolos (10). Dependiendo de la respuesta del hospedador, el hongo sobrevive bajo diferentes condiciones de estrés, desarrollando mecanismos adaptativos que le permiten resistir las condiciones desfavorables en los pulmones y contrarrestar los cambios ambientales de temperatura, pH, agua, balance y plasticidad en la adquisición de nutrientes, estrés oxidativo y moléculas, con ciertas propiedades antifúngicas, más la respuesta inmune del hospedador (3,11). Figura 1. En relación con lo antes expuesto pueden ocurrir un amplio espectro de enfermedades tales como manifestaciones alérgicas (aspergilosis broncopulmonar alérgica), más frecuentes en el hospedador inmunocompetente, la formación de bolas fúngicas (aspergilomas), que veremos en pacientes con cavidades pulmonares pre-existentes y la enfermedad invasora, característica del hospedador inmunosuprimido (10).

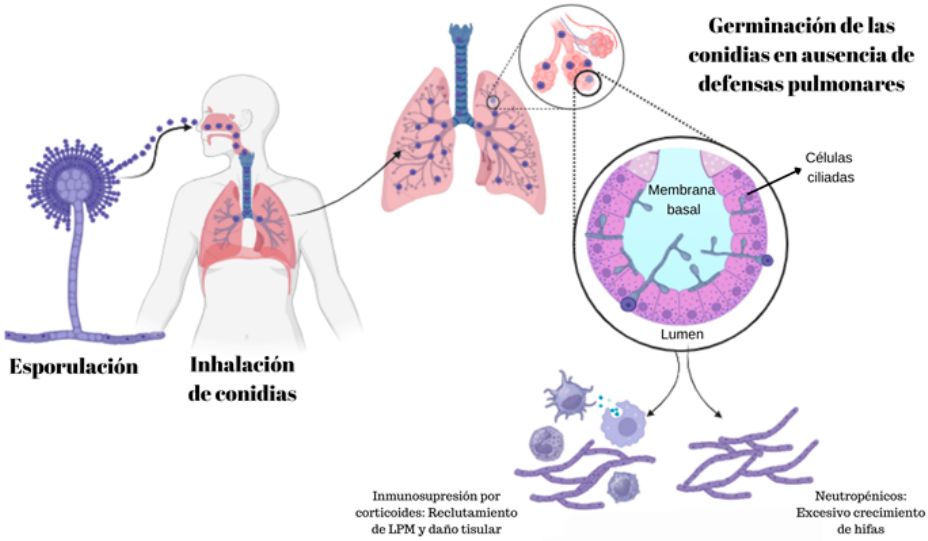


Figura 1. Ciclo evolutivo del género *Aspergillus* desde su inhalación hasta la interacción con los diferentes tipos de pacientes inmunocomprometidos, bien sea neutropénicos, trasplantados o con inmunosupresores y corticoides. Elaboración propia.

Reacción inmunológica de la aspergilosis pulmonar invasora

La pared celular fúngica es la principal fuente de epítopos o determinantes antígenicos que activan al sistema inmunitario, una vez que los conidios son inhalados, la barrera física de las vías respiratorias es la primeria línea de defensa contras los conidios inhalados, seguido del epitelio respiratorio el cual es invadido por el hongo (12). Se ha demostrado que el epitelio produce citocinas y péptidos antimicrobianos que ayudan a la eliminación del hongo, sin embargo, cuando está debilitado, bien sea por una enfermedad del tracto respiratorio u otra inmunosupresión, los conidios escapan del epitelio respiratorio e invaden los tejidos más profundos. Una vez ubicados en el tracto respiratorio inferior, los conidios se adhieren a la membrana basal pulmonar y son desafiados por las células del sistema inmunitario innato, que incluye los macrófagos alveolares residentes y células dendríticas (13). Para que estos elementos de la inmunidad se puedan unir al hongo necesitan reconocer al patógeno. Esto es posible gracias a la acción de los receptores reconocedores de patrones (RRP). Los RRP más importantes en la respuesta del hospedador frente a la infección por *Aspergillus* son los TLR (Toll-like receptor de sus siglas en inglés) y la dectina-1 (14). Entre los TLR existen dos que presentan un papel imprescindible en la respuesta del huésped frente a la infección por *Aspergillus*, el TLR2 y el TLR4 (13,14).

En la membrana basal, los conidios comienzan a germinar, es allí cuando se inicia el reclutamiento de neutrófilos y monocitos. Elementos como las Trampas extracelulares de neutrófilos (TEN) contribuyen a la defensa innata del hospedador *in vivo* y los neutrófilos ejercen una variedad considerable de funciones efectoras antifúngicas, que incluyen el reconocimiento, la fagocitosis, la eliminación intracelular mediada por mecanismos oxidativos y no oxidativos, la secreción de moléculas antimicrobianas y la liberación de las TEN (14). Si estos mecanismos del sistema inmune innato no actúan, la germinación de los conidios se traduce en el crecimiento de hifas tabicadas y ramificadas, ocurre la invasión del tejido pulmonar y marca el inicio de la enfermedad fúngica. Las células inmunitarias innatas expresan un amplio repertorio de receptores y se activan funciones efectoras como la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, como el TNF-alpha, interleuquinas IL-1, IL8, IL12, IL-15, interferón-gamma, producidas por células epiteliales pulmonares A549 y por los macrófagos alveolares que se asocia a un efecto de protección frente la infección (3,11).

De esta respuesta citoquímica se generará una respuesta adaptativa mediada por los linfocitos Th1. Por el contrario, la activación del TLR2 favorece una respuesta

citoquímica antinflamatoria, mediada por la IL-10 y la IL-4, y como consecuencia, promueve una respuesta del sistema inmune adaptativo mediado por los linfocitos Th2, relacionados con una mayor susceptibilidad a padecer infección fúngica invasora (13).

Estas lesiones que el hongo deja en el momento de la invasión del tejido pulmonar, se asemejan a cavernas, provocando un infarto hemorrágico o un absceso piógeno, ya que puede verse afectada una rama de la arteria pulmonar, lo cual causa fenómenos trombóticos y necrosis localizada (3,4). Este centro necrótico, puede contener restos celulares, fibras reticulares e hifas, y en los casos crónicos se ven numerosas hifas tabicadas, sin conidios. Esta variedad clínica se disemina con gran facilidad a diversos órganos, por la inmunosupresión del hospedador y por la invasividad del hongo, la cual es generada por una enzima hidrolítica similar a la tripsina (15).

Manifestaciones clínicas

Cuando la sintomatología es muy marcada, puede cursar con tos constante, expectoración mucopurulenta, hemoptisis, fiebre moderada persistente (38 °C por cinco a siete días), dolor pleural, disnea, astenia y adinamia. Conforme el proceso avanza, se genera trombosis de los vasos y necrosis localizada; si existe angio-invasión, las especies de *Aspergillus* se pueden diseminar más allá del tracto respiratorio y afectar piel, sistema nervioso central (SNC), ojos, hígado, riñones y otros órganos (16).

En pacientes con neutropenia marcada y prolongada, tratamientos extensos con esteroides, trasplante de médula ósea u otros órganos, pacientes con citomegalovirus, COVID-19 o SIDA avanzado, pueden justificar una ausencia de reacción inflamatoria y predominio de los fenómenos necróticos (17).

A nivel radiológico y por tomografía axial computarizada (TAC), se pueden observar infiltrados tipo nódulos rodeados de halos, que representan la hemorragia segundaria a la angio-invasión característica del hongo, cavitaciones o lesiones triangulares con base pleural. Si el cuadro de la API está muy avanzado, pueden observarse una necrosis en el interior de un infiltrado de leucocitos polimorfonucleares, donde se puede apreciar una bola micótica (1,2,6).

En otro contexto, si la órbita se ve afectada pueden asociarse síntomas oculares como visión borrosa, proptosis, equimosis, parálisis oculomotora o ceguera por trombosis de la arteria central de la retina. La infección puede extenderse por vía hematógena al seno cavernoso, produciendo trombosis de este con extensión y diseminación al SNC. La aspergilosis del SNC puede observarse como una enfermedad diseminada o extensión previa a una aspergilosis sinusal. La clínica neurológica puede conllevar deterioro cognitivo, déficit focal o crisis comiciales (3).

Diagnóstico

El diagnóstico de la API es complicado. La presencia de inmunosupresión severa favorece a una inexpresión clínica, retrasando el diagnóstico, condicionando a pronóstico precario y una mayor mortalidad (1,18). En la actualidad, los criterios de diagnóstico de la API se armonizan con los criterios diagnósticos del grupo EORTC/MSG, que involucran tanto factores del hospedador, como factores microbiológicos e histopatológicos y clínicos para concluir, si se trata de una infección posible, probable o probada (19).

Una infección posible comprende factores del hospedador como inmunosupresión, neutropenia marcada, administración de corticoesteroides por tiempo prolongado, uso de catéteres, entre otros; más criterios clínicos donde se observe la presencia de nódulos con o sin halos en imágenes por TAC, pero sin criterios micológicos (15).

Una infección probable corresponde los factores del hospedador junto con los criterios clínicos y criterio micológico, se sospecha en el caso de API, ya que el paciente puede presentar infiltrados pulmonares sospechosos, con ciertos análisis micológicos sugestivo de *Aspergillus* spp., pero sin una confirmación micológica definitiva, es decir, sin la demostración de la presencia del hongo en el cultivo (20).

Una infección probada refiere una tinción y/o cultivo que demuestre levaduras u hongos filamentosos en sangre o muestra clínica de cavidad estéril o estudio histológico con evidencia de invasión fúngica. La infección probada se diferencia de la probable, porque se demuestra la presencia del hongo (21).

Dentro de los criterios micológicos para el diagnóstico de la API encontramos dos categorías generales. Los directos: como los cultivos, microscopía del hongo e histopatología; y los indirectos: que serían las pruebas serológicas, biomarcadores (inmunoensayos enzimáticos), PCR, proteómica, entre otros (11).

1. Cultivo, microscopía e histopatología

El cultivo y la microscopía son esenciales para el diagnóstico de API, pero expresan una sensibilidad baja y limitada con tiempos prolongados de diagnóstico, por lo que un cultivo negativo no excluye el diagnóstico de la aspergilosis invasora (22).

Con respecto a las muestras para el diagnóstico de la API, se manejan diversos tipos como: esputo, cepillado broncoalveolar, lavado broncoalveolar, exudados bronquiales y endotraqueales y fragmentos de biopsia (3).

La siembra de las muestras se debe realizar en medios de uso primario micológico, como agar Sabouraud dextrosa (ASD) (10). No es recomendable utilizar medios con antibióticos, porque algunas especies de *Aspergillus* se inhiben con la cicloheximida usada en el medio Micosel. Estos hongos son contaminantes del ambiente, e incluso de vías respiratorias, piel y conducto auditivo externo, es importante hacer la confirmación del aislamiento del hongo con una nueva muestra cuando la misma no provenga de sitios estériles como el esputo (22).

Las colonias de la mayoría de las especies patógenas de *Aspergillus* en el humano, son de crecimiento rápido, con un periodo de incubación de uno a tres días, desarrollándose a temperaturas en el laboratorio: temperatura ambiental de 24 a 26 °C y de 35 a 37 °C, con morfologías macroscópicas características de cada especie. En el examen directo de la muestra con KOH y/o tinción de Giemsa se pueden apreciar hifas hialinas septadas, delgadas (3-6 micras) con ramificaciones dicotómicas en ángulos de 45 grados, rara vez se logran observar estructuras conidiales (22,23) Figura 2.

Para el examen directo de la colonia crecida del cultivo o microcultivo, se puede utilizar azul de Cotton como colorante, el cual permite diferenciar con mayor facilidad la morfología microscópica entre cada especie. Figura 2 (20). Es importante que, si se obtiene crecimiento del hongo, hacer la correcta diferenciación en especies o complejo de especies para poder orientar al clínico sobre el tratamiento más adecuado o correcto (24).

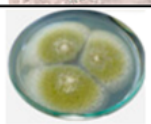
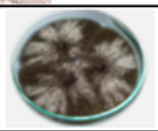
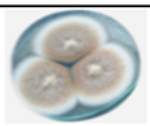
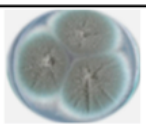
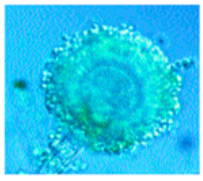
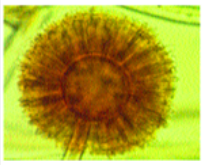
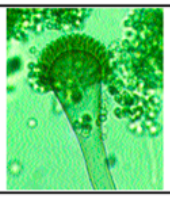
SECCIÓN/ ESPECIES	**Flavi** (*A. flavus, A.nominus, A. parasiticus, A.tamarii*)	**Nigri** (*A. niger, A.tubingensis, A. japinicus*)	**Terrei** (*A. terreus, A. alabamensis, A. pseudoterreus*)	**Fumigati** (*A. fumigatus, A.lentulus, A. udagawae, A. felis, A. hiratsukae, A. fumigatiaffini, A. fischeri*)
EXAMEN AL FRECO	KOH al 10%: Hifas hialinas septadas ramificadas en ángulos de 45°			
CULTIVO EN PLACA				
DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA	Colonias pulverulentas que inician de un color blanco y luego cambian de color a verde amarillento o verde oliva	Colonias granulosas que van desde color marrón hasta color negro	Colonias algodonosas, ocasionalmente pulverulentas de color marrón terracota	Colonias inicialmente aterciopeladas que pueden tornarse pulverulentas finas con un color inicial blanco que cambia a verde o gris con bordes blancos
EXAMEN DIRECTO DEL CULTIVO				
DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA	Cabezas conidiales uniseriadas y biseriadas radiales. Vesícula esférica, métulas ocupando casi toda la superficie de la vesícula. Conidios globosos o elipsoidales lisos	Cabezas conidiales biseriadas y radiales. Vesícula casi esférica. Métulas ocupando toda la superficie de la vesícula. Conidios globosos de color marrón, muy rugosos con crestas irregulares y protuberancias	Cabezas conidiales biseriadas, en columnas compactas. Vesícula de forma variable, esférica o subglobosa. Métulas ocupando la mitad o dos tercios de la vesícula. Conidios lisos, globosos o subglobosos	Cabezas conidiales uniseriadas y predominantemente columnares.Vesícula piriforme. Fiálides ocupando dos tercios de la vesícula. Conidios globosos a ovoides, lisos o ligeramnete rugosos

Figura 2. Características microscópicas y macroscópicas de las especies más relevantes de *Aspergillus* patógenas para el ser humano. Elaboración propia.

El estudio histológico es uno de los pilares básicos para la confirmación de una micosis invasora, bien sea ante mortem o post mortem, sin embargo, tiene muchas limitantes en cuanto a la experiencia del personal en la patología de las infecciones fúngicas y la observación de estructuras características, ya que estas son observables de manera abundante cuando la infección se encuentra en estadios avanzados, con daños orgánicos importantes y a veces irreversibles (6). El laboratorio de patología debe realizar simultáneamente tinciones fúngicas estándar y especiales en líquidos o tejidos cuando se sospecha una infección fúngica, pudiendo revelar la presencia de hifas septadas ramificadas de ángulo agudo características de *Aspergillus* spp (7). Las tinciones especiales en tejido fijo incluyen tinción de plata metenamina o tinción de Grocott-Gomori (GMS), tinción con ácido periódico-Schiff (PAS) y hematoxilina-eosina (HE). Sin embargo, ningún hallazgo histopatológico puede diagnosticar definitivamente el patógeno y es necesaria la confirmación mediante cultivo o mediante otras técnicas para distinguir *Aspergillus* de otros hongos filamentosos (21,22,24).

2. β-D-glucano

El glucano es un polisacárido estructural muy importante de la pared fúngica y constituye más del 50% de su peso seco. La mayoría de los polímeros de glucano están compuestos de unidades de glucosa con uniones β-(1→3) (65-90%), y en menor proporción otros tales como el ß-(1→4), α-(1→3) y α-(1→4) (26).

El (1→3)-β-D-glucano (BDG) o β-(1→3) glucano es estructuralmente esencial y el más importante de la pared fúngica, al que se unen covalentemente otros componentes que forma parte de la gran variedad de hongos como *Candida, Aspergillus, Fusarium, Pneumocystis*, entre otros (3,26,27). Figura 3.

Este polisacárido se sintetiza por un complejo de enzimas sitiado en la membrana plasmática denominada glucano sintetasa que es codificado por los genes FKS1 y FKS2. Estas enzimas catalizan la formación de cadenas lineales de glucano unidos por enlaces β-(1→3) y que dan lugar a estructuras ramificadas unidas a otros glucanos, quitina o mananoproteínas. En la reorganización estructural dinámica de la pared fúngica, durante los cambios morfológicos como el crecimiento celular ramificado, la división celular y la germinación en hongos filamentosos, estos BDG se liberan, por lo que, en el momento de una infección activa, pueden ser detectados como un biomarcador (exoantígeno) y su valoración sérica determina una probable infección fúngica (3,26,28,29).

Las pruebas comerciales para la determinación de BDG en suero, son consideradas como un marcador panfúngico, que incluye la detección de *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp., *Saccharomyces cerevisiae, Acremonium* spp., *Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Sporothrix schenckii, Exserohilum rostratum y Pneumocystis jirovecii*, mas no en hongos del género *Cryptococcus* y Mucorales, ya que no producen o presentan concentraciones muy bajas de BGD (30,31).

La mayoría de los ensayos para la detección de BDG son pruebas colorimétricas que utilizan cromógenos como zimógenos de proteasas que pueden detectar cualitativamente al BDG. Como ejemplo de estas

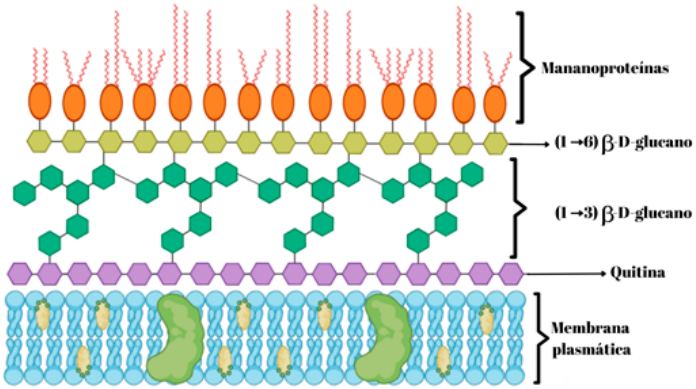


Figura 3. Vista esquemática de la organización modular general de la pared celular. Elaboración propia.

técnicas tenemos el ensayo Fungitell®, basado en una modificación de la ruta del lisado de amebocitos Limulus (LAL, herradura de cangrejo), que elimina la reactividad cruzada con endotoxinas bacterianas, para que se detecte únicamente el (1→3)-β-D-glucano por el lado de la ruta mediado por el factor G (que es un zimógeno de serina proteasa). El BDG activa al factor G, y este activado, convierte la enzima procoagulante inactiva en enzima coagulante activa, que, a su vez, divide la para-nitroanilida (pNA) del sustrato de péptido cromógeno, Boc-Leu-Gly-Arg-pNA, creando un cromóforo (paranitroanilina) que se absorbe a 405 nm. Procedimiento que se determina utilizando una muestra de suero y midiendo el aumento de la densidad óptica (31).

Entre otros kits o técnicas comerciales para la detección de BDG podemos encontrar ensayos cuantitativos como el β-*Glucan test de Fujifilm Wako Pure Chemical Corporation*, que se basa en el mismo principio del Fungitell®. Recientemente se han comercializado kits que detectan BDG por inmunoensayos de quimioluminiscencia (VIRCLIA®) en muestras de suero y lavado broncoalveolar (LBA) (29).

Estas pruebas no resultan muy específicas para el diagnóstico de API, sobre todo cuando se trata de pacientes inmunocomprometidos con más de una infección fúngica, ya que se han observado muchos falsos positivos, al igual que falsos negativos en pacientes con tratamiento antimicrobiano, fabricados a partir de microorganismos fúngicos, como es el caso de la amoxicilina/ácido clavulánico (3,25).

3. Galactomanano

El galactomanano (GM) es un polisacárido de la pared fúngica, sin embargo, podemos obtener falsos positivos y reacciones cruzadas con otros hongos como especies de *Fusarium, Penicillium, Histoplasma* y *Candida*, que también poseen cadenas laterales de galactofuranosa (11,32). Cuando el hongo produce infección tisular, proliferación y diseminación, estas son liberadas. Su detección se considera la prueba más útil para el diagnóstico precoz de API y aspergilosis diseminada; asimismo, se puede utilizar como prueba de seguimiento terapéutico, observando una disminución de la lectura inicial con respecto a la lectura post tratamiento (8). Las pruebas utilizadas para la detección de GM de *Aspergillus* spp, se realizan por medio de técnicas como el ensayo inmunoenzimático, el ensayo de flujo lateral o inmunocromatográfico y por inmunoensayo quimioluminiscente (33, 47).

Citando como ejemplo del ensayo inmunoenzimático encontramos el kit de Platelia™ (Bio-Rad), una determinación tipo sándwich (ELISA) en microplacas de un solo paso que detecta antígenos de galactomanano. Este método utiliza anticuerpos monoclonales EBA-2 de rata, que se dirigen contra las cadenas laterales de 1-5 D-galactofuranósido del galactomanano de *Aspergillus*. Este ensayo está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) únicamente a partir de muestras de suero y LBA (11,19,28,32,34).

Las muestras de suero o LBA se tratan con calor en presencia de EDTA para disociar los complejos inmunes y precipitar las proteínas que puedan interferir con la prueba, luego estas muestras previamente tratadas y junto con el conjugado, se añaden a los pocillos recubiertos con anticuerpos monoclonales y se incuban. Se formará un complejo anticuerpo monoclonal-galactomanano-anticuerpo monoclonal/peroxidasa en presencia del antígeno galactomanano que, agregando el sustrato, reaccionará con los complejos ligados al pocillo para dar una reacción de color azul. La adición de ácido detiene la reacción enzimática y cambia el color azul por amarillo. La densidad óptica se determina con un espectrofotómetro configurado con una longitud de onda de 450 y 620 nm (11,32).

La sensibilidad y especificidad de la prueba es del 75 % a 94 % (media del 83 y de 97 % a 99 % respectivamente con eficacia global entre 83 % y 96 %), siendo más sensible y con mejor rendimiento diagnóstico la detección en LBA que en suero. Es importante saber que las diferentes especies pueden liberar más de estos exoantígenos, y en orden decreciente encontramos: *A. terreus, A. niger, A. flavus y A. fumigatus*. La exposición a antifúngicos compromete la utilidad de la prueba para el diagnóstico del GM por lo que reduce su sensibilidad (11,18,19,32).

Entre los ensayos inmunocromatográficos encontramos *Aspergillus lateral Flow device* (LFD) (AspLFD® o OLM Diagnostics®) y *Aspergillus* galactomanano *lateral Flow assay* (GM-LFA) (IMMY inc.). El LFD en general

detecta un antígeno de manoproteína extracelular secretado exclusivamente durante el crecimiento activo de especies de *Aspergillus* a través del anticuerpo monoclonal JF5 del tipo de IgG, específico para esta glicoproteína de 40 kDa. Esta prueba, es rápida y su lectura puede efectuarse a los 5 minutos, para muestras de suero y LBA (15,18,32).

El *Aspergillus* GM-LFA utiliza dos anticuerpos monoclonales (MAb) diferentes, el MAb ME-A5, que se une a un epítopo GM similar al EBA-2 utilizado en los inmunoensayos de Platelia™, y un MAb no revelado. El segundo MAb, que detecta otros epítopos de GM, mejora la sensibilidad de *Aspergillus* GM-LFA en comparación con Platelia™. Sin embargo, la detección de otros epítopos también podría conducir a una disminución de la especificidad al permitir la reactividad cruzada con otros hongos, como especies de *Scedosporium* y *Fusarium* (18,35,36). Su procedimiento es fácil y rápido, además, de que las lecturas se hacen de forma visual, también se realizan mediante un lector de cubo sõna *Aspergillus* GM-LFA de la misma casa comercial para una mayor precisión (18,28,36,37).

El *Aspergillus* galactomannan Ag Virclia® (GM-VClia), es un monotest que utiliza una técnica basada en inmunoensayo quimioluminiscente indirecto (CLIA), para la detección cualitativa del antígeno galactomanano en muestras de suero y LBA. Es un protocolo simple a pesar de requerir un pretratamiento de las muestras, totalmente automatizado, que cuenta con todos los reactivos, controles y calibradores por muestra, arrojando resultados en 1 hora aproximadamente. Cuenta con una sensibilidad y especificidad del 93,8% y 89,5% respectivamente. Como desventaja, esta prueba solo puede ser usada en equipos de VIRCLIA® LOTUS, siendo costosa su adquisición y que posee una categoría de "dudoso", siendo complicada su interpretación. (46,47)

Es importante tener en cuenta las últimas recomendaciones del grupo EORTC/MSG para el uso de GM, ya que establecen diferentes valores del punto de corte para el test evaluado, ajustado a la muestra clínica, independientemente del grupo de pacientes, que difieren del valor de corte recomendado por el fabricante y aprobado por la FDA (21).

4. Detección de anticuerpos para Aspergillus spp.

Para la detección de anticuerpos de precipitación sérica bien sea de forma cualitativa o semicuantitativa de anticuerpos contra *Aspergillus* (es decir, subconjuntos de anticuerpos IgG e IgM), se utilizan técnicas de inmunodifusión en gel de agarosa (uno de ellos es ID *Fungal Antibody System* IMMY ®), de doble difusión, es decir, un anticuerpo y un antígeno, homólogos solubles que se dispersan en pocillos separados en un medio de difusión (gel de agarosa) que migran hacia la periferia, provocando un punto de encuentro entre los dos pocillos, donde se observará una línea visible de precipitado, obteniendo resultados positivos o de identidad, resultados negativos o no identidad y resultados indeterminados o de identidad parcial. (38). Figura 4.

Este tipo de técnicas de inmunodifusión, son útiles para el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y aspergiloma, ya que se pueden observar en ambas un aumento de anticuerpos específicos logrando detectar el 70% de los casos de ABPA y más del 90% de los casos de aspergiloma; no son muy sensible para el diagnóstico de API, porque no existe una correlación entre el aumento de los títulos de anticuerpos anti-*Aspergillus* y la API (11,38). Existen pruebas de ELISA, que detectan IgG contra *Aspergillus* y son las pruebas de diagnóstico principal para aspergiloma y la aspergilosis pulmonar crónica (APC), pero carecen de especificidad

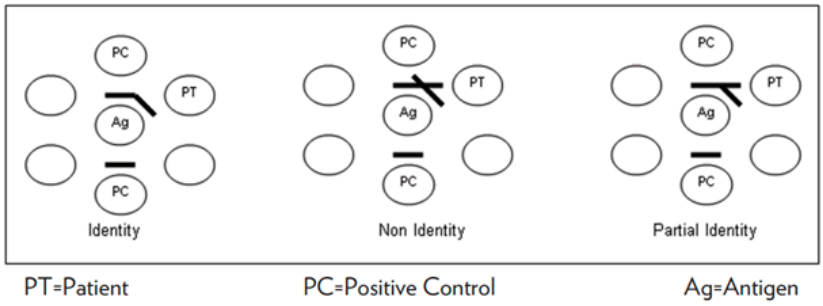


Figura 4. Representación del principio biológico de la doble inmunodifusión y sus posibles resultados. IMMY Inc (38).

en el diagnóstico de API. Inmunoglobulinas tipo IgG contra *Aspergillus* también están presente en la bronquitis por *Aspergillus*, nódulo por *Aspergillus* y la rinosinusitis crónica (11,38).

5. Reacción en cadena de la polimerasa

El análisis por PCR tiene potencial para el diagnóstico, pero como una alternativa para determinar la API, porque a nivel general tiene poca precisión, con una especificidad del 76 % y una gran cantidad de falsos positivos por la alta sensibilidad de las pruebas moleculares. El rendimiento de la PCR en sangre es particularmente deficiente en pacientes que reciben profilaxis activa contra hongos filamentosos (2,3).

Hay relativamente pocos ensayos de PCR comerciales, y la mayoría de los investigadores han desarrollado múltiples técnicas *in-house* de amplificación de ácidos nucleicos para detectar el ADN de *Aspergillus* con el fin de disminuir la heterogeneidad metodológica y mejorar el rendimiento diagnóstico, pero aún estas técnicas no se han incluido como criterio diagnóstico de API. Aun así, lo más relevante y útil de la PCR para *Aspergillus*, es que es capaz de detectar ciertas mutaciones asociadas con la resistencia a los triazoles directamente de LBA (19,28).

El ensayo comercial más utilizado es AsperGenius® (Pat-hognostics, Maastricht, NL), capaz de detectar ADN de los complejos *A. fumigatus, A.terreus, A. flavus, A. niger y A. nidulans* en LBA, además de, cuatro genes que codifican resistencia a los azoles: TR34, L98H, Y121F y T289A (28). Otros ensayos menos utilizados son;

- OLM Diagnostics (AspID®): Diferencia *Aspergillus* spp. de *Aspergillus terreus* (39).
- BRUKER (Fungiplex® *Aspergillus*): PCR multiplex de tiempo real para diferenciar entre *Aspergillus* spp. (*A. fumigatus, A. flavus y A. niger*) con *Aspergillus terreus*, y junto con el kit Fungiplex ®*Aspergillus* Azole-R, se puede detectar la resistencia a los azoles por la mutación en el gen *Cyp51*, específica para *Aspergillus fumigatus* (40,41).

De igual forma, es recomendable que en el momento que se haga uso de los métodos moleculares, los resultados obtenidos, deben ser considerados junto con otras pruebas de diagnóstico, evaluando constantemente el contexto clínico de cada paciente en particular, por la falta de estandarización y validación de estas pruebas para el diagnóstico de API (3).

6. MALDI-TOF

La adaptación del proceso de preparación de aislados de hongos filamentosos para su identificación mediante MALDI-TOF ha sido mucho más lenta que la de las levaduras, debido a la dificultad de romper la pared celular de los hongos filamentosos para liberar las proteínas, así como la falta de representación de especies de importancia clínica en las bases de datos. Gracias al esfuerzo de diversos investigadores para desarrollar y evaluar distintos métodos de extracción de proteínas fúngicas, se ha ampliado el número de especies de hongos filamentosos con aislados clínicos para realizar la identificación de manera rutinaria utilizando MALDI-TOF (42,43).

Comercialmente, se dispone del VITEK® MS (bioMérieux S.A.) que proporciona los reactivos y consumibles necesarios para procesar muestras de hongos filamentosos pertenecientes a los géneros *Aspergillus, Fusarium, Pseudallescheria/ Scedosporium* y el orden Mucorales en cultivo sólido mediante la extracción e inactivación de sus proteínas. Debido al distinto patrón de proteínas expresado por los hongos filamentosos durante su crecimiento, es necesario establecer el momento en el que se realizará su identificación. Por ello, se recomienda que sea en los dos primeros días de crecimiento para evitar la presencia de esporas o de melanina, que dificultan su identificación (44).

En la actualidad las bases de datos comerciales continúan incorporando nuevos aislados. La base de datos de MALDI Biotyper® (MBT) y microflex® LRF (BRUKER) colocan a disposición de los usuarios (*Filamentous Fungi Libra*ry 3.0) la base de datos VITEK MS (bioMérieux) versión IVD, que contiene una base con referencias de 116 especies, mientras que la versión RUO v4.15 Bruker contiene una base con referencias de 367 especies de 109 géneros (20,45). La identificación de hongos filamentosos a nivel de especie utilizando las plataformas comerciales de espectrometría de masas está entre el 40% y el 70% (40).

Usando estas bases de datos, se consigue identificar *Aspergillus* a nivel de especies, sección y clado, aunque se han reportado identificaciones erróneas entre *Aspergillus thermomutatus, como A. fumigatus; A. calidoustus/pseudodeflectus* como *A. ustus; A. puniceus* como *A. ustus; y A. ustus y A, sydowii* como *A. versicolor* (48,49).

CONCLUSIONES

La API es una de las causas más importantes de muerte en pacientes inmunocomprometidos. Gracias a los avances actuales, el diagnóstico de la API puede ser más rápido, específico y preciso, permitiendo disminuir la mortalidad causada por este hongo. Sin embargo, se debe continuar optimizando el diagnóstico mediante biomarcadores para disminuir falsos positivos y negativos en la determinación precoz de la enfermedad, así como tratar de normalizar la técnica de PCR. Además, ampliar las bases de datos a nivel de proteómica, MALDI-TOF para la identificación de más especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos de interés clínico. Las optimizaciones de estas técnicas van a permitir una mayor capacidad diagnóstica y una orientación terapéutica adecuada para mejorar el pronóstico de esta infección.

CONFLICTO DE INTERÉS

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés

FINANCIAMIENTO

No hubo financiamiento para la realización de este artículo.

REFERENCIAS

1. Rabagliati R. Actualización en el diagnóstico y manejo de aspergilosis invasora en pacientes adultos. Rev Chil Infectol 2018;35(5):531-544. https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000500531
2. Graybill JR. Aspergilosis: diagnóstico. Medwave 2004;4(5). http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2004.05.3616
3. Vásquez Leidy T.B. Inmunocromatografía y galactomanano como pruebas no convencionales para la búsqueda de aspergilosis invasiva. Una revisión teórica. [Trabajo de grado presentado como requisito parcial para obtener el título de: bacteriólogo]. Bogotá Colombia: Pontificia Universidad Javeriana; 2020.
4. Bonifaz A. Micología Médica Básica. 4a ed. McGraw-Hill. México. 2012. 381-398 p.
5. Ellis D. *Aspergillus.* Mycology online. 2022. Disponible en: https://www.adelaide.edu.au/mycology/fungal-descriptions-and-antifungal-susceptibility/hyphomycetes-conidial-moulds/aspergillus
6. Quindós G, Eraso E, López-Soria LM, Ezpeleta G. Enfermedad fúngica invasora: ¿Diagnóstico micológico convencional o molecular? Enferm Infecc y Microbiol Clín. 2012;30(9):560-571. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.10.018
7. Hoog GS, Guarro J, Gené J, Ahmed S, Al-Hatmi AMS, Figueras MJ, *et al.* Atlas of Clinical Fungi, 4th edition. Utrecht / Reus. 2020. [Internet]. [citado 1 marzo 2022]. Disponible en: https://www.clinicalfungi.org/
8. Acet-Öztürk N, Ömer-Topçu D, Vurat-Acar K, Aydın-Güçlü Ö, Pınar İ, Demirdöğen E, *et al.* Impact of revised EORTC/MSGERC 2020 criteria on diagnosis and prognosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies undergoing bronchoscopy. J Mycol Med 2022;32(4):101304. https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2022.101304
9. Vincent R, Stegehuis G, Stalpers JA. The MycoBank engine and related databases. 2005. [Internet]. [citado 1 marzo 2022]. Disponible en: https://www.mycobank.org/
10. Garcia-Vidal C, Viasus D, Carratalà J. Pathogenesis of invasive fungal infections: Curr Opin in Infect Dis 2013;26(3):270-276. https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32835fb920
11. Arastehfar A, Carvalho A, Houbraken J, Lombardi L, Garcia-Rubio R, Jenks JD, *et al. Aspergillus fumigatus* and aspergillosis: From basics to clinics. Stud Mycol 2021;100(1):100115. https://doi.org/10.1016/j.simyco.2021.100115
12. Thompson GR, Young JH. *Aspergillus* Infections. N Engl J Med 2021;14;385(16):1496-1509. https://10.1056/NEJMra2027424.
13. Garth JM, Steele C. Innate Lung Defense during Invasive Aspergillosis: New Mechanisms. J Innate Immun 2017;9(3):271-280. https://doi.org/10.1159/000455125
14. Balloy V, Chignard M. The innate immune response to *Aspergillus fumigatus*. Microbes Infect 2009;11(12):919-927. https://doi.org10.1016/j.micinf.2009.07.002
15. Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Aspergillosis. Epidemiology, diagnosis, and treatment. Infect Dis Clin 2021;35:415-434. https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.008
16. Moldoveanu B, Gearhart AM, Jalil BA, Saad M, Guardiola JJ. Pulmonary aspergillosis: spectrum of disease. Am J Med Sci 2021;361:411-419. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.12.009
17. Panizo MM. Aspergilosis y COVID-19: una asociación clínica esperada. RSVM. 2022;42:8–15. [citado 1 marzo

2022]. Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_vm/article/view/26537

18. Linder KA, Kauffman CA, Miceli MH. Performance of *Aspergillus Galactomannan* Lateral Flow Assay on Bronchoalveolar Lavage Fluid for the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. J Fungi 2020;6(4):297. https://doi,org/10.3390/jof6040297
19. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, *et al.* Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis 2020;71(6):1367-1376. https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008
20. Cuenca-Estrella M. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad fúngica invasora. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30(5):257-264. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.01.019
21. Panizo MM, Moreno X. Laboratory Identification of Fungal Infections. Enc Infect Immun 2022;4:34-62. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00152-X
22. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, *et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;63(4):1-60. https://doi.org/10.1093/cid/ciw326
23. Salazar CL, Rua ÁL. Características morfológicas microscópicas de especies de *Aspergillus* asociadas a infecciones en humanos. Hechos Microbiol 2012;3(2):93-96. https://doi.org/10.17533/udea.hm.18741
24. Abarca ML. Taxonomía e identificación de especies implicadas en la aspergilosis nosocomial. Rev Iberoam Micol 2000;17:79-84. [citado 1 marzo 2022]. Disponible en: https://www.reviberoammicol.com/2000-17/S79S84.pdf
25. Heinz WJ, Buchheidt D, Ullmann AJ. Clinical evidence for caspofungin monotherapy in the firstline and salvage therapy of invasive aspergillus infections. Mycoses 2016;59:480-493. https://doi.org/10.1111/myc.12477
26. Pontón J. La pared celular de los hongos y el mecanismo de acción de la anidulafungina. Rev Iberoam Micol 2008;25(2):78-82. https://doi.org/10.1016/S1130-1406(08)70024-X
27. Feijóo-Vivas K, Bermúdez-Puga SA, Rebolledo H, Figueroa JM, Zamora P, Naranjo-Briceño L. Bioproductos desarrollados a partir de micelio de hongos: Una nueva cultura material y su impacto en la transición hacia una economía sostenible. Bionatura 2021;6(1):1637-1652. https://doi.org/10.21931/RB/2021.06.01.29
28. García J, Pemán J. Diagnóstico microbiológico de las micosis invasoras. Rev Iberoam Micol 2018;35(4):179-185. https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.05.003
29. Tapia-Quirós P, Martínez-Téllez MA, Ávila-Quezada GD, Vargas-Arispuro I. Inhibition of fungal endo-1,3- β-glucanase by phenols isolated from Turnera diffusa: an alternative for conventional antifungals. Rev Mex Fitopatol 2020;38(1):160-169. https://doi.org/10.18781/r.mex.fit.1911-3
30. Rabagliatti R. Aspergilosis. En: Riera F, Celi A, Thompson L, Rabagliati R. Infecciones Fúngicas Sistémicas. Manual Práctico. 3era Ed. Córdoba. API. 2019. [citado 15 marzo 2022].Disponible en: https://www.apiinfectologia.org/manual-de-infecciones-fungicas-sistemicas/
31. Fungitell® Assay. Serum Test For (1→3)-β-D-Glucan Analysis [Internet] [citado 15 marzo 2022]. Disponible en: https://www.fungitell.com/fungitell_assay
32. Bio-rad, Platelia ™ Aspergillus EIA. PLATELIA™. 2009. [Internet] [citado 1 abril 2022]. Disponible en: https://commerce.biorad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/es/62796_881045_ES.pdf
33. Mercier T, Dunbar A, de Kort E, Schauwvlieghe A, Reynders M, Guldentops E, *et al.,* Lateral flow assays for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in adult hematology patients: a comparative multicenter study. Med Mycol 2020;58:444-452. https://doi.org/10.1093/mmy/myz079
34. García-Vidal C, Salavert Lletí M. Inmunopatología de las micosis invasivas por hongos filamentosos. Rev Iberoam Micol 2014;31(4):219-228. https://doi.org/10.1016/j.riam.2014.09.001
35. Jenks JD, Miceli MH, Prattes J, Mercier T, Hoenigl M. The *Aspergillus* Lateral Flow Assay for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis: an Update. Curr Fungal Infect Rep 2020;14(4):378-383. https://doi.org/10.1007/s12281-020-00409-z
36. IMMY, Inc. sōna *Aspergillus Galactomannan* LFA. [Internet] [citado 1 abril 2022]. Disponible en: https://www.immy.com/downloadDoc?id=11840&name=AF2003%20IVD%20IFU%20-%20Spanish.pdf
37. Delama I, Legarraga P, González T, García P, Rabagliati R, Delama I, *et al.* Evaluación del *Aspergillus* lateral flow device para el diagnóstico de aspergilosis invasora, experiencia en un hospital universitario. Rev Chil Infectol 2018;35(5):574-579. https://10.4067/s0716-10182018000500574
38. IMMY, Inc. ID Fungal Antibody System - ID1001, Immunodiffusion kits and reagents: A*spergillus, Blastomyces, Coccidioides,* and Histoplasma Antígenos [Internet] [citado 15 marzo 2022]. Disponible en: https://www.immy.com/immunodiffusion.
39. AspID® OLM Diagnostics. [Internet] [citado 1 abril 2022]. Disponible en: https://olmdiagnostics.com/products/aspid/
40. Fungiplex® Aspergillus Azole-R. Bruker. [Internet] [citado 1 abril 2022]. Disponible en: https://www.bruker.com/en/products-and-solutions/microbiology-and-diagnostics/molecular-diagnostics/fungiplex-aspergillus-azole-r.html

41. Fungiplex® *Aspergillus* Bruker. [Internet] [citado 1 abril 2022]. Disponible en: https://www.bruker.com/en/products-and-solutions/microbiology-and-diagnostics/molecular-diagnostics/fungiplex-aspergillus.html
42. Oviaño M, Rodríguez B, Caballero JD, Muñóz JL. Aplicaciones de la espectrometría de masas MALDI-TOF en Microbiología clínica, cap 65. En: Procedimientos de Microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica SEIMC. 2019. [citado 1 abril 2022]. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia65.pdf
43. Li D, Yi J, Han G, Qiao L. MALDI-TOF Mass Spectrometry in Clinical Analysis and Research. ACS Meas Sci Au 2022;2(5):385-404. https://doi.org/10.1021/acsmeasuresciau.2c00019.
44. BioMérieux S.A. VITEK® MS. [Internet] [citado 1 abril 2022]. Disponible en: https://www.biomerieux.pt/produto/vitek-ms
45. Microbial Identification. Bruker. [Internet] [citado 1 abril 2022]. Disponible en: https://www.bruker.com/en/products-and-solutions/microbiology-and-diagnostics/microbial-identification.html
46. Troncoso CR, Sepúlveda FC, Sepúlveda PE, Guzmán UC, Morales GM, Tapia PC, *et al.* Evaluación de la prueba Aspergillus Galactomannan Ag VircliaR Monotest como alternativa a kit PlateliaTM Aspergillus EIA. Rev Chilena infectol 2022;39(3):248-253.
47. Calero AL, Alonso R, Gadea I, Vega MDM, García MM, Muñoz P, *et al.* Comparison of the Performance of Two Galactomannan Detection Tests: Platelia Aspergillus Ag and Aspergillus Galactomannan Ag Virclia Monotest. Microbiol Spectr 10(2):e02626-21.
48. Trivitt GE, Lau AF. Performance of the MSI-2 Database for Fungal Identification by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry from Cleanroom Environments. J Clin Microbiol 2023;61(3):e0135322.
49. Barker KR, Kus JV, Normand AC, Gharabaghi F, McTaggart L, Rotstein C, *et al.* A Practical Workflow for the Identification of *Aspergillus, Fusarium, Mucorales* by MALDI-TOF MS: Database, Medium, and Incubation Optimization. J Clin Microbiol 2022;60(12):e0103222.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: ASPECTOS BIOLÓGICOS, TAXONÓMICOS Y ONCOGÉNICOS

Daniel Aranguren[1], Ricardo Blanch[2].

[1]Estudiante de Medicina, Escuela Luis Razetti, [2]Médico Cirujano, Profesor Titular, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina.

Recibido para publicación 1 julio 2022. Aceptado: 30 julio 2022

RESUMEN:
El cáncer de cuello uterino se encuentra entre las primeras causas de muerte en los países con bajo índice de desarrollo a pesar de ser una enfermedad prevenible. Dentro de las políticas de prevención se puede encontrar la detección precoz de la enfermedad a través de la pesquisa de lesiones incipientes, la educación sexual y el uso de vacunas. Uno de los métodos más utilizados para la pesquisa es la citología cervicouterina y actualmente se está utilizando cada vez más la detección del virus de papiloma humano (VPH). Es bien sabido que no todos los tipos de virus están asociados a la aparición del cáncer, es por eso que cobra especial importancia la genotipificación de dicho virus. Los VPH que infectan el tracto ano-genital han sido subdivididos en dos grupos sobre la base de su potencial oncogénico, VPH de bajo riesgo, comúnmente encontrados en condilomas acuminados y neoplasias intra-epiteliales de bajo grado y con mínimo riesgo de progresión maligna y VPH de alto riesgo asociado a infecciones persistentes que pueden conducir al cáncer. En esta revisión se presentan los miembros de la familia de los *Papillomaviridae*, sus géneros y tipos describiendo sus afinidades por los distintos tejidos y la capacidad de los virus VPH de alto riesgo de inducir cáncer en todos ellos y con ello se pretende establecer la taxonomía del VPH para la mejor comprensión en la génesis tumoral.

Palabras claves: Virus de papiloma humano, cáncer de cuello uterino, detección precoz del cáncer.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS: BIOLOGICAL, TAXONOMIC AND ONCOGENIC ASPECTS

SUMMARY
Cervical cancer is among the leading causes of death in countries with a low development rate despite being a preventable disease. Among prevention policies, early detection of the disease can be found through screening for incipient lesions, sexual education and the use of vaccines. One of the most used methods for screening is cervical cytology and currently the detection of the human papillomavirus (HPV) virus is being used more and more. It is well known that not all types of viruses are associated with the appearance of cancer, which is why the genotyping of said virus is especially important. HPVs that infect the anogenital tract have been subdivided into two groups based on their oncogenic potential, low-risk HPVs, commonly found in condylomata acuminata and low-grade intraepithelial neoplasias and with minimal risk of malignant progression and HPVs. high risk associated with persistent infections that can lead to cancer. This review presents the members of the *Papillomaviridae* family, their genera and types, describing their affinities for different tissues and the capacity of high-risk HPV viruses to induce cancer in all of them, and with this we aim to establish the taxonomy of the HPV for a better understanding of tumor genesis.

Keywords: Human papillomavirus, cervical cancer, early detection of cáncer.

INTRODUCCIÓN

El virus de papiloma humano (VPH) es el agente etiológico asociado directamente con del desarrollo de cáncer de cuello uterino. La infección por VPH se adquiere con el inicio de las relaciones sexuales y aunque la mayoría de estas infecciones no causan síntomas y desaparecen por sí solas, la infección con ciertos tipos de VPH de alto riesgo puede empeorar y convertirse en cáncer (1,2).

El cáncer cervical es la cuarta causa más frecuente de cáncer entre las mujeres alrededor del mundo, y la primera en muchos países de bajo y medio índice de desarrollo humano, donde ocurre cerca del 80 % de los casos y muertes reportadas anualmente. En los países de menor índice de desarrollo humano este cáncer ocupa el segundo lugar en incidencia después del cáncer de mama y el primero en mortalidad. En 28 países es el cáncer que se diagnóstica con más frecuencia, y en otros 42 es la primera causa de muerte (3).

En varios países de América Latina y el Caribe (ALC) el cáncer cervicouterino es todavía la primera causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres. En el 2018, se reportaron 56.186 casos nuevos y 28.318 muertes a causa de esta enfermedad. Una proporción de estas muertes (53%) sucede en mujeres menores de 59

Solicitar copia a: Ricardo Blanch, (rebc48@yahoo.com)

años (3,4). En Venezuela ocupa el primer lugar entre los cánceres que se presentan en las mujeres (3). La inequidad contribuye enormemente a que las mujeres desarrollen cáncer de cérvix y representa el mayor desafío para la salud de aquellas que viven en estas regiones.

Desde la década de 1970 casi todos los países de la Región han introducido programas de tamizaje de cáncer cervicouterino y servicios para tratar la enfermedad lo que ha resultado en un progreso notable para su prevención y control. Aunque la prueba de Papanicolau (que es el método más comúnmente utilizado) puede ser una buena estrategia efectiva para reducir la mortalidad, esta tiene una serie de limitaciones en su desempeño, especialmente en entornos de recursos limitados y poblaciones de difícil acceso (4).

La prueba de detección del Virus del Papiloma Humano representa una mejor oportunidad para mejorar la efectividad de los programas de tamizaje de cáncer cervicouterino. La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda la prueba de VPH para el tamizaje del cáncer cervicouterino. La prueba de VPH representa una gran ventaja respecto a las otras opciones de tamizaje, tiene una mayor sensibilidad que la citología y detecta la infección por el VPH antes de que se produzcan lesiones precancerosas, dando con ello más tiempo para realizar el seguimiento y tratamiento en las mujeres con resultados anormales. Además, permite una estrategia de autotoma que se ha probado ser efectiva por aumentar la aceptabilidad de la prueba por las mujeres, reduciendo de esta manera las barreras de acceso, además de una mayor cobertura en la población (4).

La OPS incluye la determinación del VPH como un método efectivo en el manual de los gerentes de salud, 2015 (5). Citan la mayor aceptabilidad y confiabilidad como características que superan el método tradicionalmente utilizado, la citología cervico-vaginal. Cada vez se utiliza más la genotipificacion viral tanto para la pesquisa como para el diagnóstico y la prevención primaria a través de la vacuna (3,4). El mejor conocimiento de la taxonomía del VPH va a ayudar mucho en el despistaje, diagnóstico y tratamiento del CA de cuello uterino, al diseño de nuevas vacunas (prevención primaria) y mayor cobertura de las campañas de pesquisa. La génesis tumoral podrá ser mejor comprendida al identificar las oncoproteinas presentes en los VPH de AR y el conocimiento de sus mecanismos para producir mutaciones genéticas. Este artículo pretende recopilar mediante la revisión exhaustiva de la información reciente y sistematizar esta información.

Clasificación de los virus de la familia Papillomaviridae

La familia *Papillomaviridae* consta de un grupo de virus con capacidad de infectar a los humanos y otros animales, su genoma está constituido por una doble cadena circular de ADN que oscila entre 5 y 8,5 kb de tamaño; codificando tres oncogenes E5, E6 y E7 los cuales modulan el proceso de transformación celular, dos proteínas reguladoras E1 y E2, encargadas de controlar la transcripción y la replicación viral, y dos proteínas estructurales L1 y L2, que conforman la cápside viral (6,7).

La secuenciación de los numerosos virus que conforman la familia *Papillomaviridae* ha permitido determinar que los "*open reading frames*" (ORF) de E1, E2, L1 y L2 se mantienen muy conservados entre todos los virus de la familia. De igual forma, se ha evidenciado que estos genomas son muy estáticos, las mutaciones o recombinaciones son poco frecuentes (8).

La clasificación viral resulta complicada, el ORF de L1 ha constituido a lo largo de los años la secuencia responsable de la identificación de nuevos virus, para lo cual se han descrito ciertas consideraciones (8,9).

1. El "género" se ha descrito para aquellos virus que mantienen una similitud menor al 60% en la secuencia del ORF de L1.

2. Las "especies" corresponden a virus de un género que mantienen una similitud entre un 60% y 70% en la secuencia del ORF de L1.

3. Los "tipos" corresponden a virus de una especie que mantienen una similitud entre un 71% y 89% en la secuencia del ORF de L1.

4. Aquellos virus con una similitud de 90%-98% en la secuencia del ORF de L1 se denominan "subtipos", mientras que los que mantienen una similitud mayor al 98% se clasifican como "variantes".

A pesar de agruparse diversas especies y tipos virales en un género, resulta importante desatacar su estrecha relación filogenética y su frecuente diversidad en cuanto a sus propiedades biológicas.

Génesis tumoral

Las oncoproteínas E6 y E7 de los virus de papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) desempeñan un papel clave en la génesis tumoral al alterar mecanismos intracelulares que le confieren un crecimiento acelerado a la célula e inducen la transformación y el mantenimiento de un fenotipo maligno (10). Estas proteínas actúan de forma cooperativa, no desempeñan una función enzimática pero si están en la capacidad de asociarse con un amplio espectro de proteínas con la finalidad de desregular eventos celulares fundamentales, como el ciclo celular, la apoptosis, la reparación del ADN, la senescencia y la diferenciación, facilitando la acumulación de daños en el ADN y la progresión hacia la malignidad (11).

La transformación celular hacia un fenotipo maligno requiere de una infección crónica. Si las células infectadas son rápidamente eliminadas las oncoproteinas E6 y E7 de VPH-AR no estarán en capacidad para el desarrollo de patologías malignas asociadas al VPH (11).

La proteína del retinoblastoma (Rb) es un importante regulador del ciclo celular. Regula negativamente la actividad de los factores de transcripción del ciclo celular de la familia E2F, manteniendo la célula en la fase G0/G1 (12). La oncoproteina E7 expresa una región que contiene una secuencia LXCXE, a través de la cual media su interacción con Rb induciendo su inhibición o degradación proteasomal (11,13). En consecuencia, la actividad transcripcional regulada por E2F pierde su inhibición y hay expresión de la ciclina A y la ciclina E, las cuales actúan regulando de forma positiva los complejos de cinasas dependientes de ciclinas (CDK); promoviendo de esta forma la transición a la fase S del ciclo celular, asociándose un aumento de la proliferación celular y de la transcripción de genes virales (11,12,14). Adicionalmente, E7 puede interaccionar con las proteínas relacionadas con Rb, p107 y p130, las cuales desempeñan una función similar a Rb al unirse con otros miembros de la familia E2F; de esta forma se altera su actividad inhibitoria sobre E2F y en consecuencia se favorece la continuidad del ciclo celular (15).

La oncoproteina E7 tiene la capacidad de generar un aumento en la actividad de CDK2 a través de su interacción inhibitoria con p21Cip1y p27Kib1, proteínas que desarrollan una función inhibitoria sobre CDK2, promoviendo de esta forma la transición a la fase S del ciclo celular (16,17). De igual forma, la evidencia sugiere la posible interacción de E7 con la Ciclina A que favorecería la actividad del complejo Ciclina A/CDK2 (18).

La proteina p53 es regulada de forma positiva producto de la interacción con los reguladores del ciclo celular, en especial con el complejo Rb-E2F. La estimulación de p53 normalmente supondría una inhibición del crecimiento y la apoptosis celular. Para evitar que esto interfiera con la replicación del genoma viral, la oncoproteina E6 se asocia con p53 para su degradación proteasomal formando un complejo con la proteína E3 ubiquitina ligasa (10). Adicionalmente, E6 tiene la capacidad de interaccionar con p53 e inhibir la transcripción de los genes supresores tumorales (19).

La oncoproteina E6 está en la capacidad de regular la familia de coactivadores p300/CBP, los cuales se desempeñan como activadores de factores de transcripción que intervienen en la diferenciación y el ciclo celular. También pueden interactuar con las proteínas PDZ que controlan la señalización y la adhesión celular y activar la transcripción de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT), responsable de la inmortalización celular (10,20).

En consecuencia de esta compleja interacción entre oncoproteinas y los complejos reguladores del ciclo celular, aumenta la proliferación y se favorece la acumulación de mutaciones genéticas que pueden conducir a la transformación, la displasia y, en última instancia, al cáncer.

Alteraciones del genoma celular

La carcinogénesis y progresión maligna asociada al VPH requiere de alteraciones cromosómicas que generen la expresión de oncogenes o la inhibición de los genes supresores tumorales. La integración de los episomas del VPH-AR en el genoma celular resulta un paso fundamental y que precede la generación de inestabilidad cromosómica (10, 21).

La integración se asocia a una desregulación que genera una mayor expresión de la oncoproteína E7; sus niveles se correlacionan con diferentes formas de inestabilidad genómica, con niveles intermedios se asocian anomalías cromosómicas numéricas y con niveles máximos se asocian aberraciones tanto numéricas como estructurales (21).

En la evidencia disponible se han descrito diversos defectos mitóticos, las oncoproteínas E6 y E7 del VPH-AR cooperan para inducir la expresión anormal del centrosoma, formación anómala del polo del huso mitótico y finalmente una segregación errónea de los cromosomas durante la división celular (22). Simultáneamente, E6 y E7 a través de su desregulación del ciclo celular e interferencia de la apoptosis, permiten la proliferación de estas células portadoras de alteraciones cromosómicas que conducirán a la transformación, displasia y en definitiva, al cáncer.

Implicaciones clínicas

De la familia *Papillomaviridae* solo 5 géneros tienen la capacidad para infectar humanos. Se han identificado 223 tipos de VPH para el año 2022 distribuidos en (8):

- 65 *Alfapapilomavirus*
- 54 *Betapapilomavirus*
- 100 *Gammapapilomavirus*
- 3 *Mupapilomavirus*
- 1 *Nupapilomavirus*

Los *Alfapapilomavirus* de acuerdo a su capacidad para transformar las células y causar cáncer se han dividido en un grupo de bajo riesgo (BR) y de alto riesgo (AR). Los VPH-BR, como el VPH 6 y 11, tienen tropismo por células de la mucosa y se caracterizan por lesiones benignas como las verrugas anogenitales y papilomatosis respiratoria (23). Otros VPH-BR como el VPH 13 y 32 se han asociado con hiperplasia epitelial focal oral. En cuanto a los VPH-AR, se conoce su potencial para el desarrollo de varios tipos de cáncer, como cervical, vaginal, vulvar, anal, de pene y de cabeza y cuello, son causantes del 5% de todos los cánceres del mundo (11). El VPH 16 y 18 representan los más frecuentes y, se han asociado con el carcinoma de células escamosas de cuello uterino, el adenocarcinoma de cuello uterino y el cáncer orofaríngeo (VPH 16) (23-25). Otros Alfapapilomavirus como el VPH 2, 3, 27, 57 tienen tropismo cutáneo y son capaces de generar verrugas cutáneas (23).

Los *Betapapilomavirus* expresan tropismo cutáneo y mantienen un comportamiento particular en los pacientes con epidermodisplasia verruciforme (EV), los cuales son altamente suceptibles a la infección por *betapapilomavirus* y generalmente desarrollan lesiones diseminadas caracterizadas por ser verrugas planas (26). Algunos de estos pacientes pueden desarrollar a partir de las lesiones primarias, carcinoma de células escamosas (CCE) multifocal en las zonas del cuerpo expuestas a radiación ultravioleta como la luz solar (26,27).

Los *Gammapapilomavirus, Mupapilomavirus y Nupapilomavirus* expresan tropismo cutáneo y están en la capacidad de desarrollar lesiones cutáneas benignas (11).

CONCLUSIONES

El conocimiento de la taxonomía del VPH continuará ayudando a la mejor comprensión de la génesis tumoral, la detección precoz del cáncer y el diseño de vacunas cada vez más eficientes.

REFERENCIAS

1. Bosch JF, Díaz M, Sanjosé-Llongueras S, Font R, Castellsagué X, Albero GF, *et al.* Epidemiología de las infecciones por HPV: riesgo de carcinoma cervico-uterino y de otros tumores anogenitales. Nuevas opciones preventivas. En: Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. Sociedad Española de Epidemiología. 2006;31-48. [citado 4 abril 2022]. Disponible en:
2. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, *et al.* Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. J Nat Canc Inst 2008;100(7):513-517. https://doi.org/10.1093/ jnci/ djn044
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394-424. https://doi.org/10.3322/ caac.21492.
4. Organización Panamericana de la Salud. Experiencias con la implementación de Programas de tamizaje de Cáncer cervicouterino basados en la prueba de VPH. Informe de reunión. (Washington, D.C., 31 de julio al 1 de agosto del 2018). Washington, D.C.: OPS; 2018. [citado 4 abril 2022]. Disponible en: https://iris.paho. org/bitstream/handle/10665.2/51829/opsnmh18043_ spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Organización Panamericana de la Salud. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud (Washington, D.C, OPS, 2016-09). [citado 4 abril 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/ bitstream/handle/10665.2/31394/9789275319109-spa. pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Münger K, & Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. Virus Research. 2002;89(2):213-228. https://doi. org/10.1016/s0168-1702(02)00190-9
7. Van Doorslaer K. Revisiting Papillomavirus Taxonomy: A Proposal for Updating the Current Classification in Line with Evolutionary Evidence. Viruses 2022;14(10):2308. https://doi.org/10.3390/ v14102308
8. International Human Papillomavirus (HPV) Reference Center [Internet]. Available from: https:// www.hpvcenter.se/human_reference_clones/
9. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology 2004;324(1):17-27. https://doi. org/10.1016/j.virol.2004.03.033
10. Cosper PF, Bradley S, Luo Q, Kimple RJ. Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression. Semin Radiat Oncol 2021;31(4):265–273. https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2021.02.0
11. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. Semin Cancer Biol 2014;26:13–21. https://doi.org/10.1016/j. semcancer.2013.11.0
12. Weintraub S J, Prater C A, Dean D C. Retinoblastoma protein switches the E2F sites from positive to negative element. Nature. 1992;358:259–261. https:// doi.org/ 10.1038/358259a0.
13. Dahiya A, Gavin MR, Luo RX, Dean DC. Role of the LXCXE binding site in Rb function. Mol Cell Biol 2000;20(18):6799-6805. https://doi.org/10.1128/ MCB.20.18.6799-6805.2000. PMID: 10958676; PMCID: PMC86207.
14. Chellappan S, Kraus VB, Kroger B, Munger K, Howley PM, Phelps WC, *et al.* Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product. Proc Natl Acad Sci 1992;89:4549-4553. https://doi. org/10.1073/pnas.89.10.4549.
15. Zhang B, Chen W, Roman A. The E7 proteins of low- and high-risk human papillomaviruses share the ability to target the pRB family member p130 for degradation. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103(2):437-442. https://doi.org/ 10.1073/pnas.0510012103.
16. Jones DL, Alani RM, Münger K. The human papillomavirus E7 oncoprotein can uncouple cellular differentiation and proliferation in human keratinocytes by abrogating p21Cip1-mediated inhibition of cdk2. Genes Dev 1997;11(16):2101-2111. https://doi.org/10.1101/gad.11.16.2101.
17. Zerfass-Thome K, Zwerschke W, Mannhardt B, Tindle R, Botz JW, Jansen-Dürr P. Inactivation of the cdk inhibitor p27KIP1 by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein. Oncogene 1996;13(11):2323-2330.
18. Tommasino M, Adamczewski JP, Carlotti F, Barth CF, Manetti R, Contorni M, *et al.* HPV16 E7 protein associates with the protein kinase p33CDK2 and cyclin A. Oncogene 1993;8(1):195-202.
19. Lechner MS, Laimins LA. Inhibition of p53 DNA binding by human papillomavirus E6 proteins. J Virol 1994;68:4262-4273. https://doi.org/10.1128/ JVI.68.7.4262-4273.1994.
20. Katzenellenbogen RA. Activation of telomerase by HPVs. Virus Res 2017;231:50-55. https://doi. org/10.1016/j.virusres.2016.11.003.
21. Pett MR, Alazawi WOF, Roberts I, Dowen S, Smith DI, Stanley MA, *et al.* Acquisition of High-Level Chromosomal Instability Is Associated with Integration of Human Papillomavirus Type 16 in Cervical Keratinocytes. Cancer Res 2004;64(4):1359–1368. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-3214
22. Duensing S, Lee LY, Duensing A, Basile J, Piboonniyom S, Gonzalez S, *et al.* The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic

instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97(18):10002-10007. https://doi.org/10.1073/pnas.170093297.

23. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine. 2006;24:S1–S10. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.115
24. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348(6):518-527.
25. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. Lancet Oncol 2010;11(8):781-789.
26. Pfister H. Chapter 8: human papillomavirus and skin cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31:52-56.
27. Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K, Harwood C, Proby C, Breuer J, *et al.* Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in nonmelanoma skin cancers. J Invest Dermatol 2005;125(1):93-97.

INFORMACION PARA LOS AUTORES

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, publica artículos originales, revisiones, cartas al editor y comunicaciones breves relacionadas con biología humana, bioanálisis y áreas afines, que contribuyan al avance de la investigación y difusión científica.

Envío del Trabajo

El autor debe enviar un original del artículo, con una carta de presentación firmada por todos los autores como constancia escrita que han contribuido en el diseño, ejecución, análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo y, en la revisión crítica del contenido del artículo original a ser publicado. Debe dejar constancia que el trabajo no ha sido publicado ni enviado a otra revista. También indicar el orden de los autores y el autor de correspondencia con su dirección y correo electrónico. Los autores cuando presentan el manuscrito, deben revelar todas las entidades financieras y las relaciones personales que puedan haber influido en el trabajo, es decir deben declarar explícitamente si existen o no conflicto de intereses.

La revista utiliza en forma preferencial el sistema electrónico, por lo tanto debe acompañar el envío de un CD, en "Word for Windows®", en cuya etiqueta se indique el nombre del autor principal.

Sistema de Arbitraje

Todos los artículos originales pasan por un proceso de arbitraje externo, realizado por tres árbitros con experticia en el tema específico. Las revisiones igualmente son evaluadas por especialistas. La decisión se tomará de acuerdo a la opinión de los árbitros aprobada por el Comité Editorial. La autoría del artículo y el arbitraje, son del dominio exclusivo del Comité Editorial. Los autores recibiránla opinión de los árbitros con las recomendaciones por parte del Comité en cuanto a modificaciones de forma y redacción. Las respuestas deben enviarse en un lapso prudencial, con una carta donde el autor señale las modificaciones realizadas y argumente aquellas que no considera adecuadas.

Normas Editoriales

Todas las partes del manuscrito deben estar escritas a doble espacio. Cada sección comenzará en página nueva, todas numeradas, con la siguiente secuencia: página del título, nombre completo de los autores (sin títulos profesionales), dirección de la(s) institución(es) donde fue realizado, y señalar con números consecutivos la que corresponde a cada autor.

Los artículos originales deben guardar la siguiente estructura:

Título en español e inglés (corto, no más de 15 palabras, 75 caracteres), Titulillo en español Resumen y Palabras Clave en español e inglés), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias. Cuadros e Ilustraciones. Cada sección debe comenzar en hoja aparte, así como también los cuadros e Ilustraciones con sus respectivos pies o epígrafe.

Resumen debe establecer los objetivos del estudio, los procedimientos básicos (selección, métodos de observación y análisis) los hallazgos más importantes, proporcionar datos específicos y, significación estadística y las conclusiones principales sobre la base de los resultados del estudio.

No debe contener referencias ni siglas que no estén identificadas. El límite máximo son 250 palabras y no debe ser estructurado. Al final del resumen deben estar 3 a 10 palabras clave, que incluyan descriptores en inglés, de la lista del "Medical Subject Headings (MeSH) y en español de la lista de "descriptores en Ciencias de la Salud" (DECS).

Introducción expresa el propósito del artículo, los antecedentes internacionales y nacionales, mediante referencias actualizadas. En el últimopárrafo de la introducción debe aparecer en forma clara y precisa el objetivo del estudio.

Metodología describa claramente como se eleccionaron los sujetos que participaron en el estudio, edad, sexo y otras características importantes. En los manuscritos de revisión se incluirá una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar o extraer los datos.

Los estudios con humanos deben dejar constancia escrita de la aprobación por parte del Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación, así como el consentimiento de los individuos que participaron y, evitar en todo momento que puedan ser identificados, tener especial cuidado con las fotografías. Cuando se trate de experimentos con animales, mencione si se cumplieron las normas de la institución acerca del cuidado y uso de animales en el laboratorio.

Describa los métodos estadísticos con detalle suficiente para que puedan verificarse los resultados. Defina los términos, las abreviaturas y los símbolos estadísticos. Cuando sea posible, cuantifique los resultados y preséntelos con indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (como intervalos de confianza).

Resultados. Presente los resultados en el texto, cuadros, ilustraciones y figuras en una secuencia lógica. No repita en el texto la información que contienen los cuadros y figuras, sólo destaque lo más importante. Utilice en esta sección el tiempo pretérito.

Discusión. Destaque los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de los resultados. Cuídese de no repetir la información ya presentada en las secciones anteriores. Relacione las observaciones con la de otros estudios internacionales y nacionales, incorporando en la discusión el análisis de las referencias bibliográficas actualizada relacionadas con el estudio. Establezca el nexo entre las conclusiones y los objetivos del estudio, y cierre la discusión con la conclusión más importante del estudio o con la propuesta de nuevas hipótesis, cuandoestén justificadas.

Las Revisiones pueden ser solicitadas por el Editor preferentemente a especialistas sobre un tema de importancia científica en la actualidad, pero también se aceptan revisiones de autores, las cuales seguirán el proceso de arbitraje externo En la revista también se publican reportes cortos de hallazgos de interés para el ámbito de la revista, así como casos clínicos cuya ocurrencia sea un verdadero hallazgo.

Las cartas al editor, por lo general están referidos a comentarios de artículos recientes publicados en la revista y su extensión no debe ser mayor a dos páginas.

Cuadros. Cada cuadro debe escribirse a doble espacio, sin líneas verticales ni horizontales internas y en hoja aparte. Numérelos consecutivamente con números arábigos y asigne un título breve en minúscula. Cada columna llevará un encabezamiento corto o abreviado. En las notas al pie se explicarán todas las abreviaturas no usuales empleadas en el cuadro. Si incluye datos publicados o inéditos o de otra fuente, obtenga la autorización para reproducirlos y conceda el reconocimiento al autor. No incluya más de 5 cuadros, máximo de 5 columnas y 8 filas.

Ilustraciones (Figuras) Las figuras deben estar dibujadas en forma profesional (archivos electrónicos de las figuras en formato JPEG o GIF). Se numeran en forma consecutiva con números arábigos. Las fotografías deben ser en blanco y negro, con buen contraste, en papel satinado con las siguientes medidas 127x173 mm, sin exceder 203x 254 mm. Ubicar una por página, título breve y una leyenda que facilite la comprensión del contenido.

Agradecimientos Aparecen al final del texto, allí se incluyen las colaboraciones que deben ser reconocidos pero que no justifican la autoría, ayuda técnica, apoyo financiero y material y las relaciones que puedan suscitar conflicto de intereses.

Referencias. Las referencias bibliográficas dan el soporte científicoal estudio realizado, por lo tanto deben ser recientes, preferiblemente de los últimos cinco años. Las referencias internacionales y nacionales constituyen antecedentes del estudio que se está publicando, de esta manera, también reconocemos la labor de los investigadores venezolanos que han aportado al tema en estudio. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden como se mencionan por primera vez en el texto. Cite cuidadosamente en el texto, cuadros y figuras todas las referencias con un número entre paréntesis. Cuide que la escritura reproduzca fielmente el artículo original y vigile la escritura en inglés, para evitar cometer errores al transcribir la información.

Las referencias bibliográficas en Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, siguen el estilo de las normas de Vancouver. (http://www.icmje.org.). Abrevie los títulos de las revistas de acuerdo con el estilo del Index Medicus y consulte la lista de revistas indizadas en (http://www.nlm.nih.gov). No se aceptan como referencias resúmenes. Los artículos aceptados pero que todavía no se han publicado, se indican como "en prensa", con la información de la revista donde fue aceptado.

Ejemplos de referencias:

Artículos de revista

Enumere los primeros seis autores y añada la expresión "*et al*"

1. Artículo de revista ordinario

Bremer AA, Byrd RS, Auinger P. Racial trends in sugar sweetened beverage consumption among US adolescents: 1988-2004. Int J Adolesc Med Health 2011; 23(3):279-86.

Libros

2. Individuos como autor:

Casademunt J. Sobrepeso y obesidad infantil. Barcelona: Editorial Océano; 2005.

3. Editores como autor:

Alemán M, Bernabeu-Mestre JB, editores. Bioética y Nutrición. Alicante. Universidad de Alicante: Editorial Agua Clara; 2010.

4. Capítulo de libro:

López de Blanco M, Landaeta-Jiménez M. Los estudios de crecimiento y desarrollo físico en Venezuela. En: Fano V, Del Pino M, Cano S, compiladores.

Ensayo sobre crecimiento y desarrollo presentado al Dr. Horacio Lejarraga por sus colegas y discípulos. Buenos Aires: Paidos; 2011. p. 431-454

Material electrónico

5. Artículo de revista en Internet:

Vázquez de la Torre MJ, Vázquez Castellanos JL, Crocker Sagastume R. Hipertensión arterial en niños escolares con sobrepeso y obesidad. Respyn [Serie en Internet] 2011 Jul-Sep

[citada 5 nov 2011]; 12(3): [6 pantallas]. Se consigue en: URL: http://www.respyn.uanl.mx/xii/3/articulos/Hipertension_arterial.htm.

Para otros ejemplos de formato de referencias bibliográficas, los autores deberían consultar la página web: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Para cualquier otro tipo de información se sugiere consultar: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication Updated April 2010. http://www.icmje.org.

Antes de enviar el artículo, revise cuidadosamente las instrucciones a los autores y verifique si el artículo cumple con los requisitos editoriales de la revista Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas.

Artículo de revisión:

El artículo de revisión facilita la actualización y revisión de un aspecto científico, realizado por especialistas en el tema: ofrece al lector interesado una información condensada sobre un tema, realiza interpretaciones y adelanta explicaciones en tópicos específicos relacionados al área del Bioanálisis.

El número máximo de autores es cuatro. El artículo requiere de, al menos, 40 referencias con prioridad de los últimos cinco (5) años. En caso de que esto no sea posible, deben especificarse las razones (tópicos muy poco frecuentes o muy poco investigados previamente). El texto deberá expresar con claridad las ideas a ser desarrolladas, y tratara de transmitir un mensaje útil para la comprensión del tema central del artículo de revisión.

Las secciones básicas del artículo de revisión son: página inicial, resumen, (en español y en inglés), introducción, texto, referencias bibliográficas. El cuerpo de las revisiones es libre, aunque es conveniente subdividirlo en secciones.

El autor o los autores de un artículo de revisión deben plasmar su interpretación crítica de los resultados de la revisión bibliográfica con claridad y precisión, y dejar siempre la inquietud sobre aquellos tópicos del tema que requieren una mayor o más profunda investigación. La extensión de los artículos de revisión no debe ser mayor de 6000 palabras, excluyendo las referencias.

Acta Científica
de la Sociedad Venezolana
de Bioanalistas Especialistas

CONTENTS

Vol. 25 - No 1 2022

EDITORIAL
María Fátima Garcés..... 1

ARTÍCULOS ORIGINALES:
Polimorfismo *PRO12ALA* del gen *PPARG2* en pacientes con obesidad morbida
Angela Gomes, Daniela Gavidia, José Pestana, Gustavo Benítez Pérez, Maria Fatima Garces..... 2

Percepcion del estudiante de la asignatura Anatomia III, Anatomia clinica funcional. Programa basado en competencias. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.
Abiguey Vásquez, Oscar Beaujon, Angie Ramírez..... 12

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:
Aspergilosis invasiva revisión de su diagnóstico actual
Débora Oliveira Oliveira, Xiomara Moreno Calderón..... 22

Virus del papiloma humano: aspectos biológicos, taxonómicos y oncogénicos
Daniel Aranguren, Ricardo Blanch..... 34

INFORMACIÓN PARA AUTORES..... 40

Diseño y diagramación: Ana María Reyes, digivi@gmail.com
Soporte Web: Nexus Radical, Altemar Pérez, aperez@estudiopro.com