

# Bioquímia

Volumen  
*Volume* **31**

Suplemento  
*Supplement* **1**

Marzo  
*March* **2006**

*Artículo:*

## Resúmenes de Programa Científico

Derechos reservados, Copyright © 2006:  
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

### Otras secciones de este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

### *Others sections in this web site:*

-  [\*Contents of this number\*](#)
-  [\*More journals\*](#)
-  [\*Search\*](#)



**Medigraphic.com**

C-3

APPLICATION OF SIX SIGMA IN THE CLINICAL LABORATORY

Carl C. Garber, Ph.D., FACB. Quest Diagnostics Incorporated. Lyndhurst, NJ, 07071.

The clinical laboratory provides around 70% of the information that is used by the physician for patient care. With such a great dependence on laboratory services, it is very important that the laboratory give high priority to providing error free services. Errors may happen in any of the three general phases of laboratory testing: pre-analytical, analytical, and post-analytical. The pre-analytical phase has been found to have the highest error rate, but improvement is important in all three areas. There are many approaches that our laboratories have taken to identify and eliminate errors. Most of our laboratories have specifically defined process improvement projects each year in our pursuit of excellence. Are we working on the right projects? Are we conducting these quality improvement projects in the most effective way, to achieve maximum benefit?

The 5-phase approach in Six Sigma defines a very detailed approach to achieve improvement, and indeed problem elimination. These phases include (1) Define the problem, (2) Measure process performance, (3) Analyze the data, (4) Innovatively Improve or change the process, and (5) Control the new process with new process measures. The ultimate objective is to reduce the error rate to 3 errors per million opportunities, which is the error rate for Six Sigma Quality. To achieve this, strict attention is given to each step to make sure the problem carefully, to make sure the right data is collected, to make sure the data is analyzed in a very rigorous, statistically valid way to prove the cause of the stated problem, and to make sure the cause is eliminated from the process (this may take creative, innovative thinking). The effectiveness of the new process is demonstrated in a pilot study. To ensure that the new process is implemented correctly and remains in place permanently, the new process is monitored continually in the control phase and continues for the life of the process.

Examples will be presented to illustrate the application of Six Sigma in the pre-analytical, analytical, and post-analytical phases.

C-5

NANOTECHNOLOGY-BASED DIAGNOSTICS: IMPACT FOR THE LABORATORY PRACTICE

Bernard Gouget. Public Health Adviser, Fédération Hospitalière de France. SFBC-FESCC Representative, FESCC Advisory Board Member. e-mail: b.gouget@fhf.fr.

The nanomedicine defined as the application of nanotechnology to health exploits the improved and often novel physical, chemical, and biological properties of materials at nanometric scale. Nanotechnology applied to medical problems can offer impressive solutions. The nanomedical developments range from nanoparticles for molecular diagnostics, imaging and therapy to integrate medical nanosystems, which may perform complex repair actions at the cellular level inside the body in the future. Diseases like cancers, cardiovascular problems, infectious diseases, diabetes and degenerative diseases are serious challenges can be dealt with. The application of nanobiotechnology in medical diagnostic can be divided in two areas, *in vitro* (biosensors and integrated devices) and *in vivo* (implantable devices, medical imaging) applications. An *in vitro* diagnostic tool can be a single biosensor or an integrated device containing many biosensors. Nanoanalytical tools like scanning probe microscopy or imaging mass spectrometry offer new opportunities for *in vitro* diagnostics like molecular pathology, or reading out highly integrated ultra sensitive biochips. Higher specificity reduces the invasiveness of the diagnostic tools and simultaneously increases their effectiveness significantly in terms of providing biological information, such as phenotypes, genotypes or proteomes. Several complex preparation and analytical steps can be incorporated into lab-on-a-chip devices that can be used in the early diagnosis of diseases and for monitoring the progress of therapy. Recent developments aim at developing *in vitro* diagnostic tools to be used in a standard clinical environment or as POC devices. Advancement in *in vivo* diagnostics will also rely on molecular imaging and on minimally invasive, implantable devices. Nano-imaging includes several approaches using techniques for the study of molecular events *in vivo* and for the manipulation of molecules. Targeted molecular imaging is important for a wide range of diagnosis, such as the identification of the *locus* of inflammation, the visualization of vascular structures or specific disease states and the examination of anatomy and the monitoring of disease stages, e.g. in cancer metastasis. It is also important for the research of controlled drug release, in assessing the distribution of a drug and for the early detection of unexpected and potentially dangerous drug accumulation. The presentation will highlight known solutions and explore the processes and research used to develop them as well as evaluating their impact in laboratory practices.

S-1 LA HEMATOLOGÍA EN PACIENTES PEDIATRICOS.

S-1.1. SÍNDROME ANÉMICO.

M. en C. Ma. Esther Argüelles Sánchez. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México, D. F.

Las manifestaciones clínicas de la anemia son conocidas como Síndrome Anémico y son consecuencia de la puesta en marcha de diversos mecanismos de adaptación frente al descenso de la oxigenación de los tejidos (hipoxia). En general, se considera anemia cuando disminuye la concentración de hemoglobina en sangre. La anemia no es un diagnóstico sino un signo de enfermedad. Al igual que la fiebre, significa que existe una enfermedad subyacente y se requiere hallar la causa. Tratar la anemia sin identificar su origen puede no solo ser ineficaz, sino conducir a problemas graves.

Para clasificar la anemia y determinar su causa, se deben hacer la historia clínica del paciente, el examen físico y los estudios de laboratorio.

Las pruebas obligadas de laboratorio incluyen, la biometría hemática (con recuento de hematíes, hemoglobina, hematocrito, índices eritrocitarios y ADE), cuenta de reticulocitos y examen morfológico de frotis de sangre periférica. Los índices eritrocitarios son de utilidad para determinar las características de los glóbulos rojos. Así el volumen corpuscular medio (VCM) se emplea para clasificar las células como normocíticas, microcíticas ó macrocíticas y la concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH) nos indica si la población celular general es normocrómica, hipocrómica ó hiperocrómica.

Las categorías generales de una clasificación morfológica incluyen: macrocítica-normocrómica, normocítica-normocrómica y microcítica-hipocrómica.

La clasificación fisiopatológica de una anemia informa sobre la capacidad de la médula ósea para adaptarse al descenso de la concentración de hemoglobina en sangre. En donde el recuento de reticulocitos constituye un criterio cinético que informa sobre la respuesta de la médula ósea a la anemia.

Se pueden esperar anemias como consecuencia de tres mecanismos fisiopatológicos: defecto de proliferación, defecto de madurez y defecto de supervivencia.

S-1 LA HEMATOLOGÍA EN PACIENTES PEDIATRICOS

S-1.2. LEUCEMIA AGUDA

Q.B.P. Beatriz Nieve García. Laboratorio de Hematología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. México, D. F.

La leucemia aguda (L.A.) es un grupo de enfermedades comprometidas con la transformación neoplásica de los progenitores hematopoyéticos, que por medio de estudios morfológicos, citoquímicos, inmunológicos y genético-moleculares confirman que la leucemia es un desorden biológicamente heterogéneo.

A este hospital acude la población infantil con sospecha de L.A. proveniente de los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos, Querétaro y la zona sur de la Ciudad de México para realizar el diagnóstico diferencial y clasificación del proceso leucémico.

El diagnóstico diferencial se realiza por medio de pruebas de escrutinio como la biometría hemática completa y cuenta de reticulocitos. Para definir diagnóstico, el médico especialista en hematología realiza el aspirado medular donde deben estar presentes más del 30% de células neoplásicas para proceder a realizar las pruebas histoquímicas: Sudán negro B; ácido peryódico de Schiff; fosfatasa ácida y esterasas, así como la clasificación inmunológica por medio de anticuerpos monoclonales (AcMo), los cuales definen el linaje y la maduración de la célula blástica.

En el laboratorio se manejan tres paneles de AcMo para el diagnóstico de la leucemia aguda:

- a) LLA: CD2; CD3; CD5; CD7; CD10; CD19; CD20; CD22
- b) LMA: CD13; CD14; CD15; CD33
- c) Leucemia megacarioblástica (LMA-7): CD41a; CD42a; CD61

Todos los paneles comparten los siguientes AcMo: CD45; CD34; CDHHLA-DR; CDMP0.

El pronóstico de la leucemia aguda dependerá de la edad, si hay leucocitosis y estado nutricional del paciente pediátrico, y sitio de mutación de la célula hematopoyética.

## S-1 LA HEMATOLOGÍA EN PACIENTES PEDIATRICOS

### S-1.3. SÍNDROME TROMBÓTICO

Dra. Ma. del Carmen Rodríguez Zepeda. Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. México, D. F.

A partir de 1990 se reconoce una mayor incidencia de las complicaciones tromboembólicas en pediatría, formándose grupos de estudio y estableciéndose diferencias importantes de esta patología entre el niño y el adulto. Las publicaciones de estos grupos han puesto de manifiesto que las trombosis en pediatría tienen sus propias características que influyen en el diagnóstico, evolución clínica y tratamiento.

En los centros hospitalarios de tercer nivel las trombosis se diagnostican cada vez más, probablemente está en relación con la complejidad y gravedad de la patología que se atiende y que requiere de procedimientos diagnóstico-terapéuticos agresivos, de la mayor supervivencia de niños con patología primaria que favorece riesgo de trombosis, se cuenta con estudios de imagen más sensibles y la sospecha acuciosa de los médicos a esta patología.

Las trombosis pueden ser hereditarias o adquiridas. En los niños, el 95% de las trombosis ocurren asociadas a enfermedades graves. Las manifestaciones clínicas son variables y dependerán del sitio en que ocurra la trombosis, de la edad y de la rapidez de instalación del evento.

El diagnóstico de certeza se lleva a cabo a través de imagenología; una vez establecido el diagnóstico, deberán realizarse estudios de coagulación basales e iniciar el tratamiento que variará, dependiendo del tiempo de instalación de la trombosis y, de su localización.

Después de 3 a 6 meses de tratamiento y dependiendo de edad, sitio de trombosis, si se presentaron o no causas asociadas al evento trombótico, se iniciarán estudios especiales de coagulación para determinar un estado trombofílico hereditario.

El pronóstico dependerá de la localización, rapidez en que se inicie el tratamiento, de las secuelas del evento y de su rehabilitación posterior.

## S-2 AFERESIS Y CRIOPRESERVACIÓN.

### S-2.2. FUNDAMENTOS DE CRIOPRESERVACIÓN

QFB Ma. Aurora Acosta Barreda, Instituto Nacional de Cancerología.

La célula tronco hematopoyética (CTH) también conocida como célula tallo o célula stem, da origen a todas las células del sistema hematopoyético; se encuentra en la médula ósea en una proporción de 1-3% y en sangre periférica de 0.01-0.1%, sus propiedades son:

1. Capacidad de reconstituir de manera integral la hematopoyesis.
2. Capacidad de autoperpetuación.

Existen tres tipos de trasplantes:

- a) Autólogo      b) Alogénico      c) Singénico

Las CTH se pueden obtener de 3 fuentes que son: médula ósea, sangre periférica (mediante el procedimiento de aferesis) y cordón umbilical.

La utilización de CTH de sangre periférica para restablecer las funciones de hematopoyesis, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia, tiene como requisito, la conservación de dichos precursores en condiciones óptimas que garanticen su almacenamiento durante el tiempo que sea necesario sin pérdida de sus propiedades, el método más idóneo para alcanzar este objetivo es la criopreservación.

La congelación de una suspensión de CTH, implica un cambio de fase de líquido a sólido, durante este proceso tienen lugar dos fenómenos que pueden ocasionar un daño celular irreversible: la deshidratación osmótica y la formación de hielo intracelular, por lo que se emplea el agente crioprotector dimetil sulfóxido que incorpora moléculas de agua y enlentece el crecimiento de cristales de hielo.

Uno de los períodos críticos de la criopreservación es la "fase de transición", periodo durante el cual el sistema pasa de fase líquida a sólida con liberación del calor de fusión, para evitar esto se utilizan aparatos de congelación programables como el *Cryomed* que emplea programas que incluyen un descenso profundo y sincronizado de la temperatura.

Es importante tomar medidas de seguridad para evitar la contaminación de las muestras, por ello se trabaja en campana de flujo laminar.

Para llevar a cabo la evaluación de la calidad de las CTH se debe obtener CMN  $X10^6$ /kg de peso del receptor, % de viabilidad empleando el colorante azul de tripano, cuantificación de las células CD34+ $X10^6$ /kg de peso del receptor empleando citometría de flujo, cultivo bacteriológico de la mezcla de las células con la solución crioprotectora para garantizar la esterilidad de la cosecha.

La cantidad de células para asegurar el injerto es de  $2-5X10^6$  de CD34+/kg de peso del receptor.

## S-3 DESARROLLO PANCREÁTICO Y DIABETES.

### S-3.1. PROGRAMACIÓN FETAL: INTERACCIÓN DE GENES Y FACTORES AMBIENTALES QUE DETERMINAN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD DURANTE LA VIDA.

Dra. Elena Zambrano González. Investigador Titular. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición SZ. zamgon@laneta.apc.org

Investigaciones científicas tanto en humanos como en animales de experimentación han demostrado que condiciones intrauterinas subóptimas influyen negativamente en el desarrollo de la función neuroendocrina. Situaciones adversas en períodos críticos del crecimiento prenatal definen permanentemente cambios en el metabolismo del organismo. Los principales agentes de la programación intrauterina son los factores de crecimiento, los nutrientes y las hormonas. El retraso en el crecimiento fetal, que en cierta forma refleja la malnutrición materna, aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónicas como consecuencia de la programación intrauterina. En específico, la desnutrición en etapas tempranas de la gestación incrementa la predisposición a obesidad, diabetes no dependiente de insulina y enfermedades cardiovasculares. La patología no es causada por defectos genéticos sino por la alteración de la expresión génica como consecuencia de la respuesta a los cambios ambientales durante el desarrollo fetal. Los estudios realizados con personas que sufrieron el "invierno hambriento holandés" durante la etapa fetal corroboran la hipótesis de la programación intrauterina, mostrando que los que fueron expuestos al estrés a muy tempranas etapas de la gestación no presentaron bajo peso al nacimiento, pero tuvieron mayor predisposición de obesidad cuando fueron adultos; en contraste, los desnutridos al final del embarazo, tuvieron un bajo peso al nacimiento y mayor incidencia de intolerancia a la glucosa pero menor riesgo de desarrollar obesidad. Las adaptaciones prenatales que alteran permanentemente el metabolismo del adulto para responder favorablemente a las condiciones subóptimas de estrés, desnutrición o alguna otra carencia, pueden ser contraproducentes si el ambiente postnatal es diferente al esperado.

## S-3 DESARROLLO PANCREÁTICO Y DIABETES.

### S-3.2. DESARROLLO Y FUNCIÓN PANCREÁTICA. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Dra. Ma. del Carmen Méndez Herrera. Profesor Titular, Departamento de Embriología Facultad de Medicina, UNAM. mendezmc@servidor.unam.mx

El páncreas es un órgano dual con funciones endocrinas y exocrinas; el tejido exocrino produce enzimas digestivas mientras que el tejido endocrino formado por células alfa, beta, delta y células PP producen glucagón, insulina, somatostatina y el péptido pancreático, respectivamente. En los vertebrados el desarrollo del páncreas inicia con la aparición de un primordio ventral y otro dorsal en el interior del duodeno, cuando éste rota lleva hacia atrás al páncreas ventral que se fusiona con el páncreas dorsal. La diferenciación de las yemas pancreáticas requiere de la instrucción del epitelio endodérmico; la yema pancreática dorsal es inducida desde el endoderma dorsal por señales provenientes de la notocorda que permiten la expresión de los factores de transcripción Pdx-1 y Hlxb-9 en las células progenitoras pancreáticas. La yema pancreática ventral expresa el factor de transcripción Ptfl. Con ese grupo de células y su interacción con el mesénquima circundante se forman los linajes celulares exocrino y endocrino del páncreas. Las células progenitoras pancreáticas que reciben el estímulo de la folistatina y del FGF desde el mesénquima del intestino anterior, mantienen activo el sistema Delta-Notch y forma a las células progenitoras exocrinas (expresan Hes-1) a partir de las cuales se diferencian las células pancreáticas exocrinas productoras de amilasa y carboxipeptidasa. El linaje endocrino recibe señales provenientes de la aorta dorsal, de tal manera que las células progenitoras endocrinas reprimen la señalización de Notch y expresan neurogenina 3 e Isl-1. Luego, la expresión diferencial de Pax 6 y Pax 4 origina dos precursores de células endocrinas, las primeras formarán células alfa y células PP y las segundas a las células beta y delta productoras de insulina y somatostatina. A finales del quinto mes en el feto humano la insulina y el glucagón están presentes en la circulación fetal.

### S-3 DESARROLLO PANCREÁTICO Y DIABETES.

S-3.3. GENES DE LA DIFERENCIACIÓN PANCREÁTICA IMPLICADOS EN LA DIABETES. EVALUACIÓN GENÉTICO-MOLECULAR DE POBLACIÓN MEXICANA.

Dra. Marta A. Menjívar Iraheta. Coordinadora de la Especialización en Bioquímica Clínica Facultad de Química, UNAM. [menjivar@servidor.unam.mx](mailto:menjivar@servidor.unam.mx)

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más común, afecta al 5% de la población adulta occidental, sin embargo, en México la prevalencia es de 13%, con aparición cada vez a edades más tempranas. La diabetes es caracterizada por hiperglucemia resultado de falla en la síntesis o en la acción de la insulina, pero el desarrollo de la enfermedad se ve potenciado por múltiples factores como estrés, obesidad, sedentarismo, así como por herencia mono y poligénica. La evaluación genético-molecular de distintas poblaciones ha mostrado que existen polimorfismos propios de cada etnia. Dentro de los genes que tienen asociación monogénica con la diabetes están los genes denominados MODY (*maturity onset diabetes of the young*) los cuales a excepción de la glucocinasa, son factores de transcripción. Por otro lado, el desarrollo del páncreas y en particular la célula  $\beta$  es regulado por una red coordinada de factores de transcripción como Ngn3, IPF1, BETA2/NeuroD1, Pax4, Pax6, Isll, Nkx2.2 y NKX6.6. En este contexto, se ha planteado la hipótesis de que los factores de transcripción encargados de la diferenciación pancreática podrían ser responsables de la formación de islotes menos funcionales y por tanto deficientes en la síntesis de insulina, lo cual en forma mono o poligénica, pudiera conducir a una diabetes de aparición temprana. A la fecha se han encontrado polimorfismos en los genes IPF1, Pax4, Isll y Nkx2.2 asociados a diabetes en población caucásica y japonesa. En México se han detectado mutaciones en BETA2/NeuroD1 e IPF1 en diabetes de aparición temprana y una duplicación de secuencia en el gen de Ngn3, que parece tener efecto protector de diabetes. Finalmente, es claro que la diabetes es una enfermedad compleja, pero los avances en la evaluación molecular en diferentes latitudes, permitirán entender mejor su patogenia y establecer mejores manejos terapéuticos.

### S-4 GENÉTICA DE LA DIABETES MELLITUS.

S-4.2. ESTADOS OXIDATIVOS DE LA DIABETES TIPO 2

M. en C. Margarita Díaz Flores. UIM en Bioquímica, Hospital de Especialidades. CMN Siglo XXI.

El estrés oxidativo es una característica distintiva de diversas entidades patológicas y resulta de un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno acoplada con una deficiencia de los sistemas antioxidantes. En condiciones de hiperglucemia, la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno es producto de diversos procesos entre ellos: la cadena respiratoria mitocondrial, la autoxidación de la glucosa, reacciones oxidativas que acompañan la glicación de biomoléculas y activación de la vía de los polioles. Todos en conjunto exacerbar la producción de especies reactivas de oxígeno. Además, el engranaje entre la vía de los polioles y la glucólisis propician la acumulación de metabolitos como las triosas fosfato, las cuales generan  $\alpha$ -oxoaldehídos reactivos con capacidad de unirse a proteínas y generar estrés oxidativo. De esta manera, los cambios metabólicos y el estrés oxidativo inducidos por la hiperglucemia activan ciertas cascadas de señalización mediadas por la proteína cinasa C o el factor de transcripción NF $\kappa$ B alterando la expresión genética. Finalmente el aumento en el estrés oxidativo y expresión anormal de genes conducen al daño tisular, lo que favorece el desarrollo y las complicaciones de la diabetes.

### S-4 GENÉTICA DE LA DIABETES MELLITUS.

S-4.1. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES TIPO 2: ASPECTOS BIOQUÍMICOS.

Dr. Miguel Cruz López, Unidad de Bioquímica. Hospital de Especialidades, Centro Médico Siglo XXI, IMSS.

La Secretaría de Salud aplica la "NOM-015-SSA2-1994, para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes" y los lineamientos que deben seguir las Instituciones Nacionales de Salud, para el diagnóstico de diabetes mellitus. En correspondencia con esta normatividad, en el IMSS se aplica la "NORMA 2200-50-002-A001 IMSS 2000", conocida como "Manual de Procedimientos para la Atención Integral al Derechohabiente con Factores de Riesgo Asociados a Diabetes Mellitus o con Diabetes Mellitus" y contiene los lineamientos aplicados en el IMSS, para la prevención, el diagnóstico, el control y el tratamiento adecuado de diabetes. Los lineamientos para la detección de diabetes tipo 2 se aplican de manera general a personas con una edad promedio de 25 años. La finalidad de la detección temprana es poder controlar adecuadamente las complicaciones a largo plazo. El escrutinio de diabetes debe realizarse de acuerdo al nivel de riesgo de cada individuo, especialmente en aquéllos con antecedentes heredo-familiares de diabetes. La valoración oportuna de glucosa plasmática en ayunas (por lo menos cada año), permitirá detectar aquellos individuos con intolerancia a la glucosa. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda una vigilancia estrecha en población de alto riesgo para desarrollar diabetes. Se recomiendan las pruebas de escrutinio para detectar a individuos con intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 cuando: 1) la enfermedad represente un problema importante de salud que ponga en riesgo a la población; 2) por antecedentes confirmados que la población padece la enfermedad; 3) la población presente las características clínicas y bioquímicas que sugieren las etapas previas a la aparición de la enfermedad; 4) la utilización de las pruebas bioquímicas adecuadas para definir las alteraciones metabólicas existentes y 5) los estudios que permitan la aplicación de medidas inmediatas retardar las complicaciones (cambio de estilo de vida y tratamiento farmacológico). El estado metabólico del paciente diabético puede estimarse mediante parámetros bioquímicos, que muestran si existen complicaciones derivadas de los niveles elevados de glucosa y de las alteraciones del metabolismo de los lípidos.

### S-4 GENÉTICA DE LA DIABETES MELLITUS.

S-4.3. MECANISMOS INTRACELULARES DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Dra. Rebeca García Macedo. U. I. M. en Bioquímica. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06720, México, D. F.

La resistencia a insulina (RI), considerada como la acción alterada de la insulina, está ligada a la diabetes tipo 2 (DT2), obesidad, hipertensión, dislipidemia y al síndrome de ovario poliquístico, entre otros. Aunque existen algunas causas genéticas de la resistencia a insulina, la más común es el exceso de alimentos, condición denominada toxicidad por nutrientes. La abundancia de glucosa o de grasa, o ambos, en la dieta, puede provocar RI en el músculo, tejido graso y en el hígado. Las alteraciones metabólicas en esta condición llevan a disminuir el transporte y el metabolismo de la glucosa en los adipocitos y músculo esquelético y a incrementar la síntesis de *novo* de glucosa en hígado. A su vez el exceso de grasa favorece, por un lado, aumento en la producción de TNF $\alpha$  y resistina, disminuyendo la acción de la hormona y por otro lado, disminución en la producción de compuestos como adiponectina, que estimulan su sensibilidad.

A nivel celular la insulina regula el transporte de glucosa por activación de fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3-K) dependiente del sustrato del receptor a insulina 1 (IRS-1), el producto de la enzima, el PI-3,4,5-trifosfato (PIP3), a su vez, activa a la proteína cinasa C atípica (PKCa) y a la proteína cinasa B (PKB/Akt). Estas dos enzimas se requieren para la incorporación de glucosa mediada por su transportador GLUT-4. En la RI existe una alteración en la asociación entre IRS-1 y PI3-K, debida en parte a la fosforilación de IRS1 en residuos de Ser/Tre, en lugar de Tir; además la respuesta de PKCa en presencia de su activador PIP3, está disminuida. Dos agentes sensibilizadores de insulina como tiazolidinedionas y metformina, mejoran la activación de PKCa, vía la proteína cinasa estimulada por AMPc, estos medicamentos son ampliamente utilizados para mejorar la RI.

S-5 AACC UPDATE ON PEDIATRIC REFERENCE RANGES.

S-5.2. PEDIATRIC REFERENCE RANGES: INITITATIVE 2005.  
Patricia M. Jones, PhD, University of Texas Southwestern Medical Center  
Children's Medical Center of Dallas.

The use of appropriate, age-related pediatric reference intervals is vitally important for the proper interpretation of laboratory results from these small patients. Establishing or obtaining appropriate ranges is problematic for pediatric institutions and nearly impossible for predominately adult institutions that see only occasional pediatric patients. Thus applying adequate pediatric ranges continues to be a problem facing most institutions at some point in time. There is a definite need for accessible pediatric reference intervals.

Recently this issue arose again on the web-based list-serve for the Pediatric and Maternal-Fetal (PMF) Division of the AACC. In response the PMF Division held an informational and organizational meeting at the 2005 IFCC/AACC Joint Meeting in Orlando last July. The purpose of this meeting was to get together those people interested in various aspects of pediatric reference ranges, and to organize an initiative to define goals and address the perpetual problem of suitable and accessible pediatric reference intervals.

The basic issues that this meeting addressed and possible goals for the future included: 1) to attempt to define and then provide a set of pediatric reference intervals for the common analytes that would be available on-line and would be applicable across testing platforms, 2) to look at the existing pediatric reference ranges currently used by pediatric institutions and their possible utility by a broader audience, 3) to provide a forum for groups who are currently working on various pediatric range studies in order to prevent a duplication of effort.

Thirty interested individuals attended the organizational meeting and began working on various aspect of the initiative. Work is ongoing to define common analytes, collect information on current studies and construct computer programs to help collect and analyze data.

S-6 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.

S-6.1. EL PAPEL DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA EN LA DETECCIÓN DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.

QFB Ma. del Rosario Vázquez Larios. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Los agentes antimicrobianos son los fármacos que se prescriben con más frecuencia en todo el mundo. Si se utilizan de forma apropiada, los antibióticos representan una opción terapéutica importante que permite tratar infecciones bacterianas. Sin embargo, el uso indiscriminado de estos fármacos durante los últimos 30 años ha puesto en peligro la eficacia de los mismos; siendo la causa la continua aparición de cepas de bacterias resistentes. Esta resistencia se está convirtiendo en un problema cada vez más importante de salud pública y que en el albor del siglo XXI los médicos se encuentran ya, desafortunadamente, en la antesala de la llamada era post-antibiotíca.

Actualmente el estudio de la resistencia antimicrobiana que comprende detección, manejo y control es una de las funciones de mayor impacto de los laboratorios de microbiología clínica, y para ello se debe contar con metodología convencional y molecular con la finalidad de evidenciar tanto la resistencia intrínseca como la adquirida. En México, la mayor parte de los laboratorios utilizan las pruebas convencionales como difusión y dilución en agar, microdilución y técnicas rápidas de detección; sin embargo, es necesario contar con métodos genéticos que confirmen esta resistencia y la presencia de brotes epidémicos.

Asimismo, es importante que los laboratorios cuenten con un programa de epidemiología que analice los datos y que genere información sobre los perfiles de resistencia para reconocer cambios importantes y tendencias en la resistencia de antibióticos a nivel local, regional y mundial, para poder realizar un mejor control de este fenómeno y orientar a la elaboración de esquemas de tratamiento más eficaces.

Considerando estos aspectos, la vigilancia de la resistencia es necesaria, pero es fundamental asegurar la calidad de los resultados del laboratorio, siendo indispensable la estandarización de los procedimientos mediante las normas de *Clinical and Laboratory Standards Institute*.

S-7 PARASITOLOGÍA.

S-7.1. IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO.

Dr. Alejandro Cruz-Reyes, Instituto de Biología, UNAM.  
acr@biologia.unam.mx

Durante los últimos años, el diagnóstico parasitológico ha necesitado de cambios y adecuaciones en sus técnicas, algunos relacionados con parásitos nuevos (conocidos como emergentes), se ha requerido de modificaciones en procedimientos para cumplir con nuevas leyes regulatorias y aplicación de técnicas moleculares.

Siempre se ha resaltado la importancia que el clínico y el químico comprendan a fondo el ciclo biológico de los parásitos, principalmente los más comunes y ahora los emergentes, la morfología de los agentes etiológicos y las situaciones epidemiológicas en las que se presentan las parasitosis. En ocasiones, para los médicos es difícil estar al día sobre los avances de las técnicas de laboratorio, por lo que es importante que mantengan comunicación con los químicos. Ambas partes deben estar atentas a la importancia que tienen las condiciones y fenómenos epidemiológicos que propician las infecciones parasitarias, las cuales se rigen por patrones biológicos, ambientales y sociales bien definidos.

Por un diagnóstico erróneo, se pueden en un momento dado producir brotes, que posteriormente podrían ocasionar epidemias, sin embargo, un diagnóstico correcto y a tiempo no siempre es suficiente para controlar una enfermedad parasitaria, si no se atiende y notifica a tiempo.

Los registros que se encuentran en los archivos clínicos y de laboratorio contienen información valiosa que pueden apoyar la vigilancia epidemiológica de las enfermedades parasitarias en el país. Los parásitos al infectar a individuos, por extensión infectan a comunidades. La convivencia con mascotas, los cambios en costumbres alimentarias y las migraciones de zonas rurales a centros urbanos contribuyen al incremento de la incidencia y prevalencia de parasitosis. El clínico y el químico deben estar alerta de estos fenómenos sociales y epidemiológicos.

S-7 PARASITOLOGÍA.

S-7.2. MITOS Y REALIDADES DEL DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

QFB Laura Gricelda Martínez Méndez, Laboratorio de Parasitología Diagnóstica, Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

En la actualidad las enfermedades infecciosas y particularmente las causadas por parásitos siguen representando un problema de salud pública en México y el resto del mundo. El avance en el desarrollo de métodos diagnósticos ha florecido en el campo de la Microbiología. Sin embargo, en el caso de la Parasitología aún se siguen utilizando con buenos resultados las técnicas parasitológicas tradicionales y las modificaciones que de éstas van apareciendo. En este sentido, a lo largo de los años se ha tejido una serie de mitos alrededor de la sensibilidad y especificidad de las técnicas parasitológicas.

La errónea idea de restarle importancia a esta especialidad dentro del laboratorio clínico, principalmente porque se analiza materia fecal, ha dado como resultado que en ocasiones se encomienda esta tarea al personal con menor experiencia y sin capacitación previa. Las consecuencias no se han dejado esperar como es el sub o sobrediagnóstico por falta de habilidad en la aplicación de las técnicas correspondientes y en el uso del microscopio.

Actualmente existen diversos criterios para establecer el número de muestras a examinar, la selección del método adecuado, el empleo de técnicas confirmatorias y/o alternativas. El reconocimiento de la importancia del diagnóstico etiológico de las parasitosis es necesario para el tratamiento adecuado y oportuno del paciente.

El dominio de las técnicas y la actualización constante del personal de laboratorio, permitirá erradicar deficiencias que se presentan en el diagnóstico de parásitos de cualquier muestra biológica. Se pretende establecer entonces, una verdadera conciencia de actualización técnica y colaboración con los clínicos, por el beneficio de los pacientes y de las personas con quien conviven.

## S-7 PARASITOLOGÍA.

### S-7.3. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES PARASITARIAS.

Dr. Javier Baquera Heredia. The American British-Cowdry Medical Center, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, México, D.F. jbaquera@abchospital.com

Una cosa es la necesidad de establecer la naturaleza de un parásito cuando se tiene éste completo en una caja de Petri, susceptible de ser aclarado, transluminado y orientado para su correcta clasificación, trabajo del que habitualmente se encarga un parasitólogo, y otra situación muy diferente es que el Patólogo encuentre en una preparación histológica uno o múltiples cortes oblicuos a niveles no precisables, en la longitud de una estructura poco habitual que podría o no corresponder a un parásito, embebidos en una respuesta tisular que habitualmente resulta deletérea para las estructuras que se quieren analizar, en el sitio donde uno espera encontrar un tumor. En la resolución de este problema entran en juego el reconocimiento de las características de la respuesta tisular, y el conocimiento de la microanatomía comparada de los parásitos y otros organismos. En este último rubro es de particular importancia tener experiencia con la morfología de diversas estructuras que semejan parásitos, particularmente fragmentos de vegetales. En la presentación revisaremos algunas de las respuestas del tejido asociadas a la presencia de parásitos (granulomas, eosinofilia, abscesos, vasculitis), los rasgos fundamentales de la microanatomía de los parásitos que pueden ser observadas en cortes histopatológicos y el diagnóstico diferencial con pseudoparásitos, en el contexto de las biopsias y piezas quirúrgicas que se manejan en un laboratorio de asistencia.

## S-8.1. CONTINUACIÓN.

internos femeninos y la virilización de los genitales internos y externos; en cambio, en los productos 46,XX, la ausencia de estos productos gonadales conduce a la diferenciación femenina pasiva de los genitales externos e internos. En los últimos años se han reconocido además un número importante de genes indispensables para el desarrollo de la gónada bipotencial y para la adecuada formación de uno u otro tipo gonadal. En conjunto, los datos disponibles indican que la determinación y diferenciación sexual en el humano son procesos en los que intervienen numerosos factores genéticos con regulación específica no solo a nivel de estípites celulares sino también en el tiempo del desarrollo embrionario en que esos genes deben ser expresados.

## S-8 DIFERENCIACIÓN SEXUAL: GENÉTICA Y DIAGNÓSTICO.

### S-8.1. DETERMINACIÓN Y DIFERENCIACIÓN SEXUAL.

Dr. Juan Carlos Zenteno Ruiz, Jefe del Dpto. de Genética del Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana", México, D.F.

La diferenciación sexual en el humano es un proceso complejo finamente regulado por un número aún no determinado de señales genéticas que actúan de manera coordinada para promover el desarrollo masculino o femenino. A diferencia de lo que ocurre en otras especies como peces o aves, los factores ambientales no influyen en la determinación sexual humana y por esta razón las anomalías de este proceso en nuestra especie son resultado de alteraciones moleculares específicas cuya identificación ha permitido establecer un modelo genético jerárquico de desarrollo sexual. Un aspecto de gran importancia es que las mutaciones que afectan a estos genes no son letales y originan individuos con estados intersexuales o con infertilidad, lo que permite estudiar los efectos fenotípicos resultantes de mutaciones específicas. En el humano, el proceso de desarrollo sexual se lleva a cabo en tres etapas sucesivas: etapa cromosómica o genética, etapa gonadal y etapa fenotípica. El sexo genético se establece al momento de la fertilización cuando un ovocito, que siempre aporta un cromosoma X, es fertilizado por un espermatozoide que puede aportar un cromosoma X, formando un cigoto 46,XX, o es fertilizado por un espermatozoide que aporta un cromosoma Y, lo que originará un cigoto 46,XY. El sexo gonadal depende directamente del complemento cromosómico: los embriones XX desarrollarán ovarios, mientras que los embriones XY desarrollarán testículos. El inicio de la diferenciación testicular se produce en la semana 8 de gestación y está controlado por un gen localizado en el cromosoma Y denominado *SRY* (Región determinante Sexual en el cromosoma Y). *SRY* codifica una proteína que tiene una función de factor de transcripción y que regula la expresión de genes específicos en la vía de desarrollo testicular. Clásicamente, la diferenciación de la gónada femenina se ha considerado un evento pasivo, ya que la ausencia del gen *SRY* en productos 46,XX inducirá a la gónada bipotencial a transformarse en ovario durante la semana 12 de desarrollo intrauterino. El desarrollo del sexo fenotípico dependerá del tipo gonadal presente: en productos 46,XY las secreciones del testículo fetal como la hormona anti-mulleriana y la testosterona y su metabolito 5-alfa-dihidrotestosterona permiten la involución de los primordios de los genitales

## S-8 DIFERENCIACIÓN SEXUAL: GENÉTICA Y DIAGNÓSTICO.

### S-8.2. TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL. GENÉTICA MOLECULAR

Dra. Patricia Canto Cetina. Jefe de la Unidad de Investigación de Biología del Desarrollo Centro Médico Siglo XXI, IMSS. ipcanto@yahoo.com.mx

La diferenciación sexual constituye un paradigma de la embriogénesis debido a que mutaciones en los genes participantes en este proceso no son letales y pueden sólo manifestarse como alteraciones en el fenotipo sexual. Por ello, el estudio molecular de pacientes con anomalías sexuales, es crucial en la identificación de genes implicados en la diferenciación sexual.

Las alteraciones en cualquier estadio de la diferenciación sexual durante la embriogénesis conducen a la presencia de malformaciones en el desarrollo sexual. Dentro de las alteraciones en el sexo gonadal se encuentran las disgenesias gonadales (DG). Las DG abarcan a un grupo heterogéneo el cual presenta diversas anormalidades cromosómicas, gonadales y fenotípicas. Para su estudio, estas entidades patológicas han sido divididas en dos grandes grupos, la DG completa o parcial 46,XY y la disgenesia gonadal mixta. Se ha descrito en la literatura, mutaciones en el gen *SRY* o en el gen *DHH*, las cuales probablemente dieron lugar a estas patologías; sin embargo, en la actualidad no se conocen los mecanismos precisos que condicionan las alteraciones patológicas de las entidades antes descritas.

El pseudohermafroditismo masculino (PHM), se caracteriza por falta de concordancia entre el sexo cromosómico y el sexo gonadal de un individuo con el fenotipo de los genitales externos. Un sujeto con PHM posee complemento cromosómico 46,XY y testículos con un fenotipo femenino o ambiguo. La deficiencia primaria de 5alfa-reductasa origina una forma específica de PHM que es secundaria a mutaciones situadas a lo largo de los 5 exones que conforman el gen que codifica para la enzima 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2. En esta entidad, el diagnóstico molecular es 100% sensible y específico por lo que esta patología constituye una de las alteraciones de la diferenciación sexual que ya pueden ser diagnosticadas en todos los casos mediante estudios de Biología Molecular.

- S-8 DIFERENCIACIÓN SEXUAL: GENÉTICA Y DIAGNÓSTICO.
- S-8.3. PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO DE ALTERACIONES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL. MÉTODOS PARA DETERMINACIONES HORMONALES

**M. en C. Ma. Guadalupe Ortiz López. Jefe del Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México.**

La diferenciación sexual requiere de una serie de eventos en cuya determinación y regulación intervienen factores genéticos y hormonales. Clásicamente se distinguen los sexos genético, gonadal y genital los que dan por resultado un producto sexualmente definido al momento del nacimiento. El diagnóstico de enfermedades de la diferenciación sexual deberá realizarse con todos los estudios necesarios tanto de gabinete como de laboratorio clínico que incluyen: la historia clínica completa, ultrasonido (para evaluación de útero o restos Mullerianos), laparoscopia, cariotipo, cuantificación de electrolitos (útil para pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita), mediciones hormonales que incluyen progesterona, testosterona, androstendiona, DHEA, LH, FSH y cortisol, y en algunos casos pruebas dinámicas con LHRH y hCG.

Las cuantificaciones hormonales han tenido avances muy importantes desde que Yalow y Berson describieron el RIA en 1959, dando inicio a la primera generación de análisis hormonales, pasando por los métodos enzimáticos de segunda generación como el ELISA, hasta llegar a las técnicas actualmente más utilizadas como son los inmunoanálisis de tercera generación como el QIA y el DELFIA, los cuales se caracterizan por sensibilidad y especificidad elevada, en el que los marcadores radiactivos han sido reemplazados por marcadores no isotópicos que han permitido la automatización del inmunoanálisis.

Por otro lado, recientemente el laboratorio clínico ha ampliado su participación en el diagnóstico de las alteraciones de la diferenciación sexual, esto a partir del proyecto genoma humano y el reconocimiento de mutaciones en genes que conducen a alteraciones en la diferenciación sexual. Así, mediante técnicas moleculares como PCR, SSCP, secuenciación y RFLP entre otras, se evalúan SNPs o mutaciones de genes específicos responsables del fenotipo en cuestión.

El papel del laboratorio clínico en el diagnóstico de la diferenciación sexual es fundamental para un diagnóstico específico y un manejo terapéutico certero y oportuno que permita además el consejo genético a la familia afectada.

- S-9 ENVEJECIMIENTO ENDOCRINO Y SU REPERCUSIÓN EN LA INMUNOSENECENCIA.
- S-9.3. INMUNUSENECENCIA, SUS CARACTERÍSTICAS Y RELACIÓN A LOS CAMBIOS ENDOCRINOS DEL ENVEJECIMIENTO.

**M en C Renata Patricia Saucedo García. Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.**

El envejecimiento se ha relacionado con una disminución de algunas funciones biológicas, entre ellas las del sistema inmune. La inmunosenescencia se caracteriza por la disminución en las funciones de los linfocitos T que puede relacionarse con defectos en la señalización intracelular o con un estado proinflamatorio.

Durante el envejecimiento hay un incremento progresivo de una inflamación crónica subclínica. Este fenómeno es provocado por una carga antigénica y estrés continuos a través del tiempo que promueven la activación de los macrófagos. Se ha sugerido que la persistencia del estímulo inflamatorio puede ser un agente causal o contribuyente en enfermedades relacionadas a la edad como Alzheimer, cáncer, aterosclerosis, diabetes, osteoporosis, debilidad y fragilidad extrema.

Así mismo, con la edad hay un incremento de tejido adiposo principalmente de tipo visceral. Esta acumulación de tejido adiposo contribuye a un incremento en la inflamación sistémica, ya que se ha descubierto que los adipocitos además de ser el almacén energético del organismo, son una fuente importante de citocinas proinflamatorias.

Aunado a esto, la dieta rica en carbohidratos y grasas saturadas junto con el poco o nulo ejercicio contribuyen al proceso inflamatorio.

Los estrógenos son un factor principal que influye sobre las respuestas inmunitarias. En la menopausia, se ha sugerido que la disminución de la función ovárica se asocia con un incremento de citocinas proinflamatorias. Este incremento se ha relacionado con la pérdida de masa ósea y con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Una de las citocinas involucradas en el proceso inflamatorio es la interleucina-6. Esta citocina incrementa con la edad y al asociarse a enfermedades del envejecimiento es considerada un predictor de la morbilidad y mortalidad de la vejez.

La inmunosenescencia se acompaña de una disminución de la hormona suprarrenal dehidroepiandrosterona. En los últimos años se ha observado que la administración de esta hormona estimula al sistema inmune.

- S-10 ALERGOLOGÍA: UN PUNTO DE VISTA ACTUALIZADO.

- S-10.1. AEROALERGENOS EN MÉXICO: DISTRIBUCIÓN, INMUNOQUÍMICA Y EL IMPACTO ACTUAL EN LA REACTIVIDAD ANTIGÉNICA CRUZADA CON TROFOALERGENOS

**QFB Misael González Ibarra, Jefe del Laboratorio de Inmunoalergología y Micología Médica. División de Investigación y Enseñanza. Hospital Juárez de México. O.D., México, D. F.**

Los aeroalergenos son cosmopolitas y obvios. Se trata de partículas anemofílicas de entre 20 y 80  $\mu\text{m}$  de tamaño, con carácter antigenico. Se consideran el factor desencadenante e induktor de enfermedades alérgicas respiratorias como rinitis, rininositis y asma en personas con predisposición genética: Atopia. Estas enfermedades se presentan en un 20-33% de la población mundial. Se han registrado más de 5,500 aeroalergenos de origen vegetal, animal y fúngico. Un alegograma indica el número de moléculas proteicas o glicoproteicas alérgicas presentes en micropartículas que estimulan la producción de IgE-alergeno específica. El alergeno mayor genera entre 60-70%, los intermedios entre 15-35% y los menores de 7-18% de IgE-específica. Se les agrupa en perennes (presentes todo el año) o estacionales (en ciertas épocas del año). 1. Origen vegetal: destacan los polenes producidos por: A) Pastos perennes: *Cynodon dactylon* (pata de gallo), *Lolium perenne* (pasto inglés), *Phleum pratense* (cola de zorro), *Sorghum halepense* (sorgo), *Holcus lanatus* (zacate tereso), *Agrostis alba* (zacatillo), *Avena fatua* (avena) *Zea mays* (maíz) *Festuca amplissima* (zacate criollo). B) Malezas (malas hierbas estacionales): *Ambrosia artemisiifolia* (ambrosia), *Amaranthus palmeri* (queelite), *Cosmos bipinnatus* (mirasol), *Helianthus annuus* (girasol), *Rumex crispus* (lengua de vaca), *Salsola kali* (rodadora), principalmente. C) Arboles estacionales: *Alnus sinuata* (airel), *Betula verrucosa* (abedul), *Fraxinus udhei* (fresno), *Juniperus ashei* (cedro), *Ligustrum lucidum* (trueno), *Liquidambar styraciflua* (suechiate), *Olea europaea* (olivo), *Populus alba* (álamo), *Prosopis juniflora* (mesquite), *Quercus vellutina* (encino), *Q. Alba* (roble), *Schinus molle* (pirul), *Casuarina equisetifolia* (pino australiano), principalmente. El polen es liberado entre 5 y 7 de la mañana.

2. Origen animal: excretas de ácaros de polvo de casa: *Dermatophagoides pteronyssinus*, ácaros de granos almacenados: *D. farinage*, *Lepidoglyphus destructor*, *Euroglyphus maynei*, *Tirophagus putreus*, *acarus siro*, *Blomia tropicalis*. Cuerpo completo de cucarachas: *Periplaneta americana*, *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*. Saliva y pelos de gato, caspas y pelos de perro, caballo, ganado bovino, chivo, conejo, orinas de ratas.

- S-10.1. CONTINUACIÓN.

*3. Origen fúngico: Alternaria alternata*, *Cladosporium cladosporoides*, *Penicillium notatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium moniliforme*, *Epicoccum nigrum*, *Mucor mucero*, *Rhizopus nigricans*, *Candida albicans*, *Porbiculare*, *Psylobo cubensis*, *Pleurotus ostreatus*, *Puccinia graminis*, *Tilletia controversa*. Son perennes. La concentración de conídios, esporas y micelio se incrementa cuando la humedad relativa es mayor al 65%. Estos alergenos son los que con mayor frecuencia se encuentran sensibilizando a la población mexicana. De un 60% se conoce sus alergenos mayores, el problema es que se ha encontrado fuerte reactividad alérgica cruzada con epitopes presentes en glicoproteínas de frutos como manzana, durazno, pera capulin, melón, sandía, aguacate, plátano. Ejemplo: Paciente asmático alérgico al abedul ingles manzana, se exacerba el cuadro asmático y aparecen microulceraciones en cavidad oral (síndrome de alergia oral o SAO). Por ello se tiene que exigir el conocer cada alergeno para asegurar un buen diagnóstico y tratamiento, así como evitar la ingesta de alergenos de reacción cruzada.

S-10 ALERGOLOGÍA: UN PUNTO DE VISTA ACTUALIZADO.

S-10.2. DIAGNÓSTICO INMUNOALERGOLÓGICO IN VIVO E IN VITRO ACTUALIZADO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS RESPIRATORIAS Y CUTÁNEAS

QFB Karina E. López Valladares, Química adscrita al Laboratorio de Inmuunoalergología y Micología Médica, División de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México, O.D. México, D.F.

Las pruebas inmunoalergológicas forman parte de un proceso de valoración y seguimiento de pacientes con enfermedades alérgicas para determinar la ausencia o presencia de anticuerpos de la clase IgE-específicos en contra de alergenos inhalables comunes (proteínas/glicoproteínas de polenes, ácaros, detritus de cucarachas, salivas y pelos de animales, conídios y micelios de hongos micro y macroscópicos), así como de origen alimenticio. Estas pruebas pueden realizarse tanto *in vivo* como *in vitro*.

Los estudios *in vivo* llevan a cabo mediante pruebas cutáneas de tipo inmediato (mechanismo de hipersensibilidad tipo I según Gell y Coombs), que determinan semicuantitativamente el grado de sensibilización individual a diversos alergenos y se efectúan directamente en pacientes con sospecha de enfermedad alérgica, manifestándose por la aparición de edema y eritema, 15 a 20 minutos después de la aplicación del alergeno (extracto alergénico) involucrado. Éstas se pueden subdividir en: epicutáneas; escarificación (Scratch) y punción (Prick) e intradérmicas; según la cantidad, profundidad y técnica empleada para introducir el extracto alergénico en la piel (espalda o antebrazo). Sin embargo, no pueden ser aplicadas en pacientes altamente sensibles, con lesiones en la piel o dermatitis; además de existir un alto riesgo de choque anafiláctico. Por lo que se recurre a la determinación de IgE-alergeno específica en circulación.

Los estudios *in vitro* se realizan para cuantificar la IgE alergeno específica presente en el suero del paciente mediante inmunoensayos que se han modificado a través de los años debido a la baja concentración de esta inmunoglobulina, pasando desde el RAST, ELISA hasta la quimiluminiscencia. Esta última es una variante del ensayo inmunosorbente ligado a enzima (ELISA) el cual utiliza una anti-IgE marcada con un complejo enzima luminol formando un producto medible que permite detectar la reacción antigeno-anticuerpo indirectamente y clasificar por clase I, II, III y IV (baja, moderada, alta y muy alta) la cantidad de IgE alergeno específica presente. Esta técnica es independiente de la farmacoterapia.

Con los resultados obtenidos por cualquiera de los dos métodos, el médico inmuunoalergólogo decidirá si el paciente es candidato a inmunoterapia específica o no.

Asimismo con ambos métodos se lleva a cabo el seguimiento o final de la inmunoterapia y se realiza para la estandarización de extractos alergénicos.

S-10.3. CONTINUACIÓN.

Los eosinófilos representan una clase especial de granulocitos: son reclutados en las reacciones inflamatorias por quimioquinas y por la IL-4, y son activadas por las IL-5, los eosinófilos son las células efectoras de las reacciones iniciadas por la IgE intervienen en la lesión tisular en las reacciones alérgicas. Tras la unión del antígeno a la IgE en la superficie de los mastocitos o los basófilos, los receptores FC<sub>ε</sub> de gran afinidad se entrecruzan y activan segundos mensajeros de los gránulos y a una nueva síntesis de mediadores: aminas biogénas como la histamina, mediadores lípidicos como P6D, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, PAF y citoquinas como el TNF, la IL<sub>1</sub>, IL<sub>3</sub>. Las aminas biogénas y los mediadores lípidicos producen las reacciones rápidas de la hipersensibilidad inmediata, como la extravasación, la vasodilatación y la broncoconstricción, las citoquinas son las responsables del mediar la respuesta de fase tardía. Diferentes órganos muestran distintas formas de hipersensibilidad inmediata en las que están implicadas diferentes mediadores y tipo de células diana. Cualquier alergeno puede causar una reacción sistémica denominado shock anafiláctico. El asma es una manifestación de hipersensibilidad inmediata y reacciones de fase tardía en el pulmón. La rinitis alérgica ( fiebre de heno) es la enfermedad alérgica más frecuente de vías respiratorias altas.

S-10 ALERGOLOGÍA: UN PUNTO DE VISTA ACTUALIZADO.

S-10.3 HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA (TIPO I). MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE DAÑO TISULAR

QFB Benjamín Maldonado del Moral, Profesor Titular, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero.

El proceso conocido como respuesta inmediata, alergia atópica o simplemente atopia, es una reacción inmunitaria iniciada por la unión de antígeno a mastocitos o basófilos unidos previamente a la IgE, la cual induce la liberación de mediadores inflamatorios. Dentro de las moléculas de adhesión que intervienen en la inflamación selectinas e integrinas: selectina-L, selectina-E, selectina-P. Integrinas: LFA-1, MAC-1, GP150/95, VLA-4.

La hipersensibilidad inmediata se caracteriza por una rápida salida de plasma de los vasos, se produce vasodilatación, broncoconstricción y más tarde inflamación. Los infiltrados inflamatorios en esta reacción de fase tardía son ricos en eosinófilos, basófilos y células TH<sub>2</sub>. En casos extremos de hipersensibilidad inmediata conocido como anafilaxia, puede ser severa y producirse la muerte por asfixia y colapso circulatorio.

Las quimiocinas participan en los procesos inflamatorios generados por la alergia, el infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos y basófilos es característico de las reacciones alérgicas así como de infecciones parasitarias.

Las quimiocinas están implicadas en este proceso, a través del control de la migración de diferentes poblaciones de linfocitos. Se han identificado un conjunto de quimiocinas: MIP-Lá (CCL3), RANTES (CCL5), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13) inducen reclutamiento de eosinófilos través de receptores CCR3 alternativamente expresado en estas células, por otra parte las células epiteliales pueden proporcionar las siguientes quimiocinas: CCL5, CCL13 y la eotoxina CCL11, que son quimioatractantes para eosinófilos a un potente factor relacionado con la de granulación.

Se observa que los individuos que tienden a padecer reacciones de hipersensibilidad inmediata se denomina atópica y frecuentemente tiene más IgE en la sangre y más receptores de Fc para la IgE por mastocitos de la mucosa y los del tejido conjuntivo, pueden producir mediadores diferentes, los basófilos son un tipo de granulocito circulante que expresa receptores Fc<sub>ε</sub> de gran afinidad y que contiene gránulos con un contenido similar al de los gránulos de los mastocitos.

S-11 FARMACOECONOMÍA

S-11.1 FARMACOECONOMÍA

Dr. Jaime Kravsov Jinich,<sup>1</sup> Dra. Marina Altgracia Martínez,<sup>1</sup> M en C Edilberto Pérez Montoya.<sup>2</sup> <sup>1</sup>Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco; <sup>2</sup>Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. México, D.F.

La determinación de la efectividad de un medicamento debe hacerse en un ensayo clínico controlado. Estos ensayos son, generalmente, diseñados y financiados por un laboratorio farmacéutico, realizados por una institución de investigación especializada, con la participación de profesionistas de la salud y pacientes voluntarios, y supervisados por la Secretaría de Salud federal. El ensayo clínico controlado aleatorizado es la piedra angular de la industria farmacéutica y es uno de los requisitos para obtener el registro sanitario y su comercialización. Sin embargo, el ensayo controlado aleatorizado no responde a las preguntas sobre los efectos del medicamento sobre la salud de la población una vez comercializado, ni las consecuencias financieras de su uso para el sistema de atención a la salud. Dos discursos responden a esas preguntas: la investigación de resultados en salud y la farmacoeconomía. La farmacoeconomía, el tema de esta mesa redonda, es un punto de convergencia de ideas y métodos de una gran variedad de disciplinas — epidemiología clínica, economía, análisis de decisiones, psicometría, estadística y otras. Por ende, lo que puede parecer una sencilla explicación descansa en un complejo conjunto de ideas, algunas de las cuales pueden ser práctica común en una disciplina, pero ser de validez cuestionable desde el punto de vista de otra. El análisis farmacoeconómico se ha convertido en un elemento normal y, a veces, indispensable para la evaluación de medicamentos. En nuestro país, es un requisito de Ley indispensable para la inclusión de un medicamento al Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos que es de observancia obligatoria para todo el sector público. La perspectiva del análisis farmacoeconómico orienta los costos directos e indirectos que se deberán considerar en cada evaluación de un medicamento o servicio. La farmacoeconomía emplea cuatro métodos principales de análisis: costo mínimo, costo-beneficio, costo-efectividad y costo-utilidad (calidad de vida). Estos análisis serán presentados y discutidos durante la presentación.

S-11 FARMACOECONOMÍA  
S-11.2. IMPACTO DE LA BIODISPONIBILIDAD Y  
BIOEQUIVALENCIA EN EL ANÁLISIS  
FARMACOECONÓMICO

M. en C. Edilberto Pérez Montoya. Departamento de Farmacia, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México, D. F.

Con el cambio de regulación sanitaria en nuestro país, con respecto a registro de medicamentos, éstos requieren estudios de biodisponibilidad, bioequivalencia, farmacovigilancia y farmacoeconomía, y el registro obtenido sólo tiene vigencia por cinco años y al renovarse se tiene que cumplir con los puntos anteriores; por lo que los estudios de bioequivalencia han tomado gran relevancia como lo contempla la NOM-177-SSA1-1998. Los estudios de intercambiabilidad influyen directamente en los análisis farmacoeconómicos, los cuales requieren de la comparación de dos o más tratamientos y las evaluaciones de costos así como en beneficios y riesgos.

En la mayoría de los estudios farmacoeconómicos, por ejemplo la terapéutica infecciosa consideran exclusivamente los costos directos relacionados con los agentes antimicrobianos, por ejemplo la adquisición, preparación y monitoreo de niveles séricos del medicamento, en algunos casos aún se toma en cuenta la repercusión económica de los fracasos terapéuticos, o de los efectos adversos en cuanto a significación clínica.

El resultado de los tratamientos se expresa en función de la eficacia y efectividad, según procedan de estudios clínicos controlados.

Los beneficios adicionales, como el incremento en la eficacia y seguridad no suelen ser frecuentes en la terapéutica anti-infecciosa a excepción de las infecciones provocadas por bacterias resistentes, no obstante también tienen valor los denominados "beneficios potenciales" que se derivan con frecuencia de mejoras en el perfil farmacocinético y farmacodinámico, lo que significa mayor biodisponibilidad, mejor tolerancia, mejor régimen de dosificación y menor riesgo de interacciones. Todas estas características deben ser evaluadas convenientemente ya que mejoran previsiblemente los resultados en la clínica.

Por lo que los estudios de liberación de los medicamentos, biodisponibilidad-bioequivalencia impactan directamente en los tratamientos alternativos comparativos que se realizan en los estudios farmacoeconómicos.

S-12 ESTILO DE VIDA: ESTRÉS OXIDATIVO,  
ENFERMEDADES CRÓNICAS VS. SALUD

S-12.2. ENFERMEDADES CRÓNICAS Y ESTILO DE VIDA  
Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez, Unidad de Investigación en Gerontología, FES "Zaragoza", UNAM.

La magnitud y trascendencia de las enfermedades crónico-degenerativas (ECD) adquieren gran relevancia epidemiológica en el mundo con Omran (1971), quien señaló que los países desarrollados y algunos en vías de desarrollo enfrentarían una transición epidemiológica, caracterizada por un incremento en la proporción de ECD respecto a las enfermedades infecciosas en la población general con grandes repercusiones económicas y sociales. En este sentido las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la diabetes mellitus (DM) son responsables de más de la mitad de muertes en el mundo, las cuales pueden ser previstas y/o controladas con estilos de vida saludables.

De lo anterior, estimaciones de la OMS (2002), establecen que 17 millones de muertes por ECV ocurren cada año en el mundo, representando la tercera parte de todos los fallecimientos, así mismo se estima que cada 4 segundos ocurre un síndrome coronario agudo y cada 5 segundos un accidente vascular cerebral, por lo que se presentan 32 millones de ataques cardíacos y cerebrales por año y 600 millones de personas sufren de hipertensión arterial (HTA) en el mundo. En México más del 50% de las personas mayores de 50 años cursan con HTA.

Por otro lado la DM es considerada un problema de salud pública en el mundo, ya que en 1995 existían 135 millones de diabéticos y se espera para el año 2025 alrededor de 300 millones. En nuestro país en el año 2001, la DM fue reportada como la primera causa de muerte en la población general.

Los estilos de vida inadecuados como la alimentación malsana, la inactividad física, el tabaquismo, la mala higiene del sueño y el estrés psicosocial, contribuyen significativamente a la incidencia de las ECD, en cuyo mecanismo fisiopatológico se ha vinculado con el estrés oxidativo, de ahí que se reconozca el efecto antioxidante de los estilos de vida saludables.

S-12 ESTILO DE VIDA: ESTRÉS OXIDATIVO,  
ENFERMEDADES CRÓNICAS VS. SALUD

S-12.1. MECANISMOS ANTIOXIDANTES DEL EJERCICIO  
FÍSICO, ALIMENTACIÓN Y SUEÑO

Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez. Unidad de Investigación en Gerontología, FES Zaragoza, UNAM.

Se ha propuesto que el estrés oxidativo (EOx) es un factor importante en el desarrollo del envejecimiento y muchas enfermedades crónico-degenerativas relacionadas, por lo que el uso de antioxidantes podría tener un efecto positivo, mejorando la calidad de vida de los individuos.

En este sentido, en la actualidad se están investigando los beneficios de la modificación del estilo de vida, volviendo a lo "natural", por lo que ahora se recomienda llevar a cabo una actividad física moderada y continua, consumir 5 raciones diarias de frutas y verduras y dormir más de 6 h por día. Estas actividades han mostrado tener un efecto potencialmente antioxidante.

Al respecto, se ha demostrado una relación en forma de J entre el ejercicio físico y el EOX, ya que la actividad regular y moderada se asocia con el incremento en las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa (GPx) y superóxido dismutasa (SOD) y disminución de EOX, mientras que el sedentarismo y el ejercicio en extremo se relacionan con aumento del mismo.

Con relación a la ingesta de frutas y verduras, éstas contienen una gran cantidad de compuestos antioxidantes, principalmente polifenoles que contrarrestan el EOX tanto *in vitro* como *in vivo*. Y el sueño es un estado fisiológico activo en el que se llevan a cabo funciones encaminadas a la recuperación y reparación de células, tejidos, órganos y sistemas, de ahí que se ha señalado que durante el sueño se incrementan los niveles séricos de antioxidantes con el fin de eliminar el exceso de radicales libres generados durante el estado de vigilia.

De tal manera que, la recomendación de la modificación del estilo de vida que incluyan lo antes mencionado es altamente recomendable para tener un buen envejecimiento y calidad de vida.

S-13 SÍNDROME NEFRÓTICO

S-13.1. PAPEL DE LA HIPERURICEMIA EN EL DAÑO RENAL  
Dra. Laura Gabriela Sánchez Lozada, Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Estudios clínicos y epidemiológicos recientes sugieren una asociación causal entre el aumento de ácido úrico y mayor riesgo de eventos cardiovasculares y enfermedad renal. A pesar de las evidencias clínicas y epidemiológicas no se había identificado un mecanismo causal asociado a la hiperuricemia capaz de producir efectos deletérios. Por lo que se produjo un modelo experimental en la rata en el que se indujo hiperuricemia moderada primaria mediante inhibición de la enzima uricasa administrando ácido oxíônico. El aumento de ácido úrico se asoció con hipertensión arterial, lesión renal de tipo isquémico caracterizada por infiltración inflamatoria leve, aumento de la síntesis de colágena intersticial así como incremento de la expresión de renina en las células yuxtaglomerulares y arteriolopatía primaria de los vasos preglomerulares. El bloqueo del aumento de ácido úrico sérico con allopurinol o benzdiodarona previnieron estas alteraciones.

Mediante estudios de hemodinámica glomerular se observó que las modificaciones estructurales inducidas por el aumento del ácido úrico sérico se asociaron con vasoconstricción renal e hipertensión glomerular. Adicionalmente la hiperuricemia sobre impuesta a daño renal crónico por ablación subtotal de la masa exacerbó el daño vascular produciendo vasoconstricción severa sin modificar la hipertensión glomerular característica de este modelo de lesión renal. La prevención de la hiperuricemia con allopurinol evitó las alteraciones estructurales y funcionales renales en ambos modelos. En conclusión la hiperuricemia induce arteriolopatía de la arteriola aferente que funcionalmente se traduce en transmisión de la hipertensión sistémica al capilar glomerular lo que resulta en aumento de la presión glomerular. Además, la obliteración del lumen vascular inducido por el engrosamiento de la pared produce hipoperfusión renal. La isquemia resultante es un estímulo potente que induce daño tubulointersticial e hipertensión arterial. Estos estudios sugieren un mecanismo de daño potencial por el que la hiperuricemia puede producir hipertensión y daño renal.

S-14 LA INFECCIÓN Y LA AUTOINMUNIDAD  
S-14.1. RELACIÓN ENTRE LA PROTEÍNA N DEL VIRUS DE LA RABIA Y EL FILM DE *Entamoeba histolytica*  
**M. en C. Ma. Esther Morales Martínez.** UIM en Inmunología, Hospital de Pediatría, CMN, SXXI.

La amibiasis y la rabia son problemas de salud pública y ellas tienen en común un pobre efecto inflamatorio en los órganos blancos que ellos afectan. En el Gene bank, se encontró que el pentapéptido FILM (factor inhibidor de la locomoción de monocitos) producido por *Entamoeba histolytica* homologa ochenta porcientos con el fragmento de la proteína N del virus de la rabia. Esta proteína es producida tempranamente y en grandes cantidades que otras proteínas del virus.

Como objetivo de este trabajo especulamos si la proteína N podría contribuir a la escasa reacción inflamatoria producida por el virus de la rabia en el Sistema Nervioso Central.

La proteína N fue obtenida por tecnología del ADN recombinante, usando un sistema de expresión de baculovirus y fue estudiada *in vitro* e *in vivo* realizando las mismas pruebas inmunológicas alteradas por el FILM: estallido respiratorio, quimiotaxis, la reacción de hipersensibilidad retardada cutánea al 1-cloro-2-4-dinitrofenol (DNCB).

La proteína N recombinante, como el FILM, inhibió el estallido respiratorio en fagocitos mononucleares humanos (43%  $p < 0.05$ ) pero en contraste al FILM, incrementó la quimiotaxis y no inhibió la reacción de hipersensibilidad retardada cutánea al DNCB en cobayos.

Concluimos que la secuencia completa del péptido tiene que estar presente o tiene que estar libre de la gran proteína N recombinante (55 000 Da) para llegar a ser activa, el residuo de serina en particular el segmento ácido terminal... Cis-Asn-Ser del péptido puede ser crítico para la función del FILM.

S-14 LA INFECCIÓN Y LA AUTOINMUNIDAD  
S-14.3. LA DIFERENCIACIÓN DE LINFOCITO B CON ANTICUERPOS ANTI-CD40 ATENUA LUPUS EN RATONES MRL/lpr.  
**M. en C. Karina Chávez Rueda,** Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS..

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida y con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y alteraciones inmunológicas. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes, existen modelos murinos que otorgan la facilidad de estudiar la enfermedad. La cepa de ratones MRL/lpr desarrollan espontáneamente una enfermedad parecida a lupus, presentando glomerulonefritis, proteinuria, vasculitis, y producción de anticuerpos anti-ADN.

En LES, los linfocitos B han sido importantes en la patología de la enfermedad, sin embargo, los últimos reportes muestran que en otras enfermedades autoinmunes (artritis por adyuvante) pueden prevenir las mismas. Por lo que nos pareció importante determinar la capacidad de los linfocitos B de prevenir o atenuar una enfermedad autoinmune sistémica como LES.

Linfocitos B provenientes de bazo de ratones MRL/lpr, fueron purificados por selección negativa e incubados con diferentes estímulos (control de isótipo, anticuerpo anti-CD40 con/sin anticuerpo anti IgM). Los linfocitos viables se transfirieron a ratones MRL/lpr por vía intravenosa. Durante 4 meses se determinó: proteinuria, sobrevida y producción de anticuerpos anti-ADN. El LES fue atenuado solamente en los ratones que recibieron linfocitos B activados con el anticuerpo anti-CD40, esto medida por disminución de niveles de proteinuria y anticuerpos anti-ADN, así como un aumento en la sobrevida de los ratones. Al caracterizar estos linfocitos B se observó que producen interleucina 10 (IL10) y tienen la capacidad de inhibir la proliferación de linfocitos T así como la producción del interferón γ (IFNγ).

Con estos resultados podemos concluir que los linfocitos B productores de IL10 tienen la capacidad de atenuar LES en ratones MRL/lpr regulando la respuesta inmune.

S-14 LA INFECCIÓN Y LA AUTOINMUNIDAD  
S-14.2. EFECTO DEL PENTAPÉPTIDO ANTI-INFLAMATORIO (FILM) PROducido POR *Entamoeba histolytica* SOBRE LA EXPRESIÓN DE GENES EN LA LINEA CELULAR MRC-5.  
**M en C. Raúl Silva-García,<sup>1</sup> Estrada-García I,<sup>2</sup> Arenas-Aranda D,<sup>3</sup> Giménez-Scherer J,<sup>1</sup> Torres-Salazar A,<sup>3</sup> Morales-Martínez ME,<sup>1</sup> Rico-Rosillo G.<sup>1</sup> UIM en Inmunología, Hospital de Pediatría, CMN SXXI. <sup>1</sup>Laboratorio de Inmunología Molecular, IPN. <sup>3</sup>UIM en Genética, Hospital de Pediatría, CMN, SXXI.**

La *Entamoeba histolytica* produce un pentapéptido (Met-Gln-Cys-Asn-Ser) denominado Factor Inhibidor de la Locomoción de Monocitos (FILM) con diversas propiedades anti-inflamatorias tanto *in vivo* como *in vitro*, contribuyendo a la regeneración sin cicatrización de los órganos afectados.

El objetivo fue determinar el efecto del FILM sobre el perfil de expresión de genes involucrados en la inflamación/cicatrización en la línea celular MRC-5.

La línea celular se propagó en medio mínimo esencial de Eagle (MMEE). Las células se ajustaron a  $5 \times 10^6 / 5 \text{ mL}$ , se incubaron a  $37^\circ\text{C} / 5\% \text{ CO}_2$  en MMEE sin ningún estímulo o estimuladas con FILM, PMA, PMA+FILM, 24 h. Se cosecharon y lisaron con  $1 \text{ mL}$  de Trizol<sup>®</sup>. Se obtuvo ARN total y se sintetizaron sondas de cADN marcadas con <sup>32</sup>P. Las membranas de microarreglos se hibridaron con las sondas de cADN, se sometieron a autoradiografía analizando digitalmente las imágenes. Los valores de las células estimuladas fueron divididos entre el valor correspondiente de las células testigo para determinar la expresión de los genes.

El análisis de la expresión de genes de células activadas mostró que el FILM aumentó la expresión de interleucina (IL-1b), IL-10, MCP-1, integrina  $\alpha 2$  y disminuyó la expresión de interferón (INF- $\gamma$ ), MIP- $\beta$ , L-Selectina, IL-8, entre otros. Mientras que el efecto del FILM en células en estado basal fue inferior.

Se puede concluir que la acción del FILM sobre genes relacionados con la inflamación/cicatrización es múltiple y compleja. Estos estudios, se complementan con los efectos biológicos. (Proyecto apoyado por FOFOI No. FP 2003/011).

## S-15 HEPATITIS C

S-15.1. VIROLOGÍA BÁSICA DE HEPATITIS C  
**Dr. Juan Fernando Gallegos Orozco.** Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

El virus de la hepatitis C (VHC) pertenece a la familia de los flavivirus, género hepacivirus. Es un virus encapsulado cuyo genoma está compuesto por ácido ribonucleico (ARN) de hebra sencilla de sentido positivo de 9,600 pares de bases que codifica para una poliproteína de aproximadamente 3,000 aminoácidos. Esta proteína es hidrolizada por enzimas celulares y virales en 10 proteínas: 3 estructurales (core, envoltura 1 y envoltura 2) y 7 no estructurales (P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B). El avance en el estudio molecular del virus desde su identificación en 1989 ha permitido conocer la función de la mayoría de estas proteínas no estructurales, destacando la serinoproteasa (NS3) y la ARN polimerasa dependiente de ARN (NS5B). Estas enzimas, junto con las regiones no traducidas que se localizan en los extremos 5' y 3' del ARN viral, son indispensables para la replicación viral.

El sitio principal de replicación de VHC es el citoplasma del hepatocito, aunque también puede infectar y reproducirse en otras líneas celulares, en especial de origen linfóide. Una de las características principales del VHC es su elevado índice de replicación, que en ausencia de mecanismos de corrección de errores, condiciona la aparición de mutaciones frecuentes. Esto le proporciona gran heterogeneidad genética que parece ser trascendente en el desarrollo de infección crónica en la gran mayoría de los sujetos infectados. Se reconocen 6 genotipos virales principales con múltiples subtipos.

La reciente descripción de un modelo celular de replicación e infección viral permitirá el conocimiento detallado del ciclo vital del virus, lo que llevará a la identificación de nuevos blancos potenciales de tratamiento con fármacos específicos, similar a lo ocurrido con el virus de hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana.

S-15 HEPATITIS C

S-15.2. HISTORIA NATURAL Y PATOGENIA DE LA HEPATITIS C

M. en C. María Teresa Ramírez Iglesias. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

La infección por virus de la hepatitis C (VHC), por su frecuencia, constituye un problema de salud pública con una prevalencia aproximada de 3% a nivel mundial. Se estima que el 85% de los individuos infectados por este virus desarrollarán una infección crónica, que puede culminar en cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular. En México, la prevalencia de esta infección se estima en 1.4% de la población general, según la Encuesta Nacional Seroepidemiológica del 2000 (ENSA 2000). En la etapa aguda de la infección, el ARN del VHC puede detectarse en sangre 1-3 semanas después de la exposición. El tiempo promedio para la seroconversión es de 8 a 9 semanas y el daño hepático, manifestado por elevación de las enzimas hepáticas, se presenta dentro de las 4 a 12 semanas. En la fase aguda sólo el 20% de los pacientes presentan síntomas (no específicos en 10%-20% e ictericia en 20%-30%). Después de la infección aguda el 80-85% de los pacientes desarrollan hepatitis crónica, lo que los hace susceptibles a presentar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. La evolución clínica de la infección por VHC y el grado de respuesta a las modalidades de tratamiento actual son variables y pobremente comprendidos. Aproximadamente, sólo el 20-30% de los individuos infectados eliminan el virus de manera espontánea, mientras que el 70-80% restante presentarán infección crónica. El conocimiento preciso de la patogénesis de la lesión hepática en estas enfermedades virales permitirá el desarrollo de modalidades terapéuticas más efectivas a las empleadas actualmente. Datos recientes, apuntan a la importancia de la respuesta inmune innata en el reconocimiento de la infección del VHC así como también a la respuesta inmune adquirida.

S-15 HEPATITIS C

S-15.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

M. en C. María Sara Sixtos Alonso. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de enfermedad hepática crónica, las principales complicaciones son el desarrollo de fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma. La infección aguda con frecuencia cursa prácticamente asintomática y se estima que el 80% de los casos evolucionan a estados crónicos. Hasta hace pocos años, el diagnóstico de esta infección se realizaba en etapas muy avanzadas. Actualmente se reconoce la importancia del diagnóstico oportuno de la infección crónica por el VHC para su prevención y control epidemiológico.

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VHC se aplica en diferentes situaciones que requieren de estrategias distintas como son a través de pruebas de cribado en donantes de sangre, en el diagnóstico de pacientes sintomáticos con sospecha clínica, en pacientes con factores de riesgo asociado al VHC, en personas con alteraciones recurrentes de las pruebas de función hepática.

Las pruebas de cribado están basadas en ensayos inmunoenzimáticos (EIA) y requieren de pruebas suplementarias o confirmatorias para detectar anticuerpos específicos contra el VHC y tienen valor diagnóstico.

Los métodos moleculares son métodos cualitativos y cuantitativos útiles para detectar, la presencia de ARN-VHC, el número de copias de ARN (carga viral) e identificar el genotipo y subtipo del VHC. Todos ellos son de valor diagnóstico y pronóstico en la terapia antiviral.

Durante la infección crónica por VHC es importante evaluar el grado de fibrosis hepática para determinar la severidad del daño tisular y/o la integridad de la función hepática. Se han propuesto pruebas diagnósticas no invasivas, entre las que se encuentra un panel de 5 marcadores bioquímicos conocido como fibrotest, el cual incluye la gamma glutamil traspeptidasa (GGT), la gamma globulina, alfa 2-macroglobulina, bilirrubina, haptoglobina y apolipoproteína-AI.

Otros marcadores de daño tisular propuestos con el mismo fin son metabolitos involucrados directamente en el proceso pro-fibrogénico como son el factor transformante de crecimiento  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), proteínas de la matriz extracelular como las colágenas I, III y V, ácido hialurónico, elastina, laminina y undulina, entre otros.

S-17 POSGRADO EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

S-17.1. ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

Dra. Marta A. Menjívar Iraheta. Coordinadora de la Especialización en Bioquímica Clínica, Facultad de Química, UNAM. [menjivar@servidor.unam.mx](mailto:menjivar@servidor.unam.mx)

El alto crecimiento poblacional mundial y en particular el de México, impacta los servicios de salud y dentro de estos al laboratorio clínico. Así, los servicios de laboratorio clínico han tenido un aumento en el número de personas que atiende y las pruebas que procesa. Adicionalmente, el avance en los descubrimientos médicos que generan nuevas determinaciones y tecnologías aplicables al laboratorio clínico, demanda de Químico Clínicos de alto nivel. Según datos de la Secretaría de Salud, el INEGI, la Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica A.C. y de otras fuentes relacionadas con servicios de laboratorio, el número de laboratorios clínicos registrados en el sector público es de 1,200 y en el privado de 1,500. Sin embargo, el número real es incierto, pero se estima que existen 10,000 laboratorios en los que laboran aproximadamente 25,000 químicos, de los cuales más de 90% únicamente cuentan con estudios a nivel licenciatura. En este apartado, también es importante recalcar que dentro del organigrama de la Secretaría de Salud aún no existe reconocimiento del Químico Clínico como profesional de la salud. Por otro lado, en cuanto a los sistemas educativos en el área de la salud, existe un número limitado de posgrados en Bioquímica Clínica registrados por la ANUIES. La Universidad Nacional Autónoma de México respondiendo a las necesidades de capacitación de personal en el área de la salud, dio inicio a los cursos de Especialización en Bioquímica Clínica hace ya 17 años. Durante este período el servicio de Especialización ha atendido a numerosos alumnos provenientes de los estados de la República así como del extranjero. Como actividades adicionales se imparten: Diplomado en Bioquímica Clínica, cursos especializados de Diabetes, Certificación de Laboratorio Clínico, entre otros. Asimismo, considerando la necesidad de aumentar la oferta de este posgrado, está en proceso la creación de la maestría en Bioquímica Clínica, la cual tendrá un corte profesionalizante.

S-15 HEPATITIS C

S-15.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

M. en C. María Sara Sixtos Alonso. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de enfermedad hepática crónica, las principales complicaciones son el desarrollo de fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma. La infección aguda con frecuencia cursa prácticamente asintomática y se estima que el 80% de los casos evolucionan a estados crónicos. Hasta hace pocos años, el diagnóstico de esta infección se realizaba en etapas muy avanzadas. Actualmente se reconoce la importancia del diagnóstico oportuno de la infección crónica por el VHC para su prevención y control epidemiológico.

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VHC se aplica en diferentes situaciones que requieren de estrategias distintas como son a través de pruebas de cribado en donantes de sangre, en el diagnóstico de pacientes sintomáticos con sospecha clínica, en pacientes con factores de riesgo asociado al VHC, en personas con alteraciones recurrentes de las pruebas de función hepática.

Las pruebas de cribado están basadas en ensayos inmunoenzimáticos (EIA) y requieren de pruebas suplementarias o confirmatorias para detectar anticuerpos específicos contra el VHC y tienen valor diagnóstico.

Los métodos moleculares son métodos cualitativos y cuantitativos útiles para detectar, la presencia de ARN-VHC, el número de copias de ARN (carga viral) e identificar el genotipo y subtipo del VHC. Todos ellos son de valor diagnóstico y pronóstico en la terapia antiviral.

Durante la infección crónica por VHC es importante evaluar el grado de fibrosis hepática para determinar la severidad del daño tisular y/o la integridad de la función hepática. Se han propuesto pruebas diagnósticas no invasivas, entre las que se encuentra un panel de 5 marcadores bioquímicos conocido como fibrotest, el cual incluye la gamma glutamil traspeptidasa (GGT), la gamma globulina, alfa 2-macroglobulina, bilirrubina, haptoglobina y apolipoproteína-AI.

Otros marcadores de daño tisular propuestos con el mismo fin son metabolitos involucrados directamente en el proceso pro-fibrogénico como son el factor transformante de crecimiento  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), proteínas de la matriz extracelular como las colágenas I, III y V, ácido hialurónico, elastina, laminina y undulina, entre otros.

S-17 POSGRADO EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

S-17.3. POSGRADO EN BIOQUÍMICA CLÍNICA EN GUERRERO

Dra. Adakatia Armenta Solís. Facultad de Medicina y Laboratorio Clínico Universitario. Universidad Autónoma de Guerrero. Av. JF Ruiz Massieu s/n, Hornos-Insurgentes, 39850 Acapulco, Gro. [adakatia@uagro.mx](mailto:adakatia@uagro.mx)

En nuestro país, los programas de Posgrado en el área de la Bioquímica Clínica, en particular de las Ciencias del Laboratorio Clínico, han sido escasos, con un enfoque más bien práctico del ejercicio profesional, al inicio como programas de especialización para posteriormente incorporar un enfoque importante hacia la investigación y la gestión del laboratorio clínico en programas de Maestría. En Guerrero, esta ha sido nuestra experiencia, la creación en 1989 de la Especialidad en Química Clínica, programa con duración de un año y con sede en la Facultad de Ciencias Químico Biológicas; de ella egresaron X generaciones y X químicos hasta 1999 en que se declaró en receso, para que finalmente en 2003, haya sido aprobada su transformación en la Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico que inició actividades en agosto de 2004 con 6 alumnos. Este es el segundo año de actividades y el 100% de los participantes tienen aprobado ya su proyecto de investigación para obtención del grado que deberá obtenerse poco después de concluir los dos años de duración de la misma.

El actual programa de maestría se basa en tres ejes curriculares desarrollados en 24 módulos: el Científico- Conceptual, el Metodológico y de Gestión y el de Investigación y Desarrollo de Tesis. El primero comprende la actualización de conceptos como en las áreas de la biología molecular, el segundo atiende la evaluación de métodos y utilidad clínica de resultados de laboratorio, la administración del laboratorio y mejoría continua de la calidad; el último, permitirá desarrollar habilidades para la investigación clínica y metodológica hasta el producto final que es la publicación de los resultados.

#### SP-1 GENÉTICA DE LA DIABETES TIPO 2

Dr. Miguel Cruz López, Unidad de Bioquímica. Hospital de Especialidades, Centro Médico Siglo XXI, IMSS.

La diabetes tipo 2 (DT2) es un problema prioritario de salud en México, el estilo de vida y los factores genéticos contribuyen a la patogénesis de la enfermedad. Los mexicanos tenemos alto riesgo para el desarrollo de la DT2, ahora es la principal causa de muerte. Es relevante indagar los mecanismos que hace a los mexicanos más susceptibles a este padecimiento. Indudablemente las costumbres alimenticias actuales y la falta de actividad física tienen un papel preponderante. El análisis de los genes estudiados en otras poblaciones podría ser un punto de partida. En la población mexicana existen pocos trabajos encaminados a conocer el perfil genético de la población y su relación en individuos sanos y las complicaciones que presenta el paciente con DT2 durante el curso de la enfermedad. Los avances son promisorios en términos de asociación con la DT2, sin embargo, no existen evidencias suficientes que permitan usar a los SNPs como un diagnóstico molecular. Sería deseable iniciar el estudio de genes candidatos a largo plazo tanto en los pacientes con DT2 como en los individuos sanos. Al mismo tiempo tener la historia clínica de los participantes, los estudios de gabinete y bioquímicos que permitan conocer el estado de salud y/o enfermedad al momento del estudio. Sabemos que el paciente con DT2 desarrolla complicaciones durante la evolución de la enfermedad. Con este enfoque de gen-tiempo-complicaciones, se podría llegar a conocer qué papel tienen los polimorfismos como marcadores de riesgo en el diagnóstico molecular de la DT2. Sin embargo, dada la baja asociación de los SNPs con la DT2, es necesario continuar con el mapeo fino para encontrar otras variantes aleáticas y su relación entre los genes que permitan entender como los genes-medio ambiente, desencadenan las alteraciones metabólicas en el desarrollo de la DT2.

#### SP-2 CONTINUACIÓN

alta expresión de TGA2.2 incrementa la inducción por SA y auxinas del gene *Nt103*. Este gene codifica para la enzima glutatión S-transferasa, y participa en la eliminación de especies reactivas de oxígeno (O<sub>2</sub>). Una función similar de TGA en nódulos, sugeriría que este gene participa en la reducción de la respuesta de hipersensibilidad. La alta demanda de sacarosa por el nódulo, sugiere un que este gene podría estar asociado al metabolismo de carbón en los nódulos de frijol. Definir la función de los genes de Remorin, YCF1, TGA bZIP y AKIN-β, y en el establecimiento de la simbiosis es una de las metas de este trabajo.

#### SP-2 ESTRATEGIAS GENÓMICAS PARA EL ESTUDIO DE LA FIJACIÓN BIOLÓGICA DE NITRÓGENO

Dr. Miguel Lara-Flores,<sup>1</sup> Michelle A. Graham,<sup>2</sup> Mario Ramírez,<sup>1,2</sup> Lourdes Blanco,<sup>1</sup> Sonia Silvente,<sup>1</sup> P. M. Reddy,<sup>1</sup> Georgina Hernández,<sup>1</sup> Carroll Vance.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Ciencias Genómicas, UNAM, Cuernavaca, Morelos, México; <sup>2</sup>University of Minnesota-USDA, St. Paul, MN, 55108, USA. e-mail: lara@ccg.unam.mx

El frijol (*P. vulgaris*) como muchas leguminosas, es capaz de desarrollar una simbiosis con bacterias fijadoras de nitrógeno como *Rhizobium etli*. El desarrollo exitoso de esta interacción, depende de la percepción del factor de nodulación bacteriano, la señalización y los cambios moleculares y bioquímicos que permiten un ambiente adecuado para llevar a cabo la fijación de nitrógeno y la asimilación de amonio. A partir de una colección de ESTs de nódulos de frijol, se identificaron por niveles de expresión, varios posibles elementos de señalización, que se expresan preferentemente en nódulos. Entre los elementos de señalización identificados, se encuentran los homólogos a *NFR1/Lyk3*, *NIN*, *Remorin*, *YCF1*, un elemento TGA bZIP y *AKIN-β*. La expresión casi exclusiva en nódulos de estos genes sugiere una función de éstos en el proceso simbiótico.

*NFR1/Lyk3* y *NIN* se sabe juegan un papel en la percepción del factor de nodulación y en la formación del hilo de infección en *Lotus japonicus* y *Medicago truncatula*. Sin embargo, en relación a *Remorin*, *YCF1*, un elemento TGA bZIP y *AKIN-β* no se tiene información sobre su posible función en la simbiosis, por lo que la meta de este trabajo, es el de correlacionar la expresión de estos genes y el desarrollo de la simbiosis. Los datos en la literatura indican que *Remorin* es una proteína vegetal, asociada a la membrana y en papa se ha relacionado con la percepción de oligogalacturónicos (OGs). Se sabe que estos OGs están involucrados en la formación de raíces dependiente de auxinas. Considerando que en frijol, el primordio nodular es un pro-meristemo específico de raíz, es posible que *Remorin* pudiera estar involucrado en la morfogénesis del nódulo. El gene *YCF1* ha sido descrito como un gene esencial para la célula y está implicado en la replicación del genoma del cloroplasto y en la división de los plásticos de tabaco. Si asumimos una función similar de *YCF1* en frijol, es posible proponer que *YCF1* podría estar asociado a la replicación de los plástidos durante el desarrollo del nódulo. Los factores TGA constituyen en plantas una familia de factores de transcripción tipo bZIP que regulan la expresión génica a partir de elementos *as1* en respuesta a ácido salicílico (SA) y auxinas. En tabaco, una

#### SP-3 ACREDITACIÓN: UN RETO PARA LOS LABORATORIOS CLÍNICOS

Dra. Rosa Isabel Sierra Amor, Presidenta AMBC. Laboratorio LAQUIMS, S.C. Veracruz, Ver. México. e-mail: ambcrls@prodigy.net.mx; laquims@hotmail.com

México, país miembro de la *International Standard Organization* (ISO), se une al grupo de países que toman como propia la norma internacional ISO 15189:2003 y la adopta como Norma Mexicana NMX-EC-15189-IMNC-2005: "Laboratorios Clínicos - Requisitos Particulares para la Calidad y la Competencia", www.imnc.org.mx. Este proceso, le permitirá a los laboratorios de México ser competitivos no sólo en el ámbito nacional sino también internacional; pone al país a la vanguardia en la cruzada por la calidad, y da lugar a los laboratorios clínicos para solicitar voluntariamente su acreditación demostrando así su competencia técnica. Sin embargo, la acreditación presenta un reto para los laboratorios clínicos, ya que deben mostrar que son técnicamente competentes a lo largo de todo el proceso, el cual incluye, entre otros, el pre-examen (por ej., la toma de muestra), el examen (el análisis), el post examen (reporte de los resultados); y además requiere contar con una organización y una administración que junto con otros aspectos de esta normativa (sub-contratación de servicios), serán necesarios cumplir para poder obtener la acreditación. Para los laboratorios clínicos, esto implica un gran esfuerzo, pero es la única vía para mostrar que proporcionan a los usuarios - el médico y el paciente - resultados confiables, que finalmente servirán para dar un diagnóstico clínico acertado, y de esta forma, contribuir a la mejora de la salud del paciente. En México, la Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, www.ambcmexico.org.mx y la Entidad Mexicana de Acreditación (ema), www.ema.org.mx, se unieron en este magno esfuerzo nacional para iniciar la acreditación de los laboratorios clínicos de acuerdo a la norma NMX 15189-EC-IMNC-2005, que a través del conocimiento mediante cursos y seminarios, la implementación de los requisitos por el laboratorio y la evaluación final del proceso por la ema, le permitan a los laboratorios clínicos del país acreditarse.

C-4 HAEMATOLOGICAL PARAMETERS CAN DETECT IRON DEFICIENCY IN CLINICAL CONDITIONS WHERE SERUM TESTS FAIL

Rolf D. Hinzmann, M.D., Ph.D., Head of Medical & Scientific Affairs, Sysmex Europe GmbH, Norderstedt, Germany. HinzmannR@Sysmex-Europe.com  
Corporate Representative in the IFCC Scientific Division Executive Committee

Humans contain on average 4.2 g (men) / 3.5 g (women) iron, which is exclusively bound to proteins. The body's iron compartments can be divided into functional iron (haemoglobin, myoglobin, enzymes), storage iron (ferritin, haemosiderin) and transport iron (transferrin).

Iron deficiency can be due to insufficient supply, malabsorption, increased requirement, blood loss or the state of functional iron deficiency can exist. The focus of this presentation is on functional iron deficiency which describes a state where the iron stores are filled, but the iron is not available for haemoglobin synthesis. This is mainly the case in patients with anaemia of chronic disease (ACD) which is often observed in patients with chronic inflammation, cancer or end stage renal failure.

In simple cases iron deficiency can be easily detected by measuring the classical serum markers like ferritin or transferrin saturation. However, these markers are no longer reliable if inflammation is present and further they cannot detect functional iron deficiency. Functional iron deficiency can be distinguished from pure iron deficiency by measuring the average reticulocyte haemoglobin content (RET-H<sub>c</sub>) and the sTfR / log ferritin index. CRP has to be measured to rule in / out inflammation. With the help of a diagnostic / therapeutic diagram patients with anaemia can be classified and scheduled for the appropriate therapy: administration of erythropoietin (r-Hu-Epo) or iron or both.

