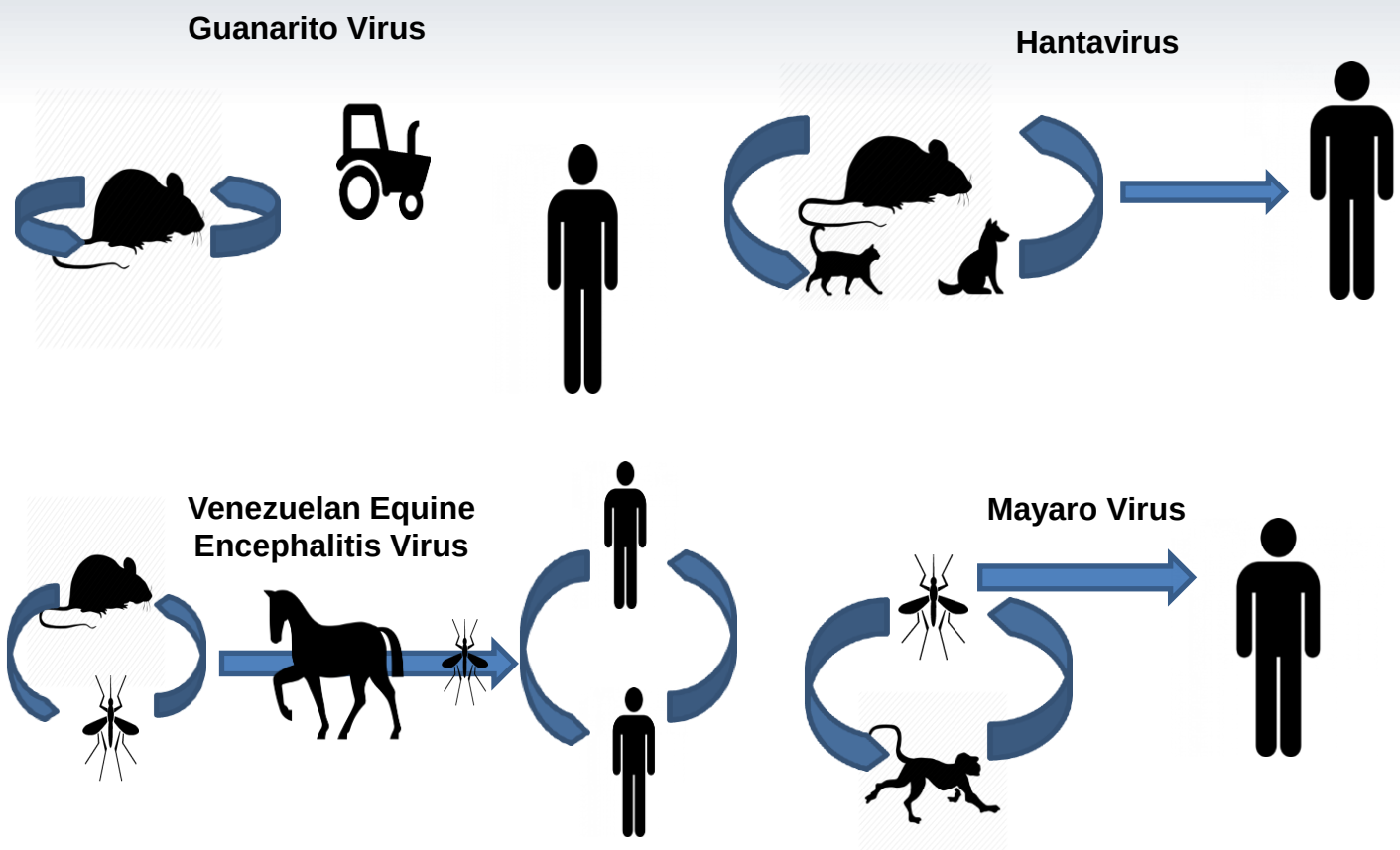
Avances Biomedicina

agosto 2015 volumen 4 número 2
http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina



Depósito Legal: ppi201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Sobre la Portada

La portada muestra el ciclo de replicación del virus de Guanarito, Hantavirus, Mayaro virus y el virus de la Encefalitis equina Venezolana. Enfermedades virales raras e incluso únicas y letales presentes en Venezuela, que son generalmente poco estudiadas y hasta desconocidas, por lo que en este número Gabaldon-Figueira JC y cols se presentan una revisión actualizada sobre estas enfermedades virales con la finalidad de alertar sobre el posible resurgimiento de estas enfermedades olvidadas.

AVANCES EN BIOMEDICINA
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Autoridades ULA

Dr. Mario Bonucci
Rector de la Universidad de los Andes
Dr. Patricia Rosenzweig Levy
Vicerrector Académico
Dr. Manuel Aranguren
Vicerrector Administrativo
Dr. José María Andérez
Secretaría
Dr. Gerardo Tovitto
Decano de la Facultad de Medicina
Dra. Siham Salmen Halabi
Directora del Instituto de Inmunología Clínica

Consejo Editorial

Director Editorial
Siham Salmen Halabi, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Editores Adjuntos
Lisbeth Berrueta Carrillo, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston MA, USA
Guillermo Terán-Ángel, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Comité Editorial
Luisa Barboza Carrillo, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela
Nubia H Silva, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela
Rima C Bahsas Zaky, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela
Daniela Montes-Berrueta, Salem State University: Massachusetts, USA
Joselyn Rojas Quintero, La Universidad del Zulia (LUZ), Venezuela. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólico Dr. Félix Gómez
Katherine Gabriela Briceño Leal, Universidad de Los Andes (ULA), Venezuela

Comisión de Arbitraje
Carmen Mazei de Dávila, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela
Darrell L Peterson, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA
Diego F Dávila Spinetti†, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela
Jesús Alfonso Osuna, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela
José H Donis, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela
Librado Ortiz-Ortiz, Hospital General del Centro Médico Nacional, México 20, D.F. México

Comité de Redacción y Estilo
Astrid Cantor García , Universidad de Los Andes (ULA), Venezuela
Juan Carlos Gabaldon Figueira, Universidad de Los Andes (ULA), Venezuela
Victoria Bellorin, Universidad de Los Andes (ULA), Venezuela
Yelibeth Méndez López, Universidad de Los Andes (ULA), Venezuela
Yennifer Hayde Contreras, Universidad de Los Andes (ULA), Venezuela

Avances en Biomedicina es el órgano divulgativo oficial del Instituto de Inmunología Clínica – ULA. Esta publicación periódica busca la promoción, difusión y discusión del impacto de los trabajos realizados por los miembros de la comunidad científica regional, nacional e internacional. Pretende además fomentar la actividad científica de difusión de resultados en los investigadores noveles, tanto en el área de pregrado como de postgrado.

Es una revista científica online, con una periodicidad cuatrimestral y cuenta con las siguientes secciones: Revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones rápidas; y dos secciones destinadas a los investigadores noveles y a los pioneros en los diferentes campos de las ciencias de la medicina, biología y biotecnología. Esta revista cuenta con sistema de arbitraje, llevado a cabo por al menos dos revisores expertos en al área, seleccionados por el Consejo Editorial.

Avances en Biomedicina no se hace responsable del contenido, opiniones, aplicaciones o material que sea suministrado por los autores. Además, se asume que todas las publicaciones recibidas se rigen por las normas de honestidad científica y ética profesional, por lo que la revista no se hace responsable en el caso de que algún autor incurra en la infracción de las mismas.

Indizada en:
1. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
2. Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (Inbiomed).
3. REVENCYT código: RV A040
4. Latindex
5. Index Copernicus International S.A.
6. SHERPA/RoMEO
7. DIALNET
8. eRevistas
9. Directory of Research Journal Indexing (DRJI)
10. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología)
11. Directory of Research Journals Indexing
12. Redalyc
13. National Library of Medicine (NLM) Catalog
14. Directory of Open Access Journals (DOAJ)
15. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología)

VOLUMEN 4, N°2, AGOSTO 2015
DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Red:
Correos electrónicos:
avanbiomed.idic@ula.ve, avanbiomed.idic@gmail.com
Acceso online:
http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina
http://www.imbiomed.com.mx
http://www.revencyt.ula.ve/rev_nuevas/principal.htm
http://www.latindex.org/buscador/ficRev.html?folio=21053&opcion=1
http://journals.indexcopernicus.com/passport.php?id=7837
http://www.sherpa.ac.uk/romeo/search.php?jtitle=avances+en+biomedicina&issn=&zetocpub=Universidad+de+Los+Andes%2C+Instituto+de+Inmunolog%EDa+Cl%EDnica&romeopub=Universidad+de+Los+Andes%2C+Instituto+de+Inmunolog%EDa+Cl%EDnica&flDnum=|&mode=simple&la=en&version=&source=journal&sourceid=23121
http://dialnet.unirioja.es/servlet/revista?codigo=19470
http://www.erevistas.csic.es/ficha_revista.php?oai_iden=oai_revista751
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/?term=Avances+en+Biomedicina
https://doaj.org/toc/1bf3d473f6b042dca59a9576abdb31eb
http://www.drji.org/JournalProfile.aspx?jid=2244-7881
http://sjournals.net/sjournalsindex/?p=40

Agradecimiento:
Financiada parcialmente por **FUNDACITE MÉRIDA S12-3863**

Instituto de Inmunología Clínica:
Dirección: Edificio Luis Pasteur, al lado del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Av. 16 de Septiembres, Sector Campo de Oro. Mérida 5101. Venezuela.

Copyright:
Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 4(2), Agosto 2015
Copyright: © ULA 2015
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Tabla de contenido

EDITORIAL

47 **La Universidad de fiesta….**
Jesús Alfonso Osuna C

ARTÍCULOS ORIGINALES

48-55 **Características clínicas y citogenéticas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de casos**
Clinical and cytogenetic features in Wolf-Hirschhorn syndrome. Case series
Francisco Cammarata-Scalisi, Michele Callea, Dianora Araque, María Angelina Lacruz-Rengel, Gloria Da Silva, Rodolfo Josué Ramírez, Fabiola López

56-63 **Comparación de guantes de látex de uso clínico de diferentes marcas comerciales mediante microscopía electrónica de barrido**
Comparation of latex gloves clinical use of different trademark by electronic scanning microscopy
Gilberto González, Ismael Peraza, Valeria Vicuña, Gelin Mejías

64-68 **Síndrome de Williams-Beuren. Enfoque diagnóstico a través del fenotipo**
Williams-Beuren syndrome. Diagnostic approach through of the phenotype
María Angelina Lacruz-Rengel, Francisco Cammarata-Scalisi, Michele Callea, Florines Peña Avendaño, María Katheryne Peña Meneses, Gloria Da Silva, Justo Santiago, Santiago Peñaloza, Rafael Colina

69-78 **Effect of naringenin, hesperetin and their glycosides forms on the replication of the 17D strain of yellow fever virus**
Efecto de la naringenina, hesperetina y sus formas glicosidadas sobre la replicación de la cepa 17D del virus de la fiebre amarilla
Mariana Castrillo, Tania Córdova, Gustavo Cabrera, Morella Rodríguez-Ortega

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

79-91 **Uncommon and Neglected Venezuelan Viral Diseases: Etiologic Agents, Physiopathological, Clinical and Epidemiological Characteristics**
Enfermedades virales venezolanas infrecuentes y olvidadas: agentes etiológicos, características fisiopatológicas, clínicas y epidemiológicas
Juan C. Gabaldon-Figueira, Siham Salmen, Guillermo Teran-Angel

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 4(2), Agosto 2015
Copyright: © ULA 2015
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

CASOS CLÍNICOS

92-94 **Vólvulo intestinal del intestino delgado en el tercer trimestre del embarazo**
Small bowel intestinal volvulus in third trimester of pregnancy
Anny Cuevas-González, José Prieto Montaño, Eduardo Reyna-Villasmil, Ismael Suárez-Torres

95 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

96 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

97-98 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 4(2), Agosto 2015, p 47
Copyright: © ULA 2015
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Editorial

La Universidad de fiesta….

Una investigadora de nuestra universidad, comentando artículo de opinión de mi autoría sobre realidades de nuestro país, entre ellas la educación universitaria, me expresó: …"Yo continúo haciendo lo que puedo con lo que tengo, me resisto a ser mediocre, aunque ahora he pasado a ser una indigente científica…". Respuesta reveladora de la agraviante realidad de quienes intentan hacer ciencia en nuestra universidad, por los escasos recursos que el gobierno nacional destina para tan importante actividad.

La frase de aquella investigadora, además de ser protesta, revela fortaleza de espíritu y firmeza de convicciones. Me atrevo a pensar que tal certidumbre para enfrentar el momento que vive la Universidad de Los Andes, es la que inspira a Profesores como Mario Cosenza del Departamento de Física, Ramón Pino del Departamento de Matemática y Fermín Rada, del Departamento de Biología, de nuestra Facultad de Ciencias, que junto con la Profesora Liliana López del Departamento de Química de la UCV, y Patricia Miloslavich del Departamento de Biología de la USB, fueron galardonados con el Premio de la Fundación Empresas Polar "Lorenzo Mendoza Fleury", premio al conocimiento y a la ciencia, en su XVII edición.

Entonces, hay motivo para estar de fiesta, aun en las circunstancias y en la condición de incertidumbre que llena espacios, que entristece aulas y laboratorios, sin llegar a doblegar el espíritu de lucha de los universitarios. Es fiesta del espíritu y de la conciencia. Es fiesta en los cubículos, no sólo de los galardonados, sino de toda la comunidad universitaria.

Felicito a los Profesores de nuestra Facultad de Ciencias que se hicieron acreedores de tan preciado galardón, y a los Profesores de las universidades hermanadas con la nuestra, en luchas reivindicativas por la dignidad universitaria, y por la dignidad y bienestar de los venezolanos. Qué mejor ofrenda para enriquecer el acervo histórico de nuestra alma mater la Universidad de Los Andes, que la entregada por nuestros Profesores galardonados, quienes por sus logros, llenan espíritu y espacios de alegría y esperanza

Doctor Jesús Alfonso Osuna C
Profesor Titular Jubilado de la Facultad de Medicina
Universidad de Los Andes
Email: jesusosuna@gmail.com

Como citar éste artículo: Osuna JA. La Universidad de fiesta….. ***Avan Biomed*** 2015; 4: 47

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 4(2), Agosto 2015, p 48-55
Copyright: © ULA 2015
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Características clínicas y citogenéticas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de casos

(Clinical and cytogenetic features in Wolf-Hirschhorn syndrome. Case series)

Francisco Cammarata-Scalisi[1]✉, Michele Callea[2], Dianora Araque[1], María Angelina Lacruz-Rengel [3], Gloria Da Silva [1], Rodolfo Josué Ramírez [4], Fabiola López [4]

[1] Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Merida, Venezuela. [2] Institute for Maternal and Child Health IRCCS Burlo Garofolo. Trieste, Italy. [3] Servicio de Neuropediatría. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. [4] Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

Recibido: 17 de Abril 2015
Aceptado: 1 de Julio 2015
Disponible online: 6 de Julio 2015

[ARTICULO ORIGINAL]

Resumen (español)

El síndrome de Wolf-Hirschhorn es una entidad genética producida por una deleción parcial que abarca la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Las manifestaciones más frecuentes son anomalías craneofaciales, retraso psicomotor y alteraciones neurológicas. La incidencia estimada es de 1 en 50.000 nacimientos, aunque hay un subdiagnóstico de esta entidad. El objetivo de este estudio es describir cuatro casos clínicos del síndrome de Wolf-Hirschhorn con descripción específica de los hallazgos clínicos y citogenéticos.

Palabras clave (español)

Cromosoma 4, deleción parcial, Wolf-Hirschhorn.

Abstract (english)

Wolf-Hirschhorn syndrome is a genetic entity produced by a partial deletion spanning the distal short arm of chromosome 4 (4p16.3). The most common manifestations are craniofacial anomalies, psychomotor retardation and neurological disorders. The estimated incidence is 1 in 50,000 births, although there is an underdiagnosis of this entity. The aim of this study is to describe four clinical cases of Wolf-Hirschhorn syndrome with specific description of clinical and cytogenetic findings

Keywords (english)

Chromosome 4, partial deletion, Wolf-Hirschhorn

Introducción

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH, OMIM 194190), es una entidad genética infrecuente, caracterizada principalmente por alteraciones cráneo-faciales, convulsiones, retardo del crecimiento y mental (1). Se define como una cromosomopatía estructural, un síndrome polimalformativo (síndrome 4p-, monosomía 4p) (2) y es producto de la microdeleción distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3) (3). Desde el punto de vista molecular, tres genes han sido descritos, como los principales candidatos implicados (4):el gen *WHSC1*, localizado en la zona denominada región crítica del SWH (WHSCR), se cree que su deleción está asociada con la expresión del fenotipo característico de esta entidad (5); el gen

✉ **Autor de correspondencia:** Dr. Francisco Cammarata-Scalisi. Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría IAHULA, Estado Mérida. Venezuela. Teléfono: 58-274-2403208. Correo electrónico: francocammarata19@gmail.com

WHSC2, denominado región WHSCR-2 y un gen acompañante de la WHSCR llamado *LETM1*, el cual está implicado en la señalización del calcio y ha sido vinculado con la aparición de convulsiones (6). Por esta situación, el SWH se considera un síndrome de genes contiguos (2).

Fue descrito por primera vez por Hirschhorn y Cooper en 1961 (7), y por Wolf y col. (8) en 1965, y se caracteriza por el típico rasgo craneofacial, en el cual la nariz es ancha y se continúa con la frente, lo cual da a la cara un aspecto en forma de "casco de guerrero griego", microcefalia, hipertelorismo ocular, frente alta con glabela prominente, micrognatia, orejas de implantación baja y displásicas. Todos los individuos afectados presentan retardo en el crecimiento pre y postnatal, alteración cognitiva de grado variable e hipotonía muscular generalizada. Las convulsiones aparecen aproximadamente en 50-100% (2). Entre otros hallazgos, se incluyen anomalías esqueléticas (60-70%), cardiopatía congénita (50%), pérdida de la audición (40%), malformaciones del tracto urinario (25%) y alteraciones estructurales cerebrales (33%) (2,4,6-9). Menos de 25% de los casos cursan con defectos hepáticos o de vesícula biliar, diafragmáticos, esofágicos, intestinales, pulmonares y/o aórticos (10).

Entre las manifestaciones clínicas necesarias para sospechar el diagnóstico de SWH figuran, el fenotipo facial característico en casco de guerrero griego, retraso del crecimiento pre y postnatal, retardo del desarrollo psicomotor/cognitivo, convulsiones y alteraciones en el electroencefalograma. Estas características son consideradas criterios diagnósticos mínimos (11,12). Considerando que pequeñas y grandes deleciones de la región 4p16.3 están asociadas a las características fenotípicas leves y severas del SWH respectivamente, se ha sugerido una clasificación en tres categorías basadas en la presentación clínica: una forma "leve" (deleción menor a 3.5 Mb) referida a aquellos pacientes con retraso mental leve, lenguaje fluido y marcha independiente generalmente a los 2-3 años de edad; una forma "clásica" (deleción de 5-18 Mb) caracterizada por las malformaciones descritas con retardo motor y del lenguaje severo y finalmente, una forma "severa" (deleciones mayores de 22-25 Mb) que cursa retardo psicomotor y mental severo, dismorfia facial, escoliosis severa, además de comportamiento psicótico (13,14).

El objeto del presente estudio es presentar una serie de cuatro casos clínicos del SWH evaluados en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, haciendo énfasis en los hallazgos clínicos y citogenéticos.

Descripción de los casos

Caso 1

Lactante menor masculino de nueve meses de edad, referido por presentar dismorfia facial, hipotonía generalizada y retraso psicomotor.

Antecedentes familiares: padres no consanguíneos, la madre de 20 años sana y el padre de 37 años de edad, hipertenso. Sin fenotipo similar al propósito en sus familias.

Antecedentes obstétricos: primer hijo de la pareja, embarazo controlado, que presentó hipomotilidad fetal.

Antecedentes perinatales: nacimiento por cesárea a las 38,6 semanas, por bradicardia fetal y presentación podálica. El llanto fue débil al nacer, permaneciendo hospitalizado por bajo peso, displasia congénita de cadera y criptorquidia bilateral. El peso al nacer fue 1.700 g, (P <3), SDS -4,0 y la talla al nacer 44 cm, (P <3), SDS -4,9.

Examen físico: microcéfalo, occipucio plano, fontanela anterior permeable, cabello escaso, perfil en casco de guerrero griego, arco superciliar poco marcado, frente amplia, cejas muy arqueadas, hipertelorismo ocular, hendiduras palpebrales hacía abajo; raíz y puente nasal altos y anchos, punta con surco medial, columela corta y ancha, *filtrum* corto y ancho. En boca, la lengua con surco medial, labio superior grueso, y el inferior más fino, hipertrofia gingival y microrretrognatia. La auscultación cardiopulmonar fue normal; se evidencia hernia umbilical, criptorquidia bilateral y bolsas escrotales hipotróficas. En extremidades pliegue palmar único y braquidactilia, los pies lucen cortos, el *hallux* pequeño y en el pie izquierdo sindactilia cutánea de 2º-3º y 4º-5º dedos de los pies. Paciente vigil, irritable al examen físico, con hipotonía severa generalizada, ausencia de control cefálico, no toma objetos con sus manos ni sigue con la mirada, aunque atiende a estímulos sonoros.

Exámenes complementarios: resonancia magnética nuclear cerebral sin signos de organicidad. La ecocardiografía sin alteraciones. La ecografía genital: testículo derecho paravesical e izquierdo a nivel de orificio inguinal profundo. El estudio citogenético realizado por técnica convencional de bandeo GTG resultó 46,XY,4p- [35 metafases analizadas] (ver tabla 1).

Tabla 1. Principales características clínicas en los pacientes estudiados.

Hallazgos Clínicos	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo	**M**	**M**	**M**	**F**
Disminución de movimientos fetales	+	+	+	+
Retardo del crecimiento intrauterino	+	+	-	+
Microcefalia	+	+	-	+
Anomalías cerebrales estructurales	-	+	-	-
Perfil casco de guerrero griego	+	+	+	+
Asimetría cráneo-facial	+	+	+	+
Dimorfismo facial	+	+	+	+
Hipertelorismo ocular	+	+	+	+
Cejas arqueadas	+	+	+	-
Raíz y puente nasal alto y ancho	+	+	-	+
Pabellones auriculares rotados	-	+	+	-
Labio y/o paladar hendido	-	-	-	-
Filtrum corto	+	+	-	-
Micrognatia	+	-	-	+
Defectos cardiacos	-	+	-	+
Defectos del tracto genitourinario	-	+	-	-
Criptorquidia	+	-	-	-
Anomalías esqueléticas	-	+	-	-
Lesiones en piel (Hemangiomas)	-	-	-	-
Hipotrofia muscular	+	+	+	+
Hipotonía	+	+	+	+
Retardo psicomotor	+	+	+	+
Retardo mental	**IN**	**IN**	**IN**	**IN**
Convulsiones	-	+	-	-
Dificultades de alimentación	+	+	+	+
Defectos auditivos	-	+	-	-
Deficiencia de anticuerpos	**NE**	**NE**	**NE**	**NE**
Deambulación	**IN**	**IN**	**IN**	**IN**
Conductas estereotipadas	-	-	-	-
Control de esfínter	**IN**	**IN**	**IN**	**IN**
Estudio citogenético	**46,XY,4p-**	**46,XY,4p-**	**46,XY/46,XY,4p-**	**46,XX/46,XX,r(4)**

M: masculino, **F**: femenino, **NE**: no evaluado, **IN**: inmadurez neurológica acorde a la edad.

Evolución: presentó paro cardiorespiratorio secundario a descompensación por síndrome diarreico agudo y febril al mes de edad. Presenta procesos bronquiales a repetición. Es valorado por el Servicio de Oftalmología Pediátrica por presentar cataratas, además de Ortopedia y Traumatología, Cirugía Pediátrica, Endocrinología, Neuropediatría, Centro de Desarrollo Infantil y Genética Médica.

Caso 2

Recién nacido masculino de 14 días de vida, referido por presentar dismorfia facial y pie equino varo bilateral.

Antecedentes familiares: ambos padres de 22 años de edad, sanos, no consanguíneos y sin fenotipo similar al propósito en sus familias.

Antecedentes obstétricos: producto de III Gesta, III Cesáreas; embarazo controlado complicado con amenaza de parto pretérmino, infección de vías urinarias, ruptura prematura de membranas, oligohidramnios severo e hipomotilidad fetal.

Antecedentes perinatales: nacimiento por cesárea a las 36 semanas por bradicardia fetal y presentación oblicua. Requirió reanimación, permaneciendo hospitalizado por síndrome de dificultad respiratoria y riesgo de sepsis. El peso al nacer fue de 2.280 g, (P<3), SDS -2,5 y la talla al nacer de 45 cm, (P<3), SDS -4,1.

Examen físico: dolicocefalia, cabello escaso, perfil en casco de guerrero griego, frente amplia, arco superciliar poco marcado, cejas arqueadas y escasas, hendiduras palpebrales hacia abajo, proptosis y esotropía bilateral. Nariz con raíz y puente nasal altos y anchos, punta aplanada, columela prominente, narinas asimétricas, hipoplasia de alas nasales, *filtrum* corto, convexo y pilares poco marcados. Boca con comisuras labiales dirigidas hacia abajo, labio superior protruye sobre el inferior más fino, (figura 1), paladar ojival, microrretrognatia. Pabellones auriculares en asas, rotados posteriormente y antihelix prominente. Cuello corto, soplo holosistólico grado III/VI. Se palpó tumoración de consistencia blanda a nivel de región inguinal derecha y a nivel genital se observó hipospadia. Extremidades con pie equino varo bilateral (figura 1). Hipotonía severa generalizada.

Exámenes complementarios: anemia moderada y leve leucocitosis. Elevación de cifras de

creatinina, urea, triglicéridos y colesterol. La ecografía transfontanelar evidenció dilatación de ventrículos laterales a expensas de las astas occipitales. Los potenciales evocados visuales resultaron anormales con patrones sugestivos de compromiso mielínico en la vía visual anterior. Los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral fueron anormales con un retardo de la activación de los receptores cocleares. La ecocardiografía evidenció foramen oval permeable, comunicación interventricular perimenbranosa y estenosis pulmonar moderada. La ecografía renal demostró riñón derecho no visible y el izquierdo con uretropielocaleptasia. El estudio citogenético realizado por técnica convencional de bandeo GTG resultó 46,XY,4p [30 metafases analizadas] (tabla 1).

Evolución: desfavorable, fue intervenido al mes y medio de vida por la presencia de hernia inguinal derecha. Estaba pendiente la intervención de reflujo vesicoureteral grado V e hipospadia. Retardo del desarrollo psicomotor importante a los cinco meses de edad, sin sostén cefálico. Presentó microcefalia y poco progreso pondoestatural. Padeció insuficiencia renal, ameritando múltiples hospitalizaciones y convulsiones, falleciendo a los siete meses de edad por descompensación cardiaca.

Caso 3

Lactante mayor masculino de 16 meses de edad, referido por presentar dismorfia facial y retraso psicomotor.

Antecedentes familiares: padres no consanguíneos, la madre de 22 años y el padre de 28 años de edad. La madre presenta migraña, escoliosis, y fue intervenida quirúrgicamente por hernia discal lumbar. Sin antecedentes de fenotipo semejante en sus familia.

Antecedentes obstétricos: primer embarazo de la pareja, controlado, complicado con bronquitis y amenaza de parto pretérmino que desencadenó trabajo de parto.

Antecedentes perinatales: nacimiento por cesárea a las 35 semanas. Lloró al nacer, estuvo hospitalizado durante tres días por alteración en la deglución y presentó ictericia neonatal. El peso al nacer fue de 3.400 g, (P 50-75), SDS 0,5 y la talla al nacer de 50 cm, (P 25-50), SDS -0,1.

Examen físico: normocéfalo, de cabello escaso, perfil en casco de guerrero griego, arco superciliar poco marcado, región frontal amplia, cejas escasas, hipertelorismo ocular, hendiduras palpebrales hacia abajo, proptosis, estrabismo divergente alternante, narinas antevertidas y *filtrum* plano. Paladar ojival. Pabellones auriculares en asa con apéndices preauriculares bilaterales, (figura 1). *Pectum escavatum*, pezones invertidos y auscultación cardiopulmonar normal. Hernia umbilical e inguinal derecha. Genitales masculinos con pene incluido. En extremidades pliegue transverso único derecho y a nivel neurológico hipotonía.

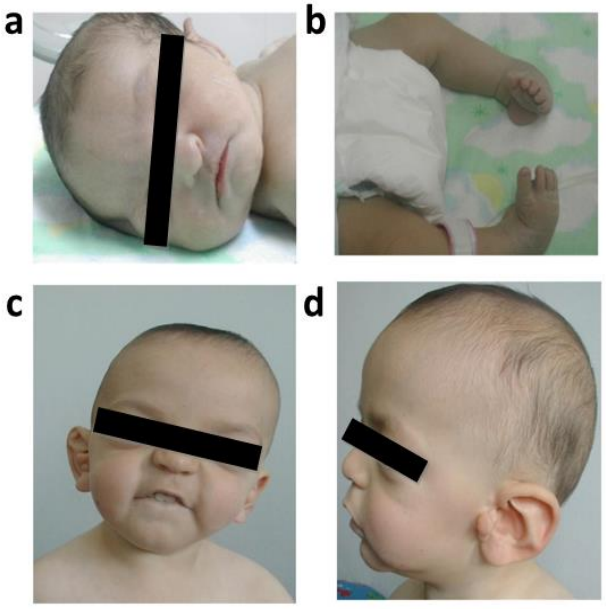


Figura 1. Fenotipo del SWH en los pacientes del caso 2 y 3. **1a** y **1b** corresponden al caso 2. **1a** muestra región frontal amplia, arco superciliar poco marcado y cejas escasas que en parte proporcionan el característico perfil en casco de guerrero griego y en **1b** se evidencia pie equino varo bilateral. **1c** y **1d** representan el caso 3. **1c** se muestra igualmente región frontal amplia, arco superciliar poco marcado y cejas escasas y en 1d cabello escaso y pabellones auriculares con rotación posterior y apéndices preauriculares.

Exámenes complementarios: anemia leve, los otros parámetros hematológicos y química sanguínea dentro de la normalidad. La ecografía transfontanelar, ecocardiografía y ecografía renal resultaron normales. El estudio citogenético realizado por técnica convencional de bandeo GTG resultó 46,XY/46,XY,4p-, [40 metafases analizadas], de los cuales 10% de las células estudiadas, presentaron monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 4 (tabla 1).

Evolución: favorable, a pesar del retardo psicomotor. Actualmente está en seguimiento por los Servicios de Cirugía Pediátrica, Oftalmología, Gastroenterología, Neuropediatría, Centro de Desarrollo Infantil y Genética Médica.

Caso 4

Recién nacido femenino de 26 días de vida, referida por presentar cardiopatía congénita compleja: tetralogía de Fallot y dismorfismo facial.

Antecedentes familiares: madre de 27 años y padre de 41 años de edad, ambos sanos. Retinosis pigmentaria en un tío, una tía, dos primos hermanos y el abuelo paterno. No consanguíneos y sin antecedentes de fenotipo semejante en sus familias.

Antecedentes obstétricos: producto de tercera gesta, embarazo controlado complicado con trabajo de parto pretérmino.

Antecedentes perinatales: parto por vía vaginal a las 36 semanas. Lloró al nacer, permaneciendo hospitalizada durante diez días por cianosis, con diagnóstico de cardiopatía congénita. El peso al nacer fue de 1650 g (P<3) SDS -3,9 y la talla al nacer de 43 cm (P <3) SDS -4,9.

Examen físico: microcefalia, perfil en casco de guerrero griego, arco superciliar poco marcado, frente amplia, cejas escasas, hipertelorismo ocular, hendiduras palpebrales horizontalizadas, puente y raíz nasal altos, *filtrum* convexo. Paladar ojival y microretrognatia. Pabellones auriculares con hipertricosis en hélix. Cuello corto, soplo sistólico en foco aórtico y pulmonar. En abdomen diástasis de los músculos rectos anteriores. En extremidades clinodactilia de quinto dedo, pliegue palmar único bilateral, implantación proximal del cuarto dedo del pie bilateral. Piel marmórea y con cianosis generalizada al llorar. Hipotonía generalizada.

Exámenes complementarios: la valoración cardiovascular evidencia tetralogía de Fallot y la ecografía transfontanelar indicó hidrocefalia. El estudio citogenético realizado por técnica convencional de bandeo GTG: mostró 46,XX/46,XX,r(4), [35 metafases analizadas] con 86% de las células estudiadas con presencia de un cromosoma del par4 en anillo (tabla 1 y figura 2).

Figura 2. Estudio citogenético del paciente del caso 4. Se señalan los dos cromosomas del par 4, uno de ellos en anillo. Estudio citogenético del paciente del caso 4. La flecha superior muestra un cromosoma 4 sin alteración estructural y la inferior el cromosoma 4 en anillo

Evolución: desfavorable falleciendo a los 40 días de nacida por descompensación producida por la cardiopatía.

Discusión

La mayoría de los casos de SWH descritos en la literatura tienen deleciones terminales importantes con una presentación clínica típica severa (15). Dos de los casos expuestos en el presente estudio fueron deleciones terminales del brazo corto del cromosoma 4 en todas las células estudiadas y dos mosaicos, uno con deleción terminal y otro como cromosoma en anillo. Dos de los pacientes habían fallecido antes del año de vida, presentado fenotipos severos, uno con la deleción presente en forma homogénea y el otro en mosaico (casos 2 y 4, respectivamente). Los otros dos casos en los que se sigue su evolución fenotípica, uno de presentación severa con deleción terminal homogénea y el otro leve a pesar de presentar dismorfismo facial, con deleción en mosaico cuya alteración estructural estuvo presente solamente en 10% de las células estudiadas (casos 1 y 3, respectivamente). En la presente serie, los mosaicos, no significaron una expresión más leve del síndrome. Los estudios citogenéticos realizados en los padres de

los pacientes fueron normales por lo que las alteraciones encontradas en sus hijos fueron consideradas de *novo* en todos los casos.

Actualmente, existen técnicas moleculares avanzadas que permiten detectar microdeleciones con fenotipos menos evidentes (15). Las deleciones de *novo* son la causa más frecuente del SWH, siendo de origen paterno en la mayoría de los casos (15-17), mientras que las translocaciones son responsables de 10-15% de los casos (18) y en menor medida, otras alteraciones como la presencia de un cromosoma del par 4 en anillo y mosaicismo (3); éstas dos últimas presentes en este estudio. Además, como se trata de un síndrome de genes contiguos, un número variable de genes contribuyen al fenotipo en cada paciente (15,19,20). Como ya se hizo referencia, la supresión del gen *WHSC1* se considera la causa del fenotipo facial (1,19). En un estudio realizado a dos pacientes con microdeleciones de novo en la región 4p16.3, cuya supresión fue distal para WHSCR y el punto de corte se encontraba dentro los límites distales para WHSCR2, se presentaron manifestaciones como: retraso en el crecimiento, leve retardo en el desarrollo y dificultades para alimentarse; aun así, las características faciales no fueron las típicas del SWH (18), lo que apoyaría esta hipótesis. Por ello, se recomienda un estudio genético apropiado para caracterizar correctamente al paciente. Esto es importante no sólo con fines diagnósticos, sino también pronósticos, ya que determinadas alteraciones genéticas añadidas a la deleción, así como el tamaño de la deleción pueden asociarse a un peor pronóstico (2). Los estudios citogenéticos realizados en los pacientes estudiados fue por técnica convencional de bandeo GTG, disponible en la institución, por lo cual, debido a la resolución microscópica de la técnica, no podemos determinar el tamaño de la deleción, ni identificar los genes implicados y por este motivo, no podemos establecer una correlación genotipo-fenotipo. Sin embargo, se pudo describir el fenotipo y presentar tres diferentes tipos de alteración cromosómica en el SWH, dos de ellas inusuales.

Teniendo en cuenta la similitud de los hallazgos clínicos con otras entidades resulta importante establecer diagnósticos diferenciales con aquellas entidades que cursen con dismorfia facial, microcefalia, asimetría craneal y retardo mental (10), así como con otras alteraciones cromosómicas entre ellas, la deleción del brazo corto del cromosoma 5, trisomías de los cromosomas 18, 13, 8, síndrome XXX, y trastornos génicos como el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (10), deben considerarse al momento de establecer el diagnóstico y acentúan la importancia de la realización del estudio citogenético.

Battaglia y col. (9) estimaron la incidencia del SWH en recién nacidos de 1/20.000 - 1/50.000, observándose en todos los grupos étnicos y con un predominio en el sexo femenino de 2:1. Sin embargo, un número importante de pacientes son erróneamente diagnosticados o no reconocidos. Las cifras de supervivencia estimadas alcanzan 35% de los individuos afectados; el resto muere durante los primeros dos años de vida. Por ello, es importante supervisar a estos pacientes, porque algunos pueden alcanzar un desarrollo psicomotor más avanzado del que se esperaría (17), con casos de supervivencia de hasta los 16 años de edad (10).

Es importante realizar un diagnóstico acertado de la entidad y conocer su historia natural al momento de emitir el asesoramiento genético para el paciente y su familia. El conocimiento de la historia natural, permite establecer pautas para la supervisión de la salud y orientación preventiva, apoyando a profesionales y familiares a desarrollar estrategias individualizadas, así como planes terapéuticos específicos para cada paciente (17).

El diagnóstico generalmente se sospecha por los rasgos craneofaciales típicos, retraso psicomotor, del crecimiento y convulsiones, confirmándose mediante estudios citogenéticos o moleculares que evidencien la deleción en la WHSCR. Entre ellos, figuran el cariotipo convencional de bandeo GTG o de alta resolución, el cual detecta aproximadamente 50-60% de las deleciones en el SWH; la hibridación fluorescente *in situ* (*FISH*) que detecta más de 95% de las deleciones mediante el uso de una sonda locus específica, permitiendo visualizar directamente la región crítica. El *microarray* de hibridación genómica comparada (*CGH*), puede detectar todas las deleciones en la WHSCR conocidas en la actualidad y puede determinar con mayor precisión si la deleción es parcial o forma parte de un desequilibrio más complejo (9). Por lo tanto, se considera actualmente como una de las principales herramientas para la detección de síndromes de microdeleciones/microduplicaciones, anomalías subteloméricas o reordenamientos cromosómicos desequilibrados (21). Aunque no se dispuso de las técnicas de *FISH y array CGH* para el estudio de los pacientes, el cariotipo convencional fue suficiente para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de estos pacientes es de sostén, e incluye rehabilitación personalizada con especial atención en el desarrollo motor, cognitivo y social. Las convulsiones tienen tratamiento

farmacológico (16). Las terapias en las dificultades de la alimentación y medidas antirreflujo suelen ser efectivas en los casos más leves. En los más severos, la gastrostomía o fundoaplicación gastroesofágica resultan eficaces. El tratamiento de las anomalías esqueléticas deberá adecuarse a las necesidades particulares de cada paciente, así como los trastornos oculares, auditivos, cardíacos, urinarios, e inmunológicos, entre otros (10,19). El manejo interdisciplinario, así como la creación de grupos de apoyo, resultan necesarios. Se ha observado mejoría evolutiva en habilidades motoras y cognitivas a medida que el niño crece, siendo factible en algunos casos la marcha independiente o asistida y la incorporación a las tareas domésticas (22,23).

El estudio citogenético es indispensable para establecer un correcto diagnóstico que permita establecer medidas preventivas y aplicar el tratamiento más adecuado para asegurar una mejor calidad de vida. Por ello es vital el reconocimiento precoz de esta condición siendo la evaluación multidisciplinaria esencial para el seguimiento y un oportuno asesoramiento genético familiar.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

References

1. Bergemann AD, Cole F, Hirschhorn K. The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome. Trends Genet 2005; 21: 188-95. [PubMed] [Google Scholar]
2. Blanco-Lago R, Málaga I, García-Peñas JJ, García-Ron A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de 27 pacientes: características epidemiológicas y clínicas. Situación actual de los pacientes y opinión de sus cuidadores respecto al proceso diagnóstico. Rev Neurol 2013; 57: 49-56. [PubMed] [Google Scholar]
3. Aviña JA, Hernández DA. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: Microdeleción distal del brazo corto del cromosoma 4. Rev Chil Pediatr 2008; 79: 50-3. [Google Scholar]
4. Zollino M, Lecce R, Fischetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, Buttè C, Memo L, Capovilla G, Neri G. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. Am J Hum Genet 2003; 72: 590-7. [PubMed] [Google Scholar]
5. Hajdu I, Ciccia A, Lewis SM, Elledge SJ. Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in the cellular response to DNA damage. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 13130-4. [PubMed] [Google Scholar]
6. Endele S, Fuhry M, Pak SJ, Zabel BU, Winterpacht A. *LETM1*, a novel gene encoding a putative EF-hand Ca(2+) binding protein, flanks the Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) critical region and is deleted in most WHS patients. Genomics 1999; 60: 218-25. [PubMed] [Google Scholar]
7. Hirschhorn K, Cooper HL, Firschein IL. Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. Humangenetik 1965; 1: 479-82. [PubMed] [Google Scholar]
8. Wolf U, Reinwein H. Porsch R, Schröter R, Baitsch H. Deficiency on the short arms of a chromosome No.4. Humangenetik 1965; 1: 397-413. [PubMed] [Google Scholar]
9. Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. Am J Med Genet C Semen Med Genet 2008; 148C: 246-51. [PubMed] [Google Scholar]
10. Medina R, Rojas M, Guevara R, Cañizales E, Jaimes V. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Arch Venez Puer Ped 2008; 71: 91-5. [Google Scholar]
11. Fisch GS, Carpenter N, Howard-Peebles PN, Holden JJ, Tarleton J, Simensen R, Battaglia A. Developmental trajectories in syndromes with intellectual disability, with a focus on Wolf-Hirschhorn and its cognitive-behavioral profile. Am J Intellect Dev Disabil 2012; 117: 167-79. [PubMed] [Google Scholar]
12. Marshall AT. Impact of chromosome 4p- syndrome on communication and expressive language skills: a preliminary investigation. Lang Speech Hear Serv Sch 2010; 41: 265-76. [PubMed] [Google Scholar]
13. Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, Neri G. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2008; 148C: 257-69. [PubMed] [Google Scholar]
14. Malvestiti F, Benedicenti F, De Toffol S, Chinetti S, Höller A, Grimi B, Fichtel G, Braghetto M, Agrati C, Bonaparte E, Maggi F, Simoni G, Grati FR. Recombinant chromosome 4 from a familial pericentric inversion: prenatal and adulthood Wolf-Hirschhorn phenotypes. Case Rep Genet 2013; 2013: 306098. [PubMed] [Google Scholar]
15. Sukarova-Angelovska E, Kocova M, Sabolich V, Palcevska S, Angelkova N. Phenotypic variations in Wolf-Hirschhorn syndrome. Balkan J Med Genet 2014; 17: 23-30. [PubMed] [Google Scholar]
16. Dallapiccola B, Mandich P, Bellone E, Selicorni A, Mokin V, Ajmar F, Noveli G. Parental origin of chromosome 4p deletion in Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet 1993; 47: 921-4. [PubMed] [Google Scholar]
17. Tupler R, Bortotto L, Bühler EM, Alkan M, Malik NJ, Bösch-Al Jadooa N, Memo L, Maraschio P. Paternal origin of the novo deleted chromosome 4 in Wolf-Hirscchorn syndrome. J Med Genet 1992; 29: 53-5. [PubMed]
18. Battaglia A, Carey JC. Health supervision and anticipatory guidance of individuals with Wolf-Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet 1999; 89: 111-5. [PubMed] [Google Scholar]
19. South ST, Bleyl SB, Carey JC. Two unique patients with novel microdeletions in 4p16.3 that exclude the WHS critical regions: implications for critical region designation. Am J Med Genet A 2007; 143A: 2137-42. [PubMed] [Google Scholar]

20. Engbers H, van der Smagt JJ, van 't Slot R, Vermeesch JR, Hochstenback R, Poot M. Wolf-Hirschhorn syndrome facial dysmorphic features in a patient with a terminal 4p16.3 deletion telomeric to the WHSCR and WHSCR 2 regions. Eur J Hum Genet 2009; 17: 129-32. [PubMed] [Google Scholar]
21. Saberi A, Shariati G, Hamid M, Galehdari H, Abdorasouli N. Wolf-Hirschhorn syndrome: a case with normal karyotype, demonstrated by array CGH (aCGH). Arch Iran Med 2014; 17: 642-4. [PubMed] [Google Scholar]
22. Battaglia A, Carey JC, Voskochil DH, Cederholm P, Opitz JM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS): a history in pictures. Clin Dysmorphol 2000; 9: 25-30. [PubMed] [Google Scholar]
23. Opitz JM. Twenty-seven-year follow-up in the Wolf-Hirschhron syndrome. Am J Med Genet 1995; 55: 459-61. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar este artículo: Cammarata-Scalisi F, Callea M, Araque D, Lacruz-Rengel MA, Da Silva G, Ramírez RJ, López F. Características clínicas y citogenéticas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de casos. ***Avan Biomed*** 2015; 4: 48-55.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 4(2), Agosto 2015, p 56-63
Copyright: © ULA 2015
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Comparación de guantes de látex de uso clínico de diferentes marcas comerciales mediante microscopía electrónica de barrido

(Comparation of latex gloves clinical use of different trademark by electronic scanning microscopy)

Gilberto González[1,2] ✉, Ismael Peraza[1], Valeria Vicuña[1], Gelin Mejías[3]

[1]Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud, sede Aragua. Escuela de Bioanálisis Aragua, Venezuela. [2]Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua, Venezuela. [3]Centro de Microscopia Electrónica, Facultad de Ingeniería, Escuela de Metalurgia, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Recibido: 26 de Mayo de 2015
Aceptado: 6 de Julio de 2015
Publicación online: 27 de Julio de 2015

[TRABAJO ORIGINAL]

Resumen (español)

El uso de guantes de látex representa la primera barrera contra patógenos por parte del personal de ciencias de la salud, sin embargo, es cotidiano escuchar quejas sobre la calidad de los mismos, ya que en algunos casos tienden a romperse con facilidad disminuyendo así su capacidad protectora, además de utilizar como lubricante almidón de maíz, sustancia que puede provocar alergias. En esta investigación se compararon las características morfológicas del látex y la composición química del polvo de guantes de látex de uso clínico, de cinco marcas comerciales mediante microscopia electrónica de barrido. La calidad protectora se estableció como un arreglo entre el promedio de poros, el diámetro de los mismos y la rugosidad de la superficie. La marca Sensimedical® conto con poros de menor diámetro entre 0,1–0,7 µm, un promedio de 36,7 y superficie poco rugosa, seguida por las marcas Mc medical®, Confit®, King® y por ultimo Medac® con poros entre 0,6-2µm, un promedio de 28,1 y superficie muy rugosa. En cuanto a la composición química elemental del polvo lubricante se encontró predominio de calcio, níquel, magnesio y sodio. La presencia del sodio y magnesio puede deberse a mejorar propiedades de sudoración del usuario, pero el níquel puede generar alergias. Además otros elementos en baja proporción considerados contaminantes.

Palabras clave (español)

Guantes, látex, microscopia electrónica.

Abstract (english)

The use of latex gloves is the first barrier against pathogens from the staff of health sciences, however, it is commonplace to hear complaints about the quality of them, since in some cases tend to break easily thus reducing their protective capacity, besides using corn starch as a lubricant, a substance that can cause allergies. In this research the morphological characteristics of latex and chemical composition of the powder latex gloves for clinical use, five trademarks by scanning electron microscopy were compared. The protective quality was established as a compromise between the average pore diameter and surface roughness. The trademark Sensimedical® counted with smaller pores between 0.1-0.7 microns, an average of 36.7 and slightly rough surface, followed by Mc Medical®, Confit®, King® and finally Medac® pores between 0.6-2microns, average of 28.1 and very rough surface. As for the elemental chemical composition of the lubricant powder predominantly calcium, nickel, magnesium and sodium are found. The presence of sodium and magnesium improved properties may be due to sweating of the wearer, but nickel can cause allergies. In addition other elements in low proportion considered pollutants.

Keywords (english)

✉ **Autor de correspondencia:** Gilberto González. MSc. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud, sede Aragua. Escuela de Bioanálisis Aragua, La Morita II, Final Avenida Ruiz Pineda. Edo Aragua, Venezuela. Teléfono: 0241-6004000 ext 404241. Email: ggonzal@uc.edu.ve.

Gloves, latex, electron microscopy.

Introducción

El guante médico permite resguardar cualquier contacto anticipado con la sangre, las membranas mucosas, piel dañada, secreciones y fluidos del cuerpo, actuando como una barrera tanto para el personal médico como para los pacientes. Este efecto preventivo desempeñado por el guante de uso médico ha sido crucial para evitar la diseminación de virus como HIV y hepatitis B, sin embargo este depende en gran medida de la integridad e instalación del mismo, estos ofrecen diversa resistencia según el fabricante pudiéndose romper durante el uso de manera que el usuario pueda contaminarse (1,2).

Existen principalmente dos vertientes en investigaciones del control de calidad de guantes, la primera de ellas asociada al estudio de la capacidad de barrera protectora, y la segunda encaminada a determinar las posibles afecciones alergénicas del látex o la cubierta de polvo lubricante que se agrega a algunos tipos de guantes.

Cuando los guantes se evalúan, para conocer la eficacia de la barrera ante las fugas de agentes biológicos, se consideran varias variables: 1) el material de los guantes (de látex, neopreno, nitrilo, vinilo); 2) la tarea que se realiza ya sea clínica o subclínica; 3) Tiempo de uso (1 minuto a 2 horas); 4) la exposición del guante a los productos químicos, sangre u otros fluidos corporales, y 5) la calidad del guante.

Organismos como la comisión europea de salud han emitido comunicados acerca de la efectividad de guantes de uso médico, reconociendo que los mismos pueden contener micro perforaciones resultado de defectos de fabricación, la fatiga del material o un desgaste excesivo (3). De igual manera que puede ocurrir permeación a través de la difusión, acción capilar o movimiento forzado a través de la micro porosidad propia de la membrana de látex (4-6).

La calidad de los guantes y su efectividad en el uso ha sido permanentemente una preocupación. En investigaciones donde se ha evaluado la permeabilidad de los guantes de exploración en la práctica odontológica, a través de las técnicas de relleno con agua y conductividad eléctrica, concluyeron que debido a las diferencias entre las distintas marcas, sería deseable que se realizaran nuevos estudios comparativos sobre las distintas marcas de guantes que van apareciendo en el mercado (7).

En el mismo orden de ideas se ha determinado que, en guantes de nitrilo se pueden encontrar micro poros con diámetros entre 1-10 micrómetros, es bien sabido que los virus tienen tamaños comprendidos entre 0,024 y 3 micrómetros estos podrían atravesar la superficie de los guantes estudiados (8).

Para el caso de guantes de látex se han encontrado imperfecciones no visibles en la superficie del material y poros entre 3-15 micrómetros, concluyendo en la necesidad de mejorar los estándares de calidad para la prevención de infecciones (9-11).

Con respecto a las posibles afecciones que pudiesen causar las cubiertas de polvo, algunos investigadores han estudiado casos donde por algún procedimiento indebido, el personal de salud puede contaminar instrumentos o muestras con el polvo de los guantes, pudiendo permitir el arrastre de estas partículas hacia el paciente, generando graves patologías, tales como: peritonitis granulomatosa por almidón de guantes quirúrgicos, dolor abdominal, fiebre e íleo funcional prolongado (12-14).

El níquel (Ni) es una de las causas más frecuentes de dermatitis alérgica por contacto. No solo en personas expuestas profesionalmente a los compuestos de níquel, sino en la población en general debido a la exposición al níquel contenido en monedas, joyas, relojes. En las personas expuestas al níquel, la dermatitis comienza generalmente como un eritema papular en las manos. La piel se vuelve gradualmente eczematosa y, en la fase crónica, suele desarrollarse liquenificación. La sensibilización al níquel también produce conjuntivitis, neumonitis eosinófila y reacciones locales o sistémicas a las prótesis que contienen níquel (14).

De acuerdo a todo lo anterior se planteó como objetivo de esta investigación la comparación de guantes de látex empolvados, que hayan sido fabricados por distintas marcas comerciales.

Materiales y métodos

Selección de población y muestra. Las unidades de investigación estuvieron conformadas por guantes de látex empolvados contenidos en cajas provenientes de cinco marcas comerciales diferentes, las cuales fueron seleccionadas de acuerdo los resultados obtenidos del sondeo a los distribuidores de insumos médicos del estado Aragua, lo que permitió definir las marcas comerciales de mayor coincidencia, delimitando así la muestra. Para la

muestra se consideró el 10 % del contenido de cada una de las cajas seleccionado bajo una técnica de muestreo al azar.

Procedimiento experimental. Para estudiar la morfología de cada una de las muestras seleccionadas primero se procedió a hacer un examen visual de cada guante y seleccionar las zonas donde se observaran fallas macroscópicas, luego se cortó una porción de esas zonas de 1 por 0,5 cm, las cuales fueron fijadas en el porta muestras con cinta adhesiva doble cara de grafito. Luego se metalizaron con platino/paladio sobre un cobertor iónico. Estas muestras fueron llevadas al microscopio electrónico de barrido (MEB) seleccionándose una energía de 20 kilovoltios (kV) y magnificaciones entre 500 y 2000 veces, que permitió apreciar los detalles de la morfología, se realizó un recorrido sobre la superficie, permitiendo así llevar un registro de los datos observados en la hoja técnica de la marca, resaltando las zonas de mayor interés específicamente aquellas que presentaban mayor cantidad de poros e inclusive depresiones. La característica de rugosidad se expresó como una comparación cualitativa entre las superficies observadas.

Para la determinación de la composición química elemental del polvo que cubre la superficie de los guantes en estudio, primero se colocó una cinta adhesiva doble cara de grafito sobre la superficie del porta muestras, luego con la cara de la cinta que queda expuesta se tocó con los guantes seleccionados, con la finalidad de dejar adheridas las partículas de polvo sobre la cinta.

Se usó el microscopio electrónico Hitachi-S2400 en modo de electrones secundarios y EDX.

Análisis estadístico. Se llevó a cabo mediante el paquete estadístico de Microsoft Excel, empleando el complemento de análisis de datos para estadística descriptiva. Este conjunto engloba medidas de tendencia central, tales como el promedio, la mediana (Me) y la moda (Mo). Medidas de variabilidad como lo son la desviación estándar (S) y el error típico (e), medidas de forma tales como el coeficiente de curtosis (K) y el coeficiente de asimetría (As).

La calidad protectora se estableció como un arreglo entre el promedio de poros, el diámetro de los mismos y la rugosidad de la superficie.

Resultados

Con la finalidad de seleccionar las marcas comerciales de guantes de látex que fueron objeto de estudio, se procedió a identificar las empresas inscritas en la Cámara de Comercio e Industrias del estado Aragua, dedicadas al ramo de productos para la salud, revisando el directorio en la página web http://cciearagua.org/. Siendo seleccionadas las marcas comúnmente distribuidas entre los mismos, resultando favorecidas: MC Medical®, Medac®, King®, Confit® y Sensimedical®.

En la tabla 1 se puede observar las tres características morfológicas (promedio de número de poros, intervalo de tamaño de poros y rugosidad) para cada una de las marcas estudiadas.

Para el caso de la marca Mc Medical®, se obtuvo entre 10 y 23 poros por cada campo visual estudiado, el tamaño osciló entre 0,5 y 1µm y la superficie se observó de manera uniforme como poco rugosa. En la figura 1a se puede observar lo poco rugoso de la superficie para esta marca, incluso depresiones con poros. Mientras que en la figura 1b se aprecia que las partículas de polvo tienen formas características de carbonatos (15).

Al tratarse de la marca Medac® se hallaron entre 19 y 42 poros, obteniéndose que el tamaño de los poros iba entre 0,6 y 2µm, caracterizándose la superficie de los poros iba entre 0,6 y 2µm,

Tabla 1. Características generales de los guantes para cada una de las marcas estudiadas.

Marca	Poros		Rugosidad	Medidas de variabilidad	
	Número ($\overline{X}$)	Intervalo Tamaño (µm)		K	As
Sensimedical®	36,7	0,1-0,7	Poco rugoso	-1,3	-0,009
Mc Medical®	14,6	0,5-1	Poco rugoso	-1,1	0,6
Confit®	37,1	0,3-0,9	Rugoso	-1,4	0,7
King®	41,4	0,7-0,9	Rugoso	-1,9	0,3
Medac®	28,1	0,6-2	Muy rugoso	-1,0	0,7

$\overline{X}$ **= Promedio, K= Curtosis, As= Coeficiente de asimetría**

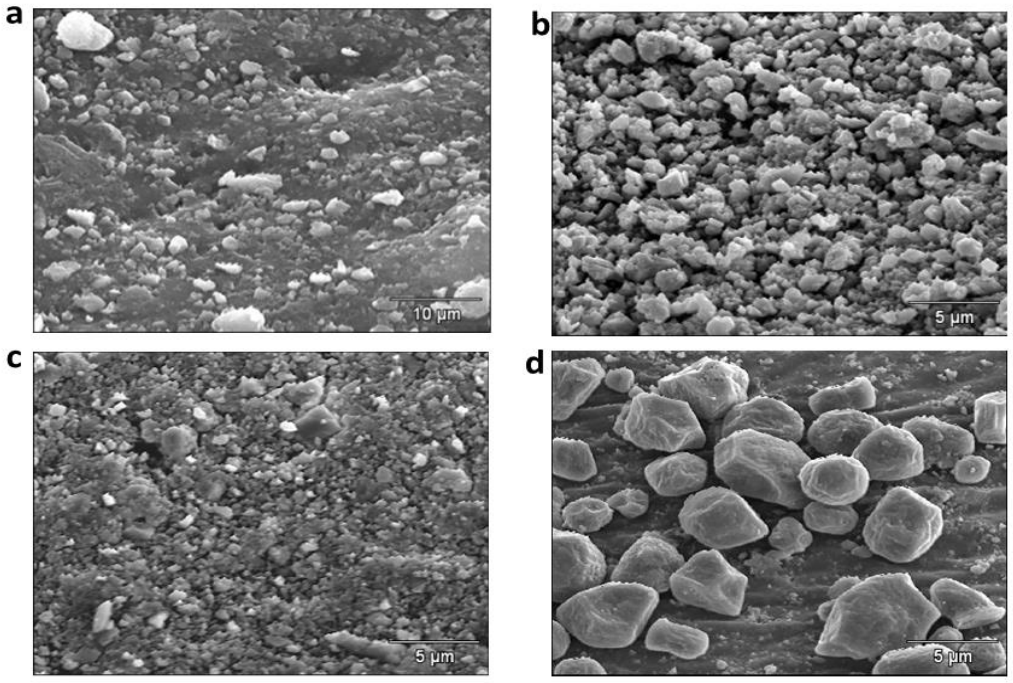


Figura 1. Vista del látex y de las partículas de polvo de guantes de las marcas comerciales Mc Medical® (**1a y 1b**) y Medac® (**1c** y **1d**) mediante microscopia electrónica: **1a.** Irregularidades en la superficie (magnificación 1000X); **1b.** Irregularidad en la forma de las partículas, (magnificación 2000X). **1c.** Grietas en el material, (magnificación 1000X); **1d.** Variabilidad en la forma de las partículas del lubricante, (magnificación 2000X).

caracterizándose la superficie como muy rugosa. La figura 1c muestra el poro más grande encontrado entre todas las marcas estudiadas, el cual es de 2µm, además de ser la de mayor rugosidad. Las partículas mostradas en la figura 1d muestran mayor variabilidad, con texturas rugosas.

La marca King®, que se encuentra representada en las figuras 2a y 2b, se contaron entre 35 y 48 poros, el tamaño de los mismos variaron entre 0,7 y 0,9µm, determinándose la superficie como rugosa.

En la marca Confit®, se detallaron entre 29 y 53 poros, alcanzando tamaños que iban entre 0,3 y 0,9µm con una superficie rugosa. La figura 2d muestra las partículas de polvo, las cuales tienen formas aplanadas, mientras que la superficie del látex en la figura 2c se observa rugosa.

En Sensimedical® se definieron entre 20 y 52 poros, el tamaño de los mismos fluctuó entre 0,1 y 0,7µm, presentando una superficie uniforme caracterizada como poco rugosa (figura 3). En la figura 3a se observa como los poros pueden en algunas ocasiones ser tapados por las partículas de polvo, también se observa lo poco rugoso de la superficie para esta marca, con partículas características de carbonato.

En la tabla 1 se observa que las medidas de forma revelan que la curtosis es negativa para todas las marcas estudiadas, lo cual muestra una distribución planicúrtica y un coeficiente de asimetría positivo, lo que representa un reducido grado de concentración alrededor de los valores centrales, significando que, la distribución de los poros es asimétrica. Los datos están entonces orientados a los valores mínimos, excepto

Tabla 2. Peso porcentual promedio de los elementos químicos en el polvo lubricante de las marcas comerciales en estudio.

Marca	Ca	Ni	Mg	Na	K	Al	Mo	Si	Cl
Mc Medical®	92,8	7,2	-	-	-	-	-	-	-
Medac®	82,9	13,2	1,5	-	3,1	0,5	-	-	-
King®	29,8	26,3	16,2	10,7	22,9	1,6	-	-	9,6
Confit®	85,8	8,0	0,1	-	1,6	0,5	2,9	0,5	-
Sensimedical®	36,5	35,6	8,8	19,1	-	-	-	-	-

Ca=calcio; Ni=Níquel; Mg=magnesio; Na=sodio; K=Potasio; Al=Aluminio; Mo=Molibdeno; Si=Silicio; Cl=Cloro.

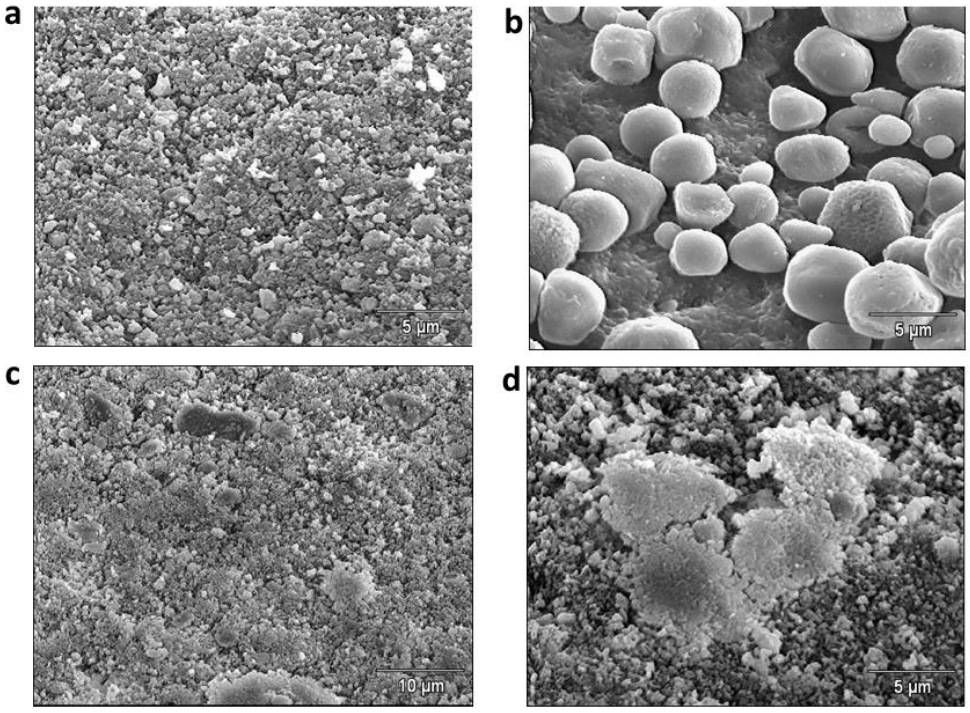


Figura 2. Vista del látex y de las partículas de polvo de guantes de las marcas comercial King® (**2a** y **2b**) y Confit® (2**c** y 2**d**) mediante microscopia electrónica. **2a.** Grietas en el material, (magnificación 1000X); **2b.** Variabilidad de la superficie de las partículas del lubricante, (magnificación 2000X); **2c** Irregularidades en la superficie señalando algunos poros, (magnificación 1000X); **2d.** Irregularidad en la forma de las partículas, (magnificación 2000X).

para la marca Sensimedical® al tener un coeficiente de asimetría negativo, expresando distribución asimétrica de los poros, al relacionarse con los estadísticos obtenidos, indica que la concentración de los poros en este caso, esta agrupado ligeramente a los valores máximos.

En relación a los elementos químicos hallados, se evidencia en la tabla 2 que el calcio (Ca) fue el elemento predominante, encontrándose en proporciones de 92,8% y 29,8% y común en el polvo de todas las marcas comerciales que fueron objeto de estudio.

La marca Mc Medical® poseía un escaso contenido de níquel (Ni). Medac® tenía contenido de otros elementos en una baja proporción como lo son níquel (Ni), potasio (K), magnesio (Mg) y aluminio (Al). En la marca King® es importante destacar que la presencia del Ni proporcional a la del Ca, además se encontraron otros elementos químicos, en menor cantidad como lo son potasio (K), magnesio (Mg), sodio (Na), cloro (Cl) y aluminio (Al).

En las partículas de Confit® había contenido otros compuestos en baja proporción (K), molibdeno (Mo), (Mg), silicio (Si) y (Al). Para Sensimedical® es importante acentuar que la presencia del Ni también se asemejó a la del Ca, además de otros elementos químicos, en menor cantidad como lo son (Na) y (Mg).

Discusión

En cuanto a la estimación de la calidad del material se tomaron en cuenta tres parámetros evaluados, promedio del número de poros que estima la integridad del material, el intervalo del tamaño de los poros que permitió conocer la permeabilidad del guante y la rugosidad del material que se relacionó con la calidad del material.

Según se observa en la tabla 1, todas las marcas poseen poros mayores al tamaño de los microorganismos tales como virus (8), sin embargo en algunas marcas los poros tienden a ser mayores, por lo tanto la primera variable considerada fue el tamaño, en otras palabras, si en todas las marcas pueden pasar virus, las marcas con poros más pequeños podrían permitir el paso solo de algunos, los más pequeños. La segunda variable considerada fue el promedio del número de poros, en los casos donde los tamaños de los poros son comparables se considera de mayor protección aquella marca que tenga menos promedio del número de poros. Por último se sumó la

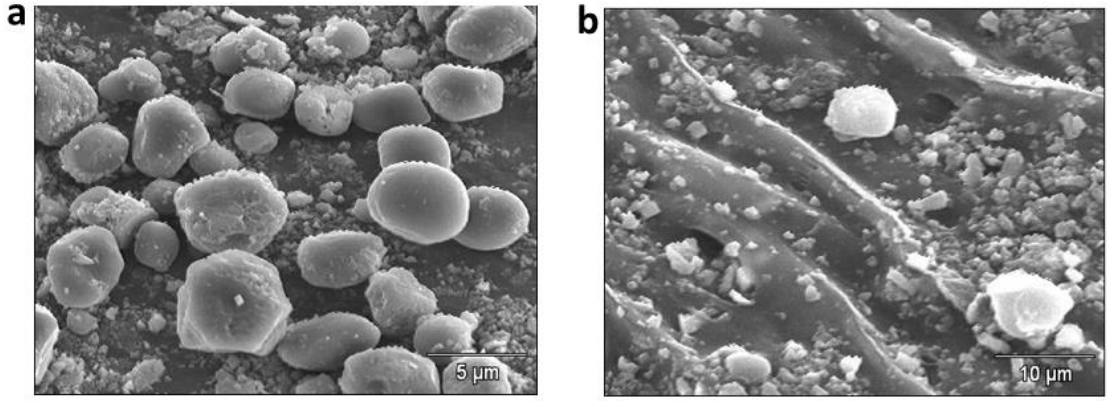


Figura 3. Vista del látex y de las partículas del polvo de los guantes de la marca comercial Sensimedical®. **3a**. Se observan algunos poros presentes en el material, (magnificación 1000X); **3b.** Variabilidad en la superficie de las partículas del lubricante, (magnificación 2000X).

característica de rugosidad que necesariamente está íntimamente ligada con el proceso de fabricación y calidad final del producto.

Según estos criterios, Sensimedical® se eligió como la marca comercial más idónea de las cinco comparadas, ya que posee el menor intervalo del tamaño de poros 0,1-0,7µm, el tercer promedio del número de poros 36,7 y la superficie menos rugosa, seguido por Mc Medical®, que a pesar de tener el tercer intervalo del tamaño de poros 0,5-1µm, tiene el promedio del número de poros más bajo 14,6 y una superficie poco rugosa. La tercera posición la ocupó Confit® con el cuarto promedio del número de poros 37,1 y el segundo intervalo de tamaño de poros 0,3-0,9µm, con una superficie rugosa; en la cuarta posición King® que tuvo el cuarto intervalo de poros 0,7-0,9µm, el mayor promedio del número de poros 41,4 y una superficie rugosa, de quinto lugar Medac® que tuvo el mayor intervalo del número de poros 0,6-2µm, el segundo promedio del número de poros 28,1, con una superficie muy rugosa.

Los resultados obtenidos, reflejan que aún en la actualidad distintas marcas comerciales presentan diferencias en todas las variables estudiadas (7), en este caso se puede evidenciar mediante el promedio del número de poros que para Mc Medical® fue de 14,6 mientras que para King® fue de 41,4. En cuanto al intervalo del tamaño de los poros, los valores obtenidos reflejan una variación que va de 0,1µm para Sensimedical® a 2 µm para Medac®. Con respecto a la rugosidad se encontraron superficies que van desde poco rugoso como es el caso de Sensimedical® y Mc Medical® hasta muy rugosas como fue el caso de Medac®.

La técnica de microscopía electrónica tiene la bondad de apreciar con gran resolución la topografía, sin embargo, esta no puede determinar que lo que se observe como un poro pueda ser un canal que llegue hasta la cara interior del guante, a menos que se realice la observación sobre el grosor del guante (11). Es por esto necesario implementar otras pruebas como el llenado de agua. Considerando que con la técnica de llenado de agua no se puede cuantificar con precisión el número ni el diámetro de los poros.

A pesar del tamaño de los microorganismos, es necesario considerar el mecanismo de difusión a través del cual se conducen, ya que dependerá de la forma del cuerpo, pues no son todos necesariamente esféricos, además necesitarían la presencia de algún fluido que le permita fluir.

Es necesario considerar también que, el estudio presente se realizó con secciones del guante sin extender, sin embargo, cuando un guante se coloca debidamente este se estira ligeramente, pudiendo así aumentar el tamaño de los poros (16)

En concordancia con investigaciones previas en el polvo lubricante, los elementos de mayor incidencia hallados en estas cinco casas comerciales estudiadas fueron Ca, Ni, Mg y Na (13). El magnesio como aditivo cumple la función de absorción del sudor del usuario (15).

Es notable destacar que, el níquel se encontró en Medac®, King®, Confit®, Sensimedical® de manera predominante y en Mc Medical de manera no predominante. Las máximas proporciones fueron para el caso de King® de 26,3% y Sensimedical® de 35,6%, valores que son comparables con las cantidades de calcio. Lo puede ser considerado como una alta concentración níquel en el polvo lubricante.

Las cajas donde vienen contenidos los guantes de látex no tienen reportada la información de la composición química del polvo lubricante, por lo que se hace necesario el control de calidad sobre los mismos ya que el níquel está asociado a dermatitis de contacto (14).

Los guantes de látex empolvados son implementos de uso diario para el personal de salud, colocados en contacto directo sobre la mano y es conocido que la alergia al níquel es una de las causas más comunes de dermatitis alérgica de contacto. La enfermedad se desarrolla en lugares donde el metal que contiene níquel está tocando la piel. El uso de prendas que contienen dicho metal puede generar eczema en lóbulos de las orejas, en la muñeca y en la parte baja del abdomen (17).

Además se encontraron elementos no esperados en menor proporción como lo fueron aluminio, cloro, molibdeno y silicio debido a su pequeño porcentaje de peso presente fueron considerados contaminantes, que pudieron ser introducidos al momento de la fabricación del polvo lubricante.

En conclusión podemos afirmar que la marca comercial estudiada que representa la mejor barrera protectora fue Sensimedical®, con poros de diámetro comprendidos entre 0,1 – 0,7 µm, considerándose la de mejor calidad morfológica, seguida a su vez por Mc Medical®, Confit®, King® y por último Medac® que fue la morfología de menor calidad, presentando poros entre 0,6 - 2 µm.

Con respecto a la rugosidad se concluye, que Medac® fue la marca considerada "muy rugosa" según la apreciación de la morfología del material, destacando que esta cualidad se podría relacionar con el tamaño de los poros, debido a que esta fue la que presento poros de mayor diámetro.

El análisis químico elemental evidenció que el elemento hallado en el polvo lubricante de todas las marcas comerciales estudiadas, en mayor proporción fue el calcio, seguido por níquel, sin embargo en las marcas comerciales King® y Sensimedical® la proporción es equiparable, Confit® fue la marca con la composición química más heterogénea presentando siete elementos químicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Prof. Olivar Castejón Coordinador General del Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA) y a todo el personal del Centro de Microscopía Electrónica de la Facultad de Ingeniería, Escuela de Metalurgia UCV.

Referencias

1. Hübner NO, Goerdt AM, Mannerow A, Pohrt U, Heidecke CD, Kramer A, Partecke LI. The durability of examination gloves uses on intensive care units. BMC Infect Dis. 2013; 13: 226. [PubMed] [Google Scholar]
2. Gaspar-Carreño M, Arias-Pou P, Rodriguez-Berges O, Gamundi MC, Carbonel-Tatay F. Revision sobre el uso de guantes en los hospitales. El Farmacéutico Hospitales. 2011; 197:6-23. [Google Scholar]
3. European commission health & consumer protection. Scientific committee on medicinal products and medical devices. The protection offered by natural rubber latex medical devices (medical gloves and condoms) against transmissible diseases. Adopted by the SCMPMD during the 24th plenary meeting of 16 October 2003.
4. Davis DL. Gloves. Uncommon knowledge about common objects. Lab Medicine. 2008; 39: 57. [Google Scholar]
5. Harnoss JC, Partecke LI, Heidecke CD, Hübner NO, Kramer A, Assadian O. Concentration of bacteria passing through puncture holes in surgical gloves. Am J Infect Control. 2010: 8: 154-8. [PubMed] [Google Scholar]
6. Partecke LI, Goerdt AM, Langner I, Jaeger B, Assadian O, Heidecke CD, Kramer A, Huebner NO. Incidence of microperforation for surgical gloves depends on duration of wear. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30:409-14. [PubMed] [Google Scholar]
7. Padros JL, Monterrubio M, Lozano de Luaces V. Evaluación de la permeabilidad de los guantes de exploración en la práctica odontológica. Archivos de Odontoestomatologia Preventiva y Comunitaria. 1997; 13: 711-21.
8. Fraga F, Álvarez E, Miragaya J, Rodríguez E, Martínez JM, Villanueva M. Estudios de absorción en material de uso quirúrgico. Rev Iberoam Polim. 2010; 11:284-96. [Google Scholar]
9. Fuentes-Fernández R, Bustamante F, Flores-Lillo T, Oporto-Venegas G, Zapata-Escobar J, Bustos L, Navarrete-Soto L. Evaluación cuantitativa de fallas de fabricación en guantes de látex de procedimiento para uso odontológico. Acta Odontológica Venezolana. 2010; 49: 1-10. [Google Scholar]
10. Laine T, Aranio, P. Glove perforation in thopaedic and trauma surgery. A comparison between single, double indicator gloving and double gloving with two regular gloves. J Bone Joint Surg Br. 2004; 86:898-900. [PubMed] [Google Scholar]
11. Arnold SG, Whitman JE Jr, Fox CH, Cottler-Fox MH. Latex gloves not enough to exclude viruses. Nature. 1988; 335: 19. [PubMed] [Google Scholar]
12. Juaneda I, Moser F, Eynard H, Diller A, Caeiro E. Peritonitis granulomatosa por el almidón en guantes quirurjicos. Medicina (B Aires). 2008; 68: 222-4. [PubMed] [Google Scholar]
13. Reina MA, López-García A, Aguilar JL, Palacios-Martín R. Análisis con microscopia electrónica de las partículas procedentes de los guantes quirúrgicos y su posible introducción dentro del espacio epidural durante la

anestesia epidural. Rev Esp Anestesiol Reanim. 1999; 46: 60-6. [PubMed] [Google Scholar]

14. García-Gavín J, Armario-Hita JC, Fernández-Redondo V, Fernández-Vozmediano JM, Sánchez-Pérez J, Silvestre JF, Uter W, Giménez-Arnau AM. Epidemiología del eczema de contacto en España. Resultados de la Red Española de Vigilancia en Alergia de Contacto (REVAC) durante el año 2008. Actas Dermosifiliogr. 2011; 102: 98-105. [PubMed] [Google Scholar]
15. 15 Gámiz E. Estudio morfológico de talcos con microscopio electrónico de barrido (sem): aplicaciones farmacéuticas. Ars Pharm. 2002; 43: 23-35. [Google Scholar]
16. Phalen RN, Wong WK. Integrity of disposable nitrile exam gloves exposed to simulated movement. J Occup Environ Hyg. 2011; 8: 289–99. [PubMed] [Google Scholar]
17. Yoshihisa Y, Shimizu T. Metal allergy and systemic contact dermatitis: an overview. Dermatol Res Pract. 2012; 2012: 749561. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar este artículo: González G, Peraza I, Vicuña V, Mejías G. Comparación de guantes de látex de uso clínico de diferentes marcas comerciales mediante microscopía electrónica de barrido. ***Avan Biomed*** 2015; 4: 56-63.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 4(2), Agosto 2015, p 64-68
Copyright: © ULA 2015
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Síndrome de Williams-Beuren. Enfoque diagnóstico a través del fenotipo

(Williams-Beuren syndrome. Diagnostic approach through of the phenotype)

María Angelina Lacruz-Rengel[1], Francisco Cammarata-Scalisi[2] ✉, Michele Callea[3], Florines Peña Avendaño[4], María Katheryne Peña Meneses[5], Gloria Da Silva[2], Justo Santiago [6], Santiago Peñaloza[7], Rafael Colina[7]

[1] Servicio de Neuropediatría. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. [2] Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. [3] Institute for Maternal and Child Health-IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste, Italy. [4] Pediatra Puericultor, Merida, Venezuela. [5] Pediatra Puericultor, Cúcuta, Colombia. [6] Servicio de Cardiología Infantil. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. [7] Estudiante de Medicina. Asociación Científica Universitaria de Estudiantes de Medicina (ACUEM-ULA Mérida) Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Recibido: 18 de Abril de 2015.
Aceptado: 16 de Agosto de 2015.
Publicado online: 24 de Agosto de 2015

[TRABAJO ORIGINAL]

Resumen (español)

El síndrome de Williams-Beuren es un trastorno genético del desarrollo neurológico que incluye diferentes manifestaciones clínicas como retardo en el crecimiento e intelectual, cardiopatía congénita y rasgo facial distintivo. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas que conducen a su diagnóstico, conocer su evolución fenotípica y las medidas terapéuticas adecuadas. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, tipo serie de casos, en el que se incluyeron todos los pacientes con el diagnóstico de síndrome de Williams-Beuren, evaluados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, durante enero de 2000 a junio de 2014. El principal motivo de consulta fue la presencia de dismorfía facial y cardiopatía congénita, en la totalidad de los casos. La estenosis de la arteria pulmonar bilateral fue el tipo de cardiopatía congénita más frecuente en 4/7 pacientes. El síndrome de Williams-Beuren es una entidad genética que muestra un amplio espectro de características clínicas. Conocer todos estos hallazgos permite realizar el diagnóstico, ofrecer una adecuada atención médica, psicoterapéutica y educativa que permite mejorar su calidad de vida, sobrevida e inserción a la sociedad.

Palabras clave (español)

Síndrome de Williams-Beuren, clínica, diagnóstico, atención

Abstract (english)

Williams-Beuren syndrome is a genetic neurodevelopmental disorder that includes different clinical manifestations as growth retardation and intellectual, congenital heart disease and distinctive facial features. The aim of this study was to describe the clinical features that leading to their diagnosis, know their phenotypic evolution and provide appropriate treatment. A retrospective, descriptive case series study, which included all patients with a diagnosis of Williams-Beuren syndrome, evaluated in the Autonomous Institute University Hospital of Los Andes, from January 2000 to June 2014 was performed. The main complaint was the presence of facial dysmorphic and congenital heart disease in all cases. Stenosis of bilateral pulmonary artery was the most common type of congenital heart disease in 4/7 patients. Williams-Beuren syndrome is a genetic entity which shows a wide spectrum of clinical features. All these findings allows diagnosis, provide adequate medical, psychotherapeutic and educational care that improves their quality of life, survival and integration into society.

✉ **Autor de correspondencia:** Francisco Cammarata-Scalisi, Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Merida Venezuela. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Nivel Mezzanina. Mérida 5101. Venezuela. Tel. 0058 0274 2403208 / Móvil: 0058 0424 7296843, E-mail: francocammarata19@gmail.com .

Keywords (english)

Williams-Beuren syndrome, clinic, diagnostics, attention

Introducción

El síndrome de Williams-Beuren (SWB, OMIM# 194050) es un trastorno genético del desarrollo neurológico que incluye diferentes manifestaciones clínicas como retardo en el crecimiento e intelectual, cardiopatía congénita (principalmente estenosis supravalvular aórtica) y rasgos faciales élficos (1-3). Presentan frecuentemente hiperacusia, patrón del iris estrellado, piel con arrugas prematuras, personalidad amigable y extrovertida. Es generalmente esporádico, aunque en los casos familiares se ha evidenciado un patrón de herencia autosómico dominante. La frecuencia varía según los diversos informes entre 1 en 7.000 a 25.000 nacimientos, sin presentar diferencias entre etnias y sexo. De 90-95% de los casos es causado por una microdeleción heterocigota (síndrome de genes contiguos), que abarca de 1,5 a 1,8 Mb en 7q11.23 y produce una haploinsuficiencia de al menos 25 genes, el cual se puede detectar por la hibridación fluorescente in situ (FISH) (2,4,5). En esta se incluye el gen *ELN* que codifica a la proteína estructural elastina, un componente importante de las fibras elásticas encontrado en el tejido conectivo de diversos órganos. Esta alteración puede explicar algunas de las características del SWB, tales como los rasgos faciales, voz ronca, cardiopatía congénita, divertículos en intestinos y vejiga, así como de anormalidades ortopédicas. La etiopatogenia de otras características como el retardo mental, rasgos únicos de la personalidad e hipercalcemia, siguen siendo inexplicable, y pueden ser debidas por la pérdida de uno o más genes junto al *ELN* (5). El riesgo de recurrencia del SWB en gestaciones sucesivas de padres sin la entidad, o de otros miembros de la familia es el mismo que la incidencia en la población general. Sin embargo, ante la posibilidad de mosaicismo germinal, suele ser de 1 a 7%, pero en los individuos que presentan la microdeleción, el riesgo para su descendencia es de 50% (6).

El primer caso descrito de SWB fue presentado por el pediatra suizo Dr. Guido Fanconi en 1952. El citado paciente presentó elevación de los niveles sanguíneos de calcio de causa desconocida (hipercalcemia idiopática, un hallazgo infrecuente que puede ser detectado sólo en los primeros meses de vida), estenosis supravalvular aórtica y los rasgos faciales distintivos. Desde esta primera observación el cardiólogo neozelandés Williams en 1961 y el pediatra alemán Beuren en 1962, delinearon la entidad y describieron su fenotipo. Por ese motivo, el síndrome se identifica con el nombre de estos dos últimos autores o, más simplemente con el primero (6).

El objetivo de éste estudio fue describir las características clínicas que conducen el diagnóstico del SWB, para así conocer mejor su historia natural, poderle brindar las oportunidades terapéuticas disponibles, seguimiento médico y brindar un oportuno asesoramiento genético familiar.

Materiales y métodos

Tipo de estudio. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, tipo serie de casos.

Selección de pacientes y recolección de datos. Se incluyeron todos los pacientes con el diagnóstico de SWB, valorados en conjunto por los Servicios de Neuropediatría y Cardiología Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, durante enero de 2000 a junio de 2014. La información fue tomada de los archivos de historias médicas de la institución y vaciados en una ficha diseñada para su recolección. Las variables analizadas fueron la edad al momento del diagnóstico, sexo, motivo de consulta, antecedentes perinatales y personales. Mientras que las variables clínicas consideradas fueron el desarrollo pondo-estatural, neuropsicológico, evaluación cardiovascular, presencia de dismorfias faciales y otras alteraciones.

Análisis de los datos. Los resultados se presentaron mediante tablas de frecuencias en números absolutos.

Resultados

Se incluyeron siete casos con diagnóstico clínico de SWB, cuyas edades presentaron un rango al momento del diagnóstico entre 18 meses a 13 años. Cinco de los pacientes fueron del sexo masculino. El principal motivo de consulta fue la presencia de dismorfía facial y cardiopatía congénita en la totalidad de casos.

Se presentó bajo peso al nacer en cinco casos, el retardo del crecimiento intrauterino y el antecedente de amenaza de aborto con parto

Tabla 1. Hallazgos clínicos faciales en síndrome de Williams-Beuren.

Hallazgos fenotípicos	Número
Malposición dentaria	7/7
Labios prominentes	5/7
Fisuras palpebrales descendentes	4/7
Pliegue epicántico	4/7
Edema bipalpebral	4/7
Mejillas prominentes	4/7
Narinas antevertidas	4/7
Punta nasal bulbosa	4/7
Boca abierta	4/7
Filtrum largo	3/7
Edema bipalpebral	2/7

pretérmino se presentaron en tres y dos casos, respectivamente.

La malposición dentaria fue el hallazgo clínico facial encontrado en la totalidad de los casos, el resto de las características fenotípicas se resumen en la tabla 1.

Todos los pacientes presentaron personalidad amigable, extrovertida y retardo del desarrollo psicomotor. Asimismo, en la totalidad de casos cursaron cardiopatía congénita, siendo la más frecuente la estenosis de la arteria pulmonar bilateral en cuatro de los pacientes estudiados. Las alteraciones gastrointestinales se evidenciaron en tres casos, caracterizadas por síndrome diarreico, dolor abdominal a repetición y en uno de los casos gastropatía erosiva severa. Por otro lado, en dos casos ameritaron la evaluación por los Servicios de Otorrinolaringología e Inmunología Clínica por presentar infecciones de vías respiratorias a repetición y en una oportunidad requirió valoración por el Servicio de Oftalmología por cursar miopía, tabla 2. No se evidenció hipercalcemia en ningún de los pacientes estudiados.

Discusión

El SWB es un trastorno multisistémico que requiere de supervisión médica continúa, que se encuentre familiarizada con la historia natural y las alteraciones médicas específicas (7). Aunque su etiología se encuentra definida, sus bases moleculares aún no han sido completamente esclarecidas, sin embargo está ampliamente descrito en cuanto a presentación y curso clínico. La presencia de retardo del desarrollo psicomotor y mental, del crecimiento, la presencia de cardiopatía congénita, especialmente (estenosis supravalvular aórtica), con los rasgos faciales distintivos permite realizar su diagnóstico (8). Aunque estos pacientes no cuenten con diagnóstico molecular confirmatorio, eso no impide llevar a cabo su evaluación médica multidisciplinaria específica para cada caso, así como el seguimiento de su evolución fenotípica. El reto de comprender mejor la historia natural de esta alteración clínico-genética y la planificación del seguimiento, es esencial en la atención pediátrica integral, lo cual ha mejorado la atención en salud a lo largo de los años y ha conllevado a un amento de su esperanza de vida (3).

Esta entidad presenta rasgos faciales distintivos tan específicas que constituyen sin duda un importante motivo de consulta y diagnóstico, como estrechez en la región frontal, hendiduras palpebrales redondeadas con enoftalmia, pliegues epicánticos, región periorbital prominente, estrabismo, iris con un patrón estrellado, nariz corta con raíz nasal aplanada y punta bulbosa, narinas antevertidas, filtrum alargado, las zonas malares se presentan hundidas, los carrillos prominentes, blandos y algo caídos, los labios prominentes, gruesos y evertidos, la boca es grande y casi siempre abierta, enseñando los dientes, se evidencia también micrognatia (6,9). El principal hallazgo encontrado en la serie de pacientes estudiados fue la malposición dentaria, seguido por la presencia de labios prominentes, que estas en conjunto con otros exhibidos en menor frecuencia producen un importante indicador en el diagnóstico clínico. Las mediciones de perímetro cefálico fueron llevadas a tablas específicas para el SWB (10), encontrándose dentro de los parámetros normales. Aunque estas no son específicas para la población venezolana, que no se encuentran disponibles. Si se utilizaran las tablas convencionales presentarían microcefalia la totalidad de la población en estudio. Estas tablas específicas para la entidad se disponen también para la talla y el peso.

El perfil neurocognitivo es igualmente distintivo en el SWB. Se evidencia retraso en las habilidades motoras, del lenguaje y del área cognitiva, los cuales varían en un amplio espectro. El lenguaje inicial tiende a recuperarse a los tres o cuatro años de edad, siendo relativamente adecuado con buena expresividad, pero carente de contenido. Se pueden presentar trastornos en el equilibrio y de la coordinación del movimiento por déficits en la orientación visuoespacial. La hiperactividad suele ser evidente pero mejora con la edad. Su personalidad y comportamiento habitual vienen caracterizados por la afectuosidad e hipersociabilidad. Sin embargo, en la niñez tienen algunas dificultades con los pares de la misma edad, pero se relacionan sin inconvenientes con

Tabla 2. Hallazgos clínicos por sistema en el síndrome de Williams-Beuren.

Trastorno por sistema	Número
Alteraciones neuropsicológicas	
Retardo del desarrollo psicomotor	7/7
Hiperactividad	7/7
Hipotonía	5/7
Trastorno en el lenguaje	5/7
Personalidad amigable y extrovertida	4/7
Alteraciones cardíacas	
Estenosis pulmonar + estenosis supravalvular aórtica	3/7
Estenosis de la arteria pulmonar bilateral	4/7
Alteraciones gastrointestinales	3/7
Defectos de pared	
Hernia umbilical	3/7
Hernia inguinal	2/7
Alteraciones en otorrinolaringológicas	2/7
Alteraciones oculares	1/7

los adultos. En la adolescencia se suelen incrementar estas alteraciones en la relación y presentan trastornos del sueño. Su comportamiento es muy extrovertido, pero asociado a una gran sensibilidad. Por ello, se recomienda apoyo psicológico con refuerzo a la autoestima. Tienen capacidad de aprendizaje y deben intervenir grupos de apoyo educativo, cognitivo y lingüístico (6,11,12). En el grupo estudiado las características neurológicas se presentaron de forma predominante y constituyen junto al fenotipo facial factores indispensables para su diagnóstico. Tener presentes estas disfunciones es necesario para enfocar de manera adecuada el abordaje médico, psicoterapéutico y educativo.

La totalidad de pacientes evaluados presentaron cardiopatía congénita. La principal diferencia de este estudio, con otros informados en literatura sin duda constituye el tipo de alteración cardiovascular presente. La estenosis supravalvular aórtica representa el principal defecto encontrado en las diferentes series de casos publicados (13-18). No obstante, en la serie de casos presentada en los Estados Unidos por Lowery et al. (19), la incidencia de estenosis supravalvular aórtica fue menor en 53(48%). En los pacientes estudiados en este informe se encontró la estenosis de la arteria pulmonar bilateral como alteración cardiovascular más frecuente.

Entre otras alteraciones, se encuentran la sensibilidad anormal a los sonidos, el deterioro coclear y la hipoacuasia neurosensorial o mixta (20). A nivel gastrointestinal, los divertículos intestinales han sido asociados a la entidad, por lo que el dolor abdominal crónico o recurrente debe ser evaluado para evitar las complicaciones potenciales (21). A nivel vesical se

Tabla 3. Sistema de puntuación de fenotipo para el síndrome de Williams-Beuren (17).

Hallazgo fenotípico	Puntuación
Hallazgos faciales típicos	3
Estenosis supravalvular aórtica	1
Retardo del desarrollo psicomotor/mental	2
No estenosis supravalvular aórtica	1
Hernia inguinal	1
Hipercalcemia	2
Total	**10**

pueden encontrar igualmente divertículos, y entre otros hallazgos se pueden presentar hernias como se evidenció en este estudio y laxitud articular durante la infancia (22). Finalmente, entre los trastornos del metabolismo se encuentran, las alteraciones de la glucosa, por lo que deben ser seguidos, ya que se pueden asociar a resistencia a la insulina (23), hipotiroidismo por lo general subclínico y tendencia al sobrepeso en la vida adulta (8), como ya se hizo referencia ninguno de los pacientes estudiados presentaron hipercalcemia.

De 110 pacientes con deleción del gen *ELN*, del estudio ya comentado realizado por Lowery et al. (19), los hallazgos clínicos fueron similares a otras series de casos documentadas. Los rasgos faciales distintivos de la entidad estuvieron presentes en la totalidad de los casos, el retardo mental y del desarrollo en 88%, la presencia de hernia inguinal en 33% y la hipercalcemia en 18%. El promedio de puntuación de estos 110 pacientes fue de 6, tabla 3, similar a los pacientes estudiados en este informe.

Al igual que el presente estudio, los rasgos faciales distintivos y el retardo del desarrollo psicomotor fueron las características clínicas más frecuentes en una serie de 55 pacientes con SWB en Brasil con 98,2% cada uno, seguido de comportamiento hipersocial y por hiperacusia con 94,5% cada uno, esta última característica no estudiada en la presente serie de casos (24). Similar a estos hallazgos, se encontraron en otro estudio en ese mismo país, el cual los rasgos faciales distintivos, retardo del desarrollo psicomotor, personalidad amigable y alteraciones dentales estuvo presente en la totalidad de los casos, seguidos de cardiopatía en 94%. Al igual que el presente estudio, este último describe que 63% de los pacientes presentaron bajo peso al nacer (18).

El SWB es una entidad genética infrecuente, que muestra un amplio espectro de características clínicas. Esta pleiotropía se debe a las múltiples acciones de un gen o de diferentes genes que pueden

intervenir en su fisiopatogenia. Conocer todos estos hallazgos clínicos más que realizar un diagnóstico precoz, permite ofrecer una evaluación multidisciplinaria que pueda brindar una mejor atención, que mejore su calidad de vida, sobrevida e inserción a la sociedad.

Referencias

1. Leme DE, Souza DH, Mercado G, Pastene E, Dias A, Moretti-Ferreira D. Assessment of clinical scoring systems for the diagnosis of Williams-Beuren syndrome. Genet Mol Res 2013; 12: 3407-11. [PubMed] [Google Scholar]
2. Laurito S, Branham T, Herrero G, Marsa S, Garro F, Roqué M. Detection of a Williams Beuren syndrome case by MLPA. Medicina (B Aires) 2013;73:47-50. [PubMed] [Google Scholar]
3. Nogueira RJ, Zimmerman LF, Moreno YM, Comparini CR, Viana DV, Vieira TA, Steiner CE, Gil-da-Silva-Lopes VL. Anthropometric and body-mass composition suggests an intrinsic feature in Williams-Beuren syndrome. Rev Assoc Med Bras 2011; 57: 681-5. [PubMed] [Google Scholar]
4. Dutra RL, Pieri P de C, Teixeira AC, Honjo RS, Bertola DR, Kim CA. Detection of deletions at 7q11.23 in Williams-Beuren syndrome by polymorphic markers. Clinics (Sao Paulo) 2011; 66: 959-64. [PubMed] [Google Scholar]
5. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. Pediatrics 2001; 107: 1192-204. [PubMed]
6. Del Campo Casanelles M, Pérez Jurado LA. Protocolo de seguimiento en el síndrome de Williams. Protoc Diagn Ter Pediatr 2010; 1: 116-24. [PubMed] [Google Scholar]
7. Bedeschi MF, Bianchi V, Colli AM, Natacci F, Cereda A, Milani D, Maitz S, Lalatta F, Selicorni A. Clinical follow-up of young adults affected by Williams syndrome: experience of 45 Italian patients. Am J Med Genet A 2011; 155A: 353-9. [PubMed] [Google Scholar]
8. Vargas C, Saldarriaga W, Pachajoa HM, Isaza C. Síndrome de Williams-Beuren: Informe de dos casos con diagnóstico molecular. Colomb Med 2011;42:523-8. [Google Scholar]
9. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Moreno Granado F, García-Guereta L, Gracia-Bouthelier R, Navarro Torres M, Delicado Navarro A, López-Pajares D, Palencia Luaces R. Síndrome de Williams-Beuren: presentación de 82 casos. An Pediatr (Barc) 2004;60:530-6. [PubMed] [Google Scholar]
10. Martin ND, Smith WR, Cole TJ, Preece MA. New height, weight and head circumference charts for British children with Williams syndrome. Arch Dis Child 2007; 92: 598-601. [PubMed] [Google Scholar]
11. Tavano A, Gagliardi C, Martelli S, Borgatti R. Neurological soft signs feature a double dissociation within the language system in Williams syndrome. Neuropsychologia 2010;48: 3298-304. [PubMed] [Google Scholar]
12. Rossi NF, Moretti-Ferreira D, Giacheti CM. Genetics and language in Williams-Beuren Syndrome: a distinct neurobehavioral disorder. Pro Fono 2006; 18: 331-8. [PubMed] [Google Scholar]
13. Gray JC 3rd, Krazinski AW, Schoepf UJ, Meinel FG, Pietris NP, Suranyi P, Hlavacek AM. Cardiovascular manifestations of Williams syndrome: imaging findings. J Cardiovasc Comput Tomogr 2013; 7: 400-7. [PubMed] [Google Scholar]
14. Collins RT 2nd. Cardiovascular disease in Williams syndrome. Circulation 2013; 127: 2125-34. [PubMed] [Google Scholar]
15. Ergul Y, Nisli K, Kayserili H, Karaman B, Basaran S, Koca B, Aydogan U, Omeroglu RE, Dindar A. Cardiovascular abnormalities in Williams syndrome: 20 years'experience in Istanbul. Acta Cardiol 2012; 67: 649-55. [PubMed] [Google Scholar]
16. De Rubens Figueroa J, Rodríguez LM, Hach JL, Del Castillo Ruíz V, Martínez HO. Cardiovascular spectrum in Williams-Beuren syndrome: the Mexican experience in 40 patients. Tex Heart Inst J 2008; 35: 279-85. [PubMed] [Google Scholar]
17. Pham PP, Moller JH, Hills C, Larson V, Pyles L. Cardiac catheterization and operative outcomes from a multicenter consortium for children with Williams syndrome. Pediatr Cardiol 2009;30: 9-14. [PubMed] [Google Scholar]
18. Sugayama SM, Moisés RL, Wagënfur J, Ikari NM, Abe KT, Leone C, da Silva CA, Lopes Ferrari Chauffaille Mde L, Kim CA. Williams-Beuren syndrome: cardiovascular abnormalities in 20 patients diagnosed with fluorescence in situ hybridization. Arq Bras Cardiol 2003; 81: 462-73. [PubMed] [Google Scholar]
19. Lowery MC, Morris CA, Ewart A, Brothman LJ, Zhu XL, Leonard CO, Carey JC, Keating M, Brothman AR. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. Am J Hum Genet 1995; 57: 49-53. [PubMed] [Google Scholar]
20. Barozzi S, Soi D, Spreafico E, Borghi A, Comiotto E, Gagliardi C, Selicorni A, Forti S, Cesarani A, Brambilla D. Audiological follow-up of 24 patients affected by Williams syndrome. Eur J Med Genet 2013; 56: 490-6. [PubMed] [Google Scholar]
21. Ignacio RC Jr, Klapheke WP, Stephen T, Bond S. Diverticulitis in a child with Williams syndrome: a case report and review of the literature. J Pediatr Surg 2012; 47: E33-5. [PubMed] [Google Scholar]
22. Sugayama SM, Koch VH, Furusawa EA, Leone C, Kim CA. Renal and urinary findings in 20 patients with Williams-Beuren syndrome diagnosed by fluorescence in situ hybridization (FISH). Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2004; 59: 266-72. [PubMed] [Google Scholar]
23. Masserini B, Bedeschi MF, Bianchi V, Scuvera G, Beck-Peccoz P, Lalatta F, Selicorne A, Orsi E. Prevalence of diabetes and pre-diabetes in a cohort of Italian young adults with Williams syndrome. Am J Med Genet A 2013; 161A: 817-21. [PubMed] [Google Scholar]
24. Honjo RS, Dutra RL, Furusawa EA, Zanardo EA, Costa LS, Kulikowski LD, Bertola DR, Kim CA. Williams-Beuren Syndrome: A Clinical Study of 55 Brazilian Patients and the Diagnostic Use of MLPA. Biomed Res Int 2015; 2015: 903175. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar este artículo: Lacruz-Rengel MA, Cammarata-Scalisi F, Callea M, Peña Avendaño F, Peña Meneses MK, Da Silva G, Santiago J, Peñaloza S, Colina R. Síndrome de Williams-Beuren. Enfoque diagnóstico a través del fenotipo. ***Avan Biomed*** 2015; 4: 64-8.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 4(2), Agosto 2015, p 69-78
Copyright: © ULA 2015
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Effect of naringenin, hesperetin and their glycosides forms on the replication of the 17D strain of yellow fever virus

(Efecto de la naringenina, hesperetina y sus formas glicosidadas sobre la replicación de la cepa 17D del virus de la fiebre amarilla)

Mariana Castrillo [1], Tania Córdova [2], Gustavo Cabrera [2], Morella Rodríguez-Ortega [1] ✉

[1] Laboratorio de Virología, Instituto de Biomedicina, Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas, Venezuela. [2] Centro de Química Orgánica, Escuela de Química, Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas, Venezuela.

Recibido: 25 de Marzo de 2015.
Aceptado: 23 de Agosto de 2015.
Publicado online: 10 de Septiembre de 2015

[TRABAJO ORIGINAL]

Abstract (english)

Infections produced by flaviviruses are threats to public health worldwide. The absence of effective drugs treatment makes imperative the quest for efficient antivirals. Using a plaque inhibition assay we studied the antiviral action of the non-cytotoxic flavanones naringenin, hesperetin, and their glycoside forms on the replication of the 17D strain of yellow fever virus (YFV17D). Using plaque assay the glycosylated forms did not show antiviral effect at the highest concentration used, naringenin and hesperetin reduced the plaque size and the infectious titer up to 85.51% and 100% respectively at the maximum concentration employed. The effective dose (ED_{50}) of naringenin (0.0013 μM), calculated by plaque assay, was approximately tenfold lower than hesperetin (ED_{50} 0.01 μM), and neither showed any virucidal effect. Evaluation of kinetic entrance of YFV to cell showed that after 2h of infection 80% of the virus was already into the cell, but in the presence of naringenin or hesperetin, this entrance were inhibited to 48.58% and 55.2% respectively ($p \leq 0.05$). Study of molecular parameters of naringenin and hesperetin demonstrated that naringenin Log P = -1.56 is ten times higher than hesperetin (Log P = -2.56), and therefore less hydrophilic and probably more effective in passing through membranes, which could be related to its ability to interfere with the viral replication beside the entrance level

Keywords (english)

Flavanones, Flavivirus, Antiviral, Yellow Fever Virus 17D

Resumen (español)

Las infecciones producidas por flavivirus representan una amenaza para la salud pública a nivel mundial. La ausencia de fármacos eficaces para su tratamiento hace imperativa la búsqueda de antivirales efectivos. Empleando ensayos de inhibición de placa se estudió la acción antiviral de las flavanonas no citotóxicas naringenina, hesperetina, y sus formas glicosidadas sobre la replicación de la cepa 17D del virus de la fiebre amarilla (YFV17D). Las formas glicosidadas no mostraron efecto antiviral con la máxima concentración. La naringenina y hesperetina fueron capaces de reducir el tamaño y número de placas virales en un 80% y 100% respectivamente. La dosis efectiva (ED_{50}) de la naringenina (0.0013 μM) fue aproximadamente diez veces menor que la hesperetina (ED_{50} 0.01 μM) y ninguna mostró efecto virucida. Después de 2h de infección el 80% del virus ha entrado a la célula pero en presencia de naringenina o hesperetina dicho proceso es inhibido en un 48,58% y 55,2% respectivamente ($p \leq 0,05$). El estudio de parámetros moleculares de ambas flavanonas demostró que el Log P=-1.56 de la naringenina es diez veces mayor que el de hesperetina (Log P=-2,56) indicando que es menos hidrofílico y probablemente más eficaz pasando a través de membranas, lo que podría estar relacionado con su capacidad de interferir en la replicación viral a niveles distintos de la entrada.

✉ **Autor de correspondencia:** Morella Rodríguez-Ortega, Laboratorio de Virología, Instituto de Biomedicina. Esquina de San Nicolás a Providencia, al lado del Hospital Vargas. San José, 1010A. Caracas, Venezuela. Phone: +58 212 8604036, Fax: +58 212 8611258. Email: mrodriguezortega@gmail.com.

Palabras clave (español)

Flavanonas, Flavivirus, Antiviral, Virus fiebre amarilla 17D

Introduction

The family Flaviviridae includes four genera: Flavivirus, Hepacivirus, Pegivirus and Pestivirus characterized by being small-enveloped single-stranded RNA viruses (1-5). Flaviviruses like Dengue (DENV), Yellow Fever (YFV) and Japanese encephalitis (JEV), and also the Hepacivirus Hepatitis C (HCV) are threats to public health worldwide (6-8). YFV, the prototype of the Flavivirus, causes a severe febrile disease with haemorrhage, multi-organ failure and shock with a high mortality (up to 50% of cases) (9). It is a zoonotic agent that, despite the availability of a safe and efficient vaccine, continues to be reintroduced into human population from wild animal reservoirs, causing outbreaks in endemic regions of South America and Africa (10). The lack of antiviral compounds targeting flaviviruses represents a significant problem in the development of strategies for treating their infections (11-13). The vacunal strain 17D of YFV has been used previously in the study of the antiviral effect of a series of compounds (14, 15). Flavanones are a type of flavonoid found in citric fruits as orange and grapefruit (16); previous studies with the glycosylates flavanones naringin and hesperidin, have shown an inhibitory effect on in vitro rotavirus infections (17) but not DENV type-2 (DENV-2) (18). However, their aglycone form inhibited Sindbis virus (SINV) (19), Chikungunya virus (20) and HCV replication (21). Studies in a number of animal models have shown that diets supplemented with grapefruit juice, orange juice (22), naringenin or hesperidin (23) result in reduced triglyceride (24) and cholesterol (25) plasma levels. Naringenin inhibited hepatocyte apoB (26) and HCV (21, 27) secretion via interaction with cholesterol and lipids pathway. Naringenin has already been pharmacologically evaluated as a potential antioxidant (28), nephroprotective (29) and hepatoprotective (30).

Understanding the relation between structure and reactivity or biological activity has been a major goal in Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) studies. The identification of structural motifs or descriptors that related to activity and the topological arrangement used to define a pharmacophore by substructure searching. A number of molecular parameters have been calculated using computational methods to identify the ones which may be related to activity (31). Among this parameters are molecular volume, surface area, shape indices, refractivity, dipole moments, polarizability, global and local hardness (32, 33), hydration energy, octanol-water partition coefficient (log P) (32), and quantum mechanical descriptors such as: electron density maps (33-35), frontier orbital HOMO-LUMO, population analysis Mülliken (36) and Fukui functions (33). These parameters used in correlations with active and inactive compounds against a determined biological target, to obtain a QSAR equation.

The present study shows the antiviral action of naringenin and hesperetin on YFV17D replication, and studies a number of molecular parameters using electronic structure calculations at semi-empirical level PM3 in order to understand the possible relationship to the biological activity.

Materials and methods

Cells, virus and compounds. Vero cells (ATTC® CCL-81™) were cultured in growth medium [Minimum Essential Medium (MEM), 8% inactive Fetal Bovine Serum (FBS), 1% glutamine, 1% non-essentials amino acids and 1% gentamicine] and maintained at 37°C in a 5% CO2 atmosphere. Lyophilized YFV17D stock suspended in 1 mL of MEM. Naringenin, hesperetin and their glycoside forms naringin and hesperidin (*Sigma-Aldrich Chemicals*) were dissolved in 1 mL of maintenance medium [MEM, 1% inactive Fetal Bovine Serum (FBS), 1% glutamine, 1% non-essentials amino acids and 1% gentamicine] at 10% dimethylsulphoxide (37) to obtain a final concentration of 1 mg/mL. MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide, *Sigma Chemical Company*) was used for cytotoxic assay.

Cytotoxic assay. A modified colorimetric assay was performed to determine the effect of naringenin, hesperetin, and their glycosides forms in Vero cells (19, 38). The following criteria were employed to determine the type of effect of these compounds over cells: cellular viability between 80 and 120% was considered innocuous, lower than 80% cytotoxic and higher than 120% proliferative (19). Vero cells 100 µL ($4x10^5$ cell/mL) were grown to confluence in a 96-well plate during 24h and then incubated with 100µL twofold serial dilutions of each compound in maintenance medium. All compounds were assayed at

25 μg/mL-0,005 μg/mL concentration range, but presented in μM: hesperidin (0.003 μM – 0.041 μM), hesperetin (0.005 μM – 0.083 μM), naringin (0.003 μM – 0.043 μM), and naringenin (0.006 μM – 0.092 μM), mock-treated cells were included in each plate. After 24, 48, 72, 96 and 120 h, supernatants were removed and 10 μL of MTT (1 μg/mL) was added and incubated for 3 h, followed by the addition of 100 μL of lysis buffer (20% SDS, 50% N,N-dimethylformamide). Plates read at 570 nm after 18 h of incubation in the same conditions. Experiments were performed in quadruplicate and the cellular viability was calculated as follow:

% Cellular viability =100 – [(A – B)/ A] x 100, with A= Optical Density (OD) of mock treated cells (corresponding to cells incubated with medium), and B= OD treated cells.

Flavanones effects on viral replication. To evaluate the compounds effect on YFV replication, a modified plaque inhibition assay was carried out (39). 1mL of Vero cells (2,5x105 cel/mL) were grown to confluence in 24 well plates and maintained at 37 ºC in a 5% CO2 atmosphere. After 24 h media was removed and 120 μL of YFV17D (approximately 40 UFP/well) and 50 μL of compounds at the same range of concentrations used in the cytotoxic assay were added. After 2 hours of incubation at 37 ºC, 5% CO2, 500 μL of the overlay gel (50% MEM 2X; 1% FBS, 1% glutamine; 0.1% gentamicine; 0.075% NaHCO3; 0.6% carboximethyl cellulose) was added in each well and incubated during 5 days. Untreated cells were set as cellular and control virus. Cells were stained for 20 min, prior removal of the medium, with Naphtol Blue Black [0.05 g Naphtol Black Blue (*Sigma-Aldrich Chemical*) 0.68 g sodium acetate; 3 mL glacial acetic acid 99.8% and 47 mL of bidestiladed water], washed three times with running water and the viral plaques counted. All the experiments were performed in triplicate and the inhibition of plaque formation by flavanones was calculated as follow:

% Inhibition = [(A-B)/A] x 100, with A = number of average plaques in control, and B = number of average plaques in treated cells.

The inhibition data were plotted as dose-effect curves, from which the 50% effective doses (ED_{50}) were obtained by regression curve (19).

Inhibition mechanisms of naringenin and hesperetin. To determine if the inhibitory effect of flavanones on YFV17D infections is at cellular or viral level three conditions were tested. All essays were performed in triplicate for at least two independent experiments and the plaque numbers averaged: ***a)*** *Virus entrance effect*: Monolayers of Vero cells were seeded on 24 wells plates and infected with 120 μL of YFV17D (approximately 40 UFP/well) at 37 ºC in presence and absence of hesperetin and naringenin at their ED_{50} (50 μL of each one). After 0, 1, 2 and 3 hours post infection (hpi), extracellular virus were inactivated using 500 μl of acid glycine (8 g of NaCl, 0.38 g of KCl, 0.1 g of MgCl2 6H2O, 0.1 g of CaCl2 · 2H2O and 7.5 g of glycine, pH adjusted to 3 with HCl) (39) during 1 min at room temperature. Monolayers were washed with PBS (Phosphate Buffer Saline, pH 7), overlaid and incubated during 5 more days and stained as before. The number of plaques formed on cells without acid glycine treatment was considered as 100% (PBS control). ***b)*** *Virucidal effect*: Monolayers of Vero cells were seeded on 24 wells plates and infected with 120 μL of YFV17D (approximately 40 UFP/well) which was previously incubated with 50 μl hesperetin or naringenin at their ED_{50} during 1 h at 37 ºC; mocked treated cells and viral control were set for each condition. After 2 h of incubation extracellular viruses were eliminated by acid treatment with glycine, added overlay gel followed by incubation of cells monolayers and stained as previously described. ***c)*** *Antiviral effect*: Monolayers of Vero cells were seeded on 24 wells plates and infected with 120 μL of YFV17D (approximately 40 UFP/well) during 2 h at 37 ºC. Cells were treated with acid glycine and incubated with 50 μl hesperetin or naringenin (ED_{50}). After 1, 3 and 6 hours of incubation, monolayers were washed with PBS to remove the compounds. Infected monolayers were overlaid, incubated during 5 days and stained as previously described.

Computational methods and models. Molecular dynamics simulations were performed to obtain energetically accessible conformations of the flavanones naringenin, hesperetin and their glycosides naringin and hesperidin. The MD simulations were carried out for 5 ps at 300 K in vacuum using MM+ force field implemented in Hyperchem 7.5 (36). Selected low energy conformations were further optimized employing semi-empirical model Hamiltonian PM3 and these conformations were employed to calculate a number of molecular parameters including frontier orbital energies, HOMO-LUMO gap, hydration energy, log P, refractivity, polarizability, surface area, and electrostatic potential maps.

Statistical analysis. Kruskal-Wallis test were used for statistically analysis.

Results

Cytotoxicity evaluation of Flavanones over Vero cells. The effects of naringenin, hesperetin and their aglycones naringin and hesperidin on Vero cells were determined using the MTT colorimetric assay. The four compounds were innocuous in the range of assayed concentration. Figure 1 shows that the percentage of cellular viability obtained after 24h of incubation were between 80 and 120% (33) and same results were obtained at 48, 72, 96 and 120 h (data not showed), so the same concentrations were used in the following experiments.

Flavanones effect on YFV17D replication. Flavanones effect on yellow fever virus infection was determined by a modified plaque inhibition assay. In the range of concentrations evaluated, the glycosylated flavanones did not reduce the number of viral plaques obtained after infection with YFV17D in Vero cells (figure 2a). However, the aglycone naringenin and hesperetin inhibited replications up to

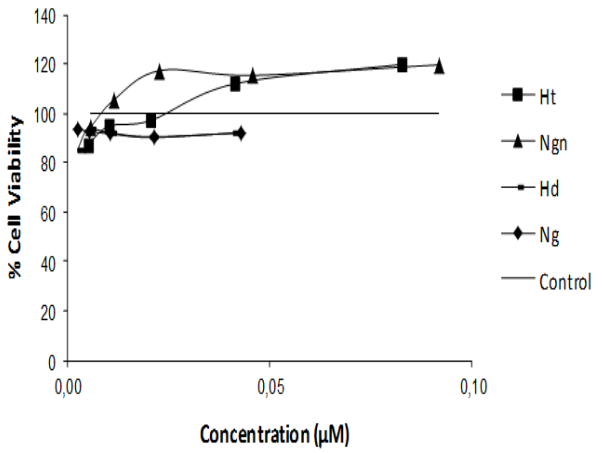


Figure 1. Viability of Vero cells in presence of hesperidin (Hd), hesperetin (Ht), naringin (Ng) and naringenin (Ngn) after 24 h of incubation

85.51% (±1.25) and 100% (±0) respectively at the highest concentration employed (0.092 µM for naringenin and 0.083 µM for hesperetin, p = 0.003). At the lowest concentration used, hesperetin (0.003 µM, 46.38% (±6.11)) was almost two times less effective than naringenin (0.004 µM, 85.51% (±6.64)) .

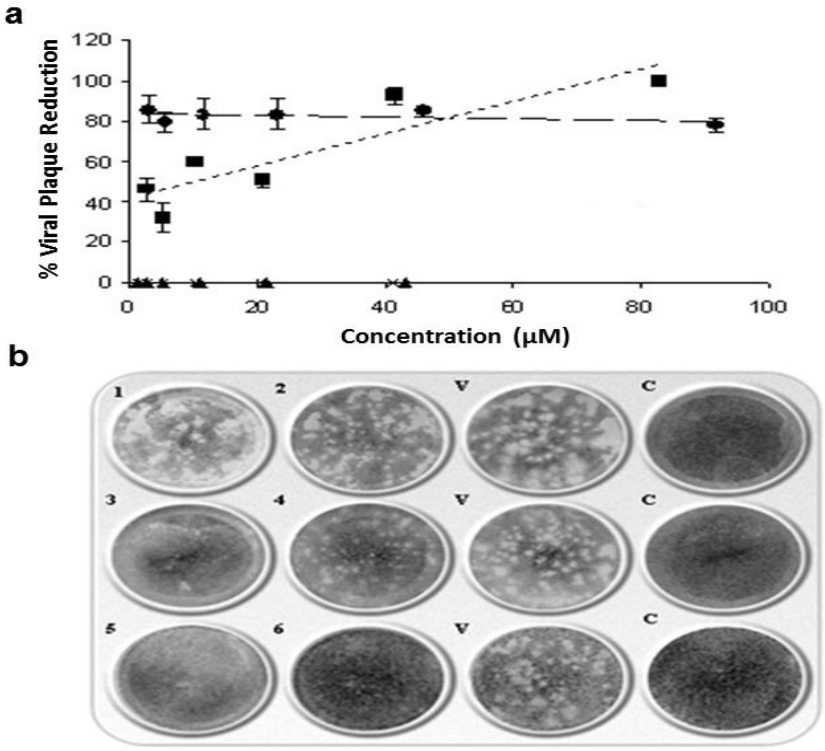


Figure 2. 2a. Effect of different concentrations of hesperetin (■ Ht), naringenin (▲ Ngn), hesperidin (- Hd) and naringin (♦ Ng) on the infectivity of YFV17D measured by a plaque inhibition assay. **p*= 0.003. **2b.** Plaque inhibition assay: Vero cells monolayers were infected with YFV17D and treated with (1, 2) naringin at 0.043 µM and 0.001 µM; (3, 4) hesperetin at 0.083 µM and 0.003 µM; (5, 6) naringenin at 0.092 µM and 0.004 µM. V and C corresponds to viral and cellular controls.

Hesperetin induced a dose-dependent inhibition of infectious titer from 40 to 100% over the concentration range used. The lack of effect of glycoside naringin on virus replication was shown on figure 2b, where the number of plaques obtained at the highest and lowest concentration was similar to the number of plaques in the viral control well. Similar results were obtained with hesperidin (data not showed). Naringenin and hesperetin were able to reduce the number and size of the viral plaques (figure 2b) and their ED_{50} was 0.0013 µM and 0.01 µM respectively.

Inhibition mechanism of naringenin and hesperetin. To evaluate if the inhibitory mechanism of flavanones on YFV17D infections in Vero cells is virucidal or antiviral (acting during or after viral entrance) naringenin and hesperetin, at their ED_{50} (0.0013 µM and 0.01 µM respectively) were: a) added during viral entrance into the cell, b) incubated with the virus before infecting cells and c) added to the cells after virus entrance. During viral entrance assay (a) 80% of the virus has entered the cell after 2 h of infection, but in presence of naringenin and hesperetin this entrance was reduced at 48.58% and 55.2% respectively ($p \leq 0.05$). However, after 3 hpi, the entrance reduction to cell was similar but only naringenin had a statistically effect significance (p = 0.0463) (figure 3). The infection reduction obtained in the virucidal assay (b) with both flavanones was 31% and not 50% as expected, because the experiments were carried out with their ED50 (figure 4a) but the results were not statically significant (p = 0.1717) and there were no changes on plaque morphology (figure 4b) as seen on the experiments where the compounds were present throughout the assay (figure 2b). When naringenin and hesperetin were added after virus entrance (c) there were no changes in the amount of viral plaques obtained with or without flavanone, but both compounds were capable of reduce the plaque size and the effect were proportional to the time of incubation (data not showed).

Molecular modeling studies. To understand the conformational flexibility of the molecules under study and rationalize the activity results obtained in terms of the molecular parameters that may be involved in such activity, molecular modeling of the four structures were carried out. The two glycosides forms did not have any effect on YFV replication, thus, it was important to relate which molecular properties are changed compared to the aglycone forms. Observation of the electronic properties of the glycosides and aglycones revealed important

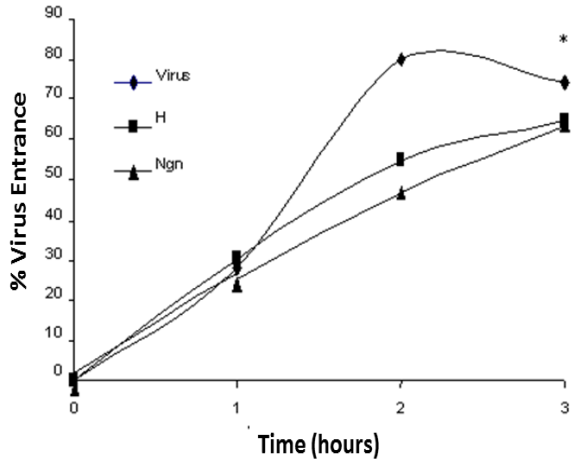


Figure 3. Kinetics of YFV17D entry into Vero cells (♦) or in presence of hesperetin (■) or naringenin (▲) * $p < 0.05$. Results shown as a percentage of plaque formation when compared with controls in which acid glycine buffer substituted for PBS.

differences in the electron density maps. In the aglycone the electron density distributed in rings A and B and the hydroxyl groups with some density on the oxygen atoms in ring C (figure 5a), while in the glycosides, the electron density shifted to the glycoside part; this could be a reason for the lack of viral replication inhibition. Molecular area and volume were also changed; this can be of importance if the

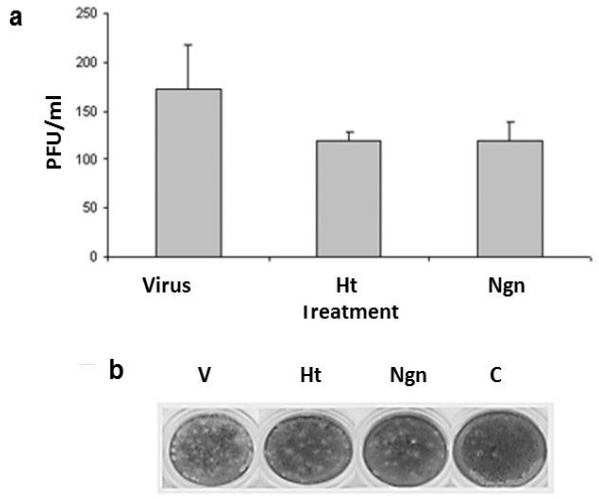


Figure 4. 4a. Virucidal effect of hesperetin and naringenin on YFV17D infections. **4b.** Morpholgy of viral plaque after treatment with hesperetin (Ht) and naringenin (Ngn). V corresponds to cells incubated only with virus (virus control) and C corresponds to cells incubated only with medium (cell control).

steric factor is involved on the entrance of the viral particle to the cell.

The lower energy conformations of the aglycones are close to planar with regards to rings A, C while ring B is almost perpendicular to A-C. In the glycosides, the sugar part rotated out of the plane defined by A-C rings. Frontier orbitals do not show significant changes from flavanones to their glycosides. In the case of naringenin, the HOMO is mostly in ring A, and LUMO in ring A, and C10-C4 bond and carbonyl moiety in ring C. The HOMO and LUMO orbitals of hesperetin were localized in rings A and B (figure 5b).

For the respective glycosides, naringin HOMO and LUMO orbital remains in the same rings with no contribution from the glycoside. However, in hesperidin HOMO is mostly in ring B while LUMO orbital is in the A-C system. HOMO-LUMO energies and HOMO-LUMO energy gaps are similar in all compounds (Table 1). The log P parameter, which related to a partition coefficient octanol/water, may be of importance for biological activity. Log P is negative for flavanones and their glycosides are more negative. The hydration energy is also negative for all compounds with higher values for the glycosides. Dipole moments are similar for naringenin and hesperetin. Lower values are found for the naringin and even lower for hesperidin. Polarizability is also similar in the flavanones and significantly bigger for their glycoside counterparts.

Discussion

The flavanones naringenin and hesperetin are ubiquitous plant secondary metabolites present in citric fruits that had demonstrated to possess anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-carcinogenic properties (28, 40). It has also been reported that both flavanones reduce the activity and the expression of the microsomal triglyceride transfer protein and the acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase 2, which affect the Apo B secretion (26) that is important for HCV budding from human hepatoma cell line (26, 41). Naringenin had demonstrated inhibition of virion assembly (42) and more recently docking studies of HCV nonstructural protein (NS2) protease as targets showed that naringenin is potential inhibitors of the virus replications (43).

In our studies, none of the flavanones is citotoxic to Vero cells as has been described for others cells types (44, 45). Unlike the aglycones naringenin and hesperetin, the glycoside forms (naringin and hesperidin) did not inhibit the YFV17D replication, implying that the presence of the rutinoside moiety prevents the antiviral activity. Naringenin was approximately tenfold more effective than hesperetin inhibiting viral replication as shown by their ED50 (0.0013 ?M naringenin and 0.01 ?M hesperetin). A similar effect was observed in infections with other viruses, like the neurovirulent strain (NSV) of SINV, where glycosides forms has no inhibitory activity being naringenin the most effective inhibitor of the viral replication (19). In addition, our results indicate that in YFV17D infections both flavanones are able to reduce the number and size of viral plaque, therefore we evaluated if their effect was antiviral or virucidal and at which stage of the viral replication.

During viral entrance, naringenin and hesperetin inhibited the process, being naringenin the

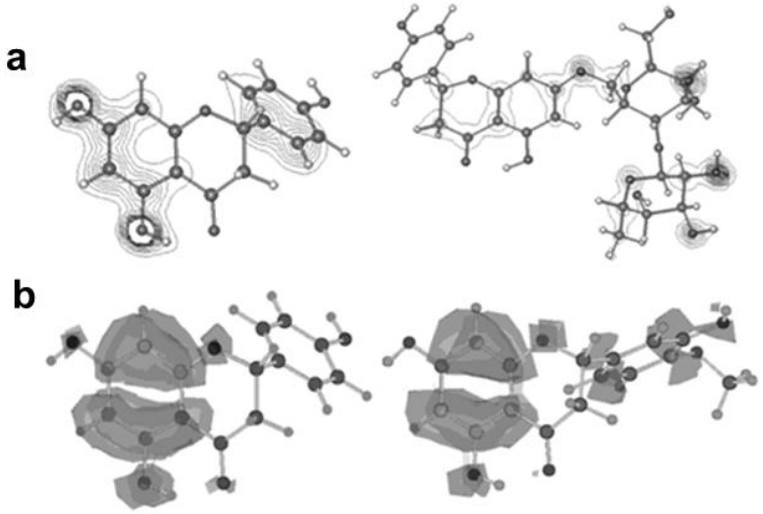


Figure 5. 5a. Charge density maps of naringenin (left) and its glycoside naringin (rigth). **5b.** HOMO of flavanones: naringenin (left) and hesperetin (right).

Table 1. Molecular parameters for flavanones and their glycosides

	Ehid kcal/mol	logP	refract ^{A3}	μ (Debye)	polariz A^3	Ehomo ev	Elumo ev	ΔEhomo-lumo ev
Naringenin	-23.25	-1.56	78.26	1.974	27.46	-9.26411	-0.58076	-8.68335
Naringin	-37.73	-3.73	83.81	1.663	55.5	-9.12609	-0.48687	-8.64003
Hesperetin	-22.75	-2.56	84.63	1.833	29.93	-9.28328	-0.65512	-8.62816
Hesperidin	-40.34	-4.45	147.93	0.4034	56.14	-8.89885	-0.57856	-8.32029

most effective (55% of inhibition, $p < 0.05$). Inhibition of viral entry by flavonoids has been reported for baicalein and epigallocatechin-3-gallate in HIV (46) and HCV (47) infections respectively. The reduction of viral entrance up to 3 hours (~60%) taken together with plaque size drecrease obtained when flavonoids were added after virus entrance, suggest two different inhibition mechanism as it has been reported for other flavonoids in HCV *in vitro* infection (45, 48).

Several compounds within a series of derivatives of thiazoles targeting the envelope protein were shown to have potent activity against YFV in a cell-based assay (49) not naringenin or hesperetin showed stadistically effect on this YFV17D glycoprotein E. Natural products demonstrate some antiviral activity against YFV. The venom component sPLA2s from the rattlesnake *Crotalus durissus terrificus* showed to be highly active against YFV and DENV in Vero Cell E6, although this activity was primarily restricted to pretreatment/inactivation of the virus (50) contrary to the effect reported for us with flavanones.

Both flavanones did not inhibit significantly viral replication when virus and compounds were incubate together prior infecting cells. On the other hand, when compounds were added after viral entrance, naringenin and hesperetin reduced the plaque size in a time-depended manner, indicating that both aglycones possess antiviral activity over YFV17D. It has been reported that morphology changes on viral plaque are present when an aspartic acid is substituted by glycine at 360 position on E glycoprotein of YFV17D (51). Also is known that naringenin is capable of regulate RNA levels into the cell (52, 53). However, in DENV-2 infections it has been reported that naringenin is capable of reduce the foci unit formation and also decrease the viral RNA only when added directly to the virus suspension before infecting cells, but have not antiviral activity when added to cells before or after viral entrance (54). These results might suggest that the mechanism employed by naringenin to inhibit viral replication would be different between flaviviruses.

Analysis of shared and unshared features in the two flavanones can give some insight of the molecular properties related to the biological activity. Naringenin is ten times more effective than hesperetin inhibiting YFV17D replication, has a smaller molecular volume, lower refractivity and slightly higher dipole moment. Also, the Log P = -1.56 obtained with naringenin is ten times higher than hesperetin (Log P = -2.56) (Table 1) indicating that it is less hydrophilic and probably more effective passing through membranes. Another important difference is the localization of the HOMO orbital. In the case of naringenin, this orbital localized, with contributions of atoms in ring A and oxygen 1 in ring C. For hesperetin however, the HOMO is more spread with contributions of atoms in ring A, ring B and oxygen 1 in ring C (figure 5). The localization of the HOMO therefore appears to be important and possibly related to electron-donor interactions in the mechanism of action of the drug on the virus replication but further studies needed in a homologous sufficiently large series of compounds to better understand this relationship.

Flavivirus life cycle occurs in a membranous system where virions binds to cellular receptor localized on the surface membrane of host cells and are internalized by endocytosis, followed by viral replication and assembly. The last replication steps occur in the endoplasmic reticulum and Golgi network (56, 57) so compounds that could interact with membranes would be capable of inhibit or modify viral replication at different levels. Recently it has been reported that phenothiazines, a small tricyclic compounds that resemble the flavonoid main structure, is able to inhibit HCV entry increasing the fluidity of cellular membranes by intercalating into cholesterol-rich domains which also increase the energy barrier needed for virus-host fusion (58). Also, using a CHIKV replicon system the expression of viral RNA levels were reduce in presence of naringenin (20). In the same study, authors screened several compounds, using a different replicon system, and reported that naringenin was capable of inhibit the viral entrance of Semliki Forest virus. The molecular parameters of naringenin and hesperetin make them

good candidates as antivirals compounds due to its solubility and size could easily diffuse through membranes and would be able to access to cytoplasm or any other cellular compartment.

Acknowledgments

We thank Dr. Liprandi for his helpful observations and corrections on the manuscript. This work was supported by CDCH project Nº 099814-2013.

References

1. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG, Desai SM, Mushahwar IK. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. Nat Med. 1995; 1: 564-9. [PubMed] [Google Scholar]
2. Sibley SD, Lauck M, Bailey AL, Hyeroba D, Tumukunde A, Weny G, Chapman CA, O'Connor DH, Goldberg TL, Friedrich TC. Discovery and characterization of distinct simian pegiviruses in three wild african old world monkey species. PLoS One. 2014; 9 :e98569. [PubMed] [Google Scholar]
3. Hernandez R, Brown DT, Paredes A. Structural differences observed in arboviruses of the alphavirus and flavivirus genera. Adv Virol. 2014; 2014: 259382. [PubMed] [Google Scholar]
4. Rice CM. Flaviviridae: The virus and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology. 1. Philadelphia, Pa: Lippincortt-Raven Publishers; 1996. p. 931-60.
5. Stapleton JT, Foung S, Muerhoff AS, Bukh J, Simmonds P. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. J Gen Virol. 2011; 92 (Pt 2): 233-46. [PubMed] [Google Scholar]
6. Leyssen P, De Clercq E, Neyts J. Perspectives for the treatment of infections with Flaviviridae. Clin Microbiol Rev. 2000; 13: 67-82. [PubMed] [Google Scholar]
7. Artsob H, Gubler DJ, Enria DA, Morales MA, Pupo M, Bunning ML, Dudley JP. West Nile Virus in the New World: trends in the spread and proliferation of West Nile Virus in the Western Hemisphere. Zoonoses Public Health. 2009; 56: 357-69. [PubMed] [Google Scholar]
8. Daep CA, Munoz-Jordan JL, Eugenin EA. Flaviviruses, an expanding threat in public health: focus on dengue, West Nile, and Japanese encephalitis virus. J Neurovirol. 2014; 20: 539-60 [PubMed] [Google Scholar]
9. Staples JE, Monath TP. Yellow fever: 100 years of discovery. JAMA. 2008; 300: 960-2. [PubMed] [Google Scholar]
10. Verma R, Khanna P, Chawla S. Yellow fever vaccine: An effective vaccine for travelers. Hum Vaccin Immunother. 2013; 10: 126-8. [PubMed] [Google Scholar]
11. Goodell JR, Puig-Basagoiti F, Forshey BM, Shi PY, Ferguson DM. Identification of compounds with anti-West Nile Virus activity. J Med Chem. 2006; 49: 2127-37. [PubMed] [Google Scholar]
12. Lim SP, Wang QY, Noble CG, Chen YL, Dong H, Zou B, Yokokawa F, Nilar S, Smith P, Beer D, Lescar J, Shi PY. Ten years of dengue drug discovery: Progress and prospects. Antiviral Res. 2013; 100: 500-19. [PubMed] [Google Scholar]
13. Lim SP, Shi PY. West nile virus drug discovery. Viruses. 2013; 5: 2977-3006. [PubMed] [Google Scholar]
14. Julander JG, Jha AK, Choi JA, Jung KH, Smee DF, Morrey JD, Chu CK. Efficacy of 2'-C-methylcytidine against yellow fever virus in cell culture and in a hamster model. Antiviral Res. 2010; 86: 261-7. [PubMed] [Google Scholar]
15. Neyts J, Meerbach A, McKenna P, De Clercq E. Use of the yellow fever virus vaccine strain 17D for the study of strategies for the treatment of yellow fever virus infections. Antiviral Res. 1996; 30: 125-32. [PubMed] [Google Scholar]
16. Peterson JJ, Dwyer JT, Beecher GR, Bhagwat SA, Gebhardt SE, Haytowitz DB, Holdenc JM. Flavanones in oranges, tangerines (mandarins), tangors, and tangelos: a compilation and review of the data from the analytical literature. Journal of Food Composition and Analysis. 2006; 19: S66–S73. [Google Scholar]
17. Bae EA, Han MJ, Lee M, Kim DH. In vitro inhibitory effect of some flavonoids on rotavirus infectivity. Biol Pharm Bull. 2000; 23: 1122-4. [PubMed] [Google Scholar]
18. Zandi K, Teoh BT, Sam SS, Wong PF, Mustafa MR, Abubakar S. Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2. Virol J. 2011; 8: 560. [PubMed] [Google Scholar]
19. Paredes A, Alzuru M, Mendez J, Rodriguez-Ortega M. Anti-Sindbis activity of flavanones hesperetin and naringenin. Biol Pharm Bull. 2003; 26: 108-9. [PubMed] [Google Scholar]
20. Pohjala L, Utt A, Varjak M, Lulla A, Merits A, Ahola T, Tammela P. Inhibitors of alphavirus entry and replication identified with a stable Chikungunya replicon cell line and virus-based assays. PLoS One. 2011; 6: e28923. [PubMed] [Google Scholar]
21. Nahmias Y, Goldwasser J, Casali M, van Poll D, Wakita T, Chung RT, Yarmush ML. Apolipoprotein B-dependent hepatitis C virus secretion is inhibited by the grapefruit flavonoid naringenin. Hepatology. 2008; 47: 1437-45. [PubMed] [Google Scholar]
22. Choi JS, Yokozawa T, Oura H. Antihyperlipidemic effect of flavonoids from Prunus davidiana. J Nat Prod. 1991; 54: 218-24. [PubMed] [Google Scholar]
23. Wang X, Hasegawa J, Kitamura Y, Wang Z, Matsuda A, Shinoda W, Miura N, Kimura K. Effects of hesperidin on the progression of hypercholesterolemia and fatty liver induced by high-cholesterol diet in rats. J Pharmacol Sci. 2011; 117: 129-38. [PubMed] [Google Scholar]
24. Bok SH, Lee SH, Park YB, Bae KH, Son KH, Jeong TS, Choi MS. Plasma and hepatic cholesterol and hepatic activities of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase and acyl CoA: cholesterol transferase are lower in rats fed citrus peel extract or a mixture of citrus bioflavonoids. J Nutr. 1999; 129: 1182-5. [PubMed] [Google Scholar]
25. Borradaile NM, de Dreu LE, Barrett PH, Huff MW. Inhibition of hepatocyte apoB secretion by naringenin: enhanced rapid intracellular degradation independent of reduced microsomal cholesteryl esters. J Lipid Res. 2002; 43: 1544-54. [PubMed] [Google Scholar]
26. Wilcox LJ, Borradaile NM, de Dreu LE, Huff MW. Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP. J Lipid Res. 2001; 42: 725-34. [PubMed] [Google Scholar]
27. Goldwasser J, Cohen PY, Lin W, Kitsberg D, Balaguer P, Polyak SJ, Chung RT, Yarmush ML, Nahmias Y. Naringenin inhibits the assembly and long-term production of infectious hepatitis C

virus particles through a PPAR-mediated mechanism. J Hepatol. 2011; 55: 963-71. [PubMed] [Google Scholar]
28. Constantin RP, do Nascimento GS, Constantin RP, Salgueiro CL, Bracht A, Ishii-Iwamoto EL, Yamamoto NS, Constantin J. Citrus flavanones affect hepatic Fatty Acid oxidation in rats by acting as prooxidant agents. Biomed Res Int. 2013: 342973. [PubMed] [Google Scholar]
29. Renugadevi J, Prabu SM. Naringenin protects against cadmium-induced oxidative renal dysfunction in rats. Toxicology. 2009; 256: 128-34. [PubMed] [Google Scholar]
30. Yen FL, Wu TH, Lin LT, Cham TM, Lin CC. Naringenin-loaded nanoparticles improve the physicochemical properties and the hepatoprotective effects of naringenin in orally-administered rats with CCl(4) induced acute liver failure. Pharm Res. 2009; 26: 893-902. [PubMed] [Google Scholar]
31. Leach AR. Molecular Modelling, Principles and Applications. In: Longman, editor. 2nd ed2001. p. 668-95.
32. Yang W, Parr RG. Hardness, softness, and the fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985; 82: 6723-6. [PubMed] [Google Scholar]
33. Ghanty TK, Ghosh SK. Correlation between hardness, polarizability, and size of atoms, molecules, and clusters. J Phys Chem. 1993; 97: 4951-3 [Google Scholar]
34. Daunes S, D'Silva C, Kendrick H, Yardley V, Croft SL. QSAR study on the contribution of log P and E(s) to the in vitro antiprotozoal activity of glutathione derivatives. J Med Chem. 2001; 44: 2976-83. [PubMed] [Google Scholar]
35. Chandrakumar KRS, Souvrav P. The Concept of Density Functional Theory Based Descriptors and its Relation with the Reactivity of Molecular Systems: A Semi-Quantitative Study. Int J Mol Sci 2002; 3: 324-37. [Google Scholar]
36. Krishnamurty S, Pal S. Intermolecular Reactivity Trends Using the Concept of Group Softness. J Phys Chem A. 2000; 104: 7639-45. [Google Scholar]
37. Cabrera C, Guaramato MA, Rodríguez M, Méndez J, Rodríguez-Ortega M, Mújica F. Couepia: Estudio fitoquímico, ensayo de citotoxicidad y de inhibición de la glucosa-6-fosfatasa. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. 2012; 11: 241-8. [Google Scholar]
38. Maria DA, da Silva MG, Correia MCJ, Ruiz IR. Antiproliferative effect of the jararhagin toxin on B16F10 murine melanoma. BMC Complement Altern Med. 2014; 14: 446. [PubMed] [Google Scholar]
39. Hung SL, Lee PL, Chen HW, Chen LK, Kao CL, King CC. Analysis of the steps involved in Dengue virus entry into host cells. Virology. 1999; 257: 156-67. [PubMed] [Google Scholar]
40. Kanaze FI, Bounartzi MI, Georgarakis M, Niopas I. Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects. Eur J Clin Nutr. 2007; 61: 472-7. [PubMed] [Google Scholar]
41. Icard V, Diaz O, Scholtes C, Perrin-Cocon L, Ramière C, Bartenschlager R, Penin F, Lotteau V, André P. Secretion of hepatitis C virus envelope glycoproteins depends on assembly of apolipoprotein B positive lipoproteins. PLoS One. 2009; 4: e4233. [PubMed] [Google Scholar]
42. Khachatoorian R, Arumugaswami V, Raychaudhuri S, Yeh GK, Maloney EM, Wang J, Dasgupta A, French SW. Divergent antiviral effects of bioflavonoids on the hepatitis C virus life cycle. Virology 2012; 433: 346–55. [PubMed] [Google Scholar]
43. Lulu SS, Thabitha A, Vino S, Priya AM, Rout M. Naringenin and quercetin – potential anti-HCV agents for NS2 protease targets. Nat Prod Res. 2015; 16: 1-5. [PubMed] [Google Scholar]
44. Kustiawan PM, Puthong S, Arung ET, Chanchao C. In vitro cytotoxicity of Indonesian stingless bee products against human cancer cell lines. Asian Pac J Trop Biomed. 2014; 4: 549-56. [PubMed] [Google Scholar]
45. Khachatoorian R, Arumugaswami V, Raychaudhuri S, Yeh GK, Maloney EM, Wang J, Dasgupta A, French SW. Divergent antiviral effects of bioflavonoids on the hepatitis C virus life cycle. Virology. 2012; 433: 346-55. [PubMed] [Google Scholar]
46. Li BQ, Fu T, Dongyan Y, Mikovits JA, Ruscetti FW, Wang JM. Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry. Biochem Biophys Res Commun. 2000; 276: 534-8. [PubMed] [Google Scholar]
47. Ciesek S, von Hahn T, Colpitts CC, Schang LM, Friesland M, Steinmann J, Manns MP, Ott M, Wedemeyer H, Meuleman P, Pietschmann T, Steinmann E. The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, inhibits hepatitis C virus entry. Hepatology. 2011; 54: 1947-55. [PubMed] [Google Scholar]
48. Esser-Nobis K, Romero-Brey I, Ganten TM, Gouttenoire J, Harak C, Klein R, Schemmer P, Binder M, Schnitzler P, Moradpour D, Bartenschlager R, Polyak SJ, Stremmel W, Penin F, Eisenbach C, Lohmann V. Analysis of hepatitis C virus resistance to silibinin in vitro and in vivo points to a novel mechanism involving nonstructural protein 4B. Hepatology. 2013; 57: 953-63. [PubMed] [Google Scholar]
49. Mayhoub AS, Khaliq M, Kuhn RJ, Cushman M. Design, synthesis, and biological evaluation of thiazoles targeting flavivirus envelope proteins. J Med Chem; 2011. 54: 1704–14. [PubMed] [Google Scholar]
50. Muller VD, Soares RO, dos Santos NN Jr, Trabuco AC, Cintra AC, Figueiredo LT, Caliri A, Sampaio SV, Aquino VH. Phospholipase A2 isolated from the venom of Crotalus durissus terrificus inactivates dengue virus and other enveloped viruses by disrupting the viral envelope. PLoS One. 2014; 9: e112351. [PubMed] [Google Scholar]
51. Vlaycheva L, Nickells M, Droll DA, Chambers TJ. Neuroblastoma cell-adapted yellow fever virus: mutagenesis of the E protein locus involved in persistent infection and its effects on virus penetration and spread. J Gen Virol. 2005; 86 (Pt 2):413-21. [PubMed] [Google Scholar]
52. Avior Y, Bomze D, Ramon O, Nahmias Y. Flavonoids as dietary regulators of nuclear receptor activity. Food Funct. 2013; 4: 831-44. [PubMed] [Google Scholar]
53. Romiti N, Tramonti G, Donati A, Chieli E. Effects of grapefruit juice on the multidrug transporter P-glycoprotein in the human proximal tubular cell line HK-2. Life Sci. 2004; 76: 293-302. [PubMed] [Google Scholar]
54. Zandi K, Teoh BT, Sam SS, Wong PF, Mustafa MR, AbuBakar S. In vitro antiviral activity of Fisetin, Rutin and Naringenin against Dengue virus type-2 Journal of Medicinal Plants Research. 2011; 5: 5534-9. [Google Scholar]
55. Diosa-Toro M, Urcuqui-Inchima S, Smit JM. Arthropod-borne flaviviruses and RNA interference: seeking new approaches for antiviral therapy. Adv Virus Res. 2013; 85: 91-111. [PubMed] [Google Scholar]
56. Chatel-Chaix L, Bartenschlager R. Dengue virus- and hepatitis C virus-induced replication and assembly compartments: the enemy inside--caught in the web. J Virol. 2014; 88: 5907-11. [PubMed] [Google Scholar]
57. Chamoun-Emanuelli AM, Pecheur EI, Simeon RL, Huang D, Cremer PS, Chen Z. Phenothiazines inhibit hepatitis C virus entry, likely by increasing the fluidity of cholesterol-rich membranes. Antimicrob Agents Chemother. 2013;

57: 2571-81. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar este artículo: Castrillo M; Córdova T; Cabrera G, Rodríguez-Ortega M. Effect of naringenin, hesperetin and their glycosides forms on the replication of the 17D strain of yellow fever virus. ***Avan Biomed*** 2015; 4: 69-78.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 4(2), Agosto 2015, p 79-91
Copyright: © ULA 2015
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Uncommon and Neglected Venezuelan Viral Diseases: Etiologic Agents, Physiopathological, Clinical and Epidemiological Characteristics

(Enfermedades virales venezolanas infrecuentes y olvidadas: agentes etiológicos, características fisiopatológicas, clínicas y epidemiológicas)

Juan C. Gabaldon-Figueira [1]✉, Siham Salmen [1], Guillermo Teran-Angel [1]

[1] Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

Recibido: 9 de julio de 2015.
Aceptado: 2 de octubre de 2015.
Publicado online: 5 de octubre de 2015

[ARTÍCULO DE REVISIÓN]

Abstract (english)

Viral infectious diseases are common in Venezuela, influenza, dengue, yellow fever, HIV infection, viral Hepatitis, chikungunya fever and many others represent public health problems in the country and therefore, have been well documented. However, other rarer and even unique or lethal viral illnesses present in Venezuela are usually poorly understood or even unknown. This review described Venezuelan Hemorrhagic Fever, Venezuelan Equine Encephalitis, Hantavirus Infections and Mayaro fever, named as neglected diseases, emphasizing the etiologic agents and their most relevant pathogenic mechanisms, clinical and epidemiological characteristics. Although there is not an official report about the re-emergence of these diseases, falling living standards and unsanitary conditions, together with limited accessibility to hygiene products and medical supplies, put us on alert about the re-emergence of these neglected diseases.

Keywords (english)

Viral disease, Venezuela, Guanarito, Arenavirus, Encephalitis, Togavirus, Alphavirus, Hantavirus, Mayaro, Neglected diseases.

Resumen (español)

Las enfermedades infecciosas virales son comunes en Venezuela, influenza, dengue, fiebre amarilla, infección por VIH, hepatitis viral, fiebre chikungunya y muchas otras representan problemas de salud pública en el país y por lo tanto, han sido bien documentadas. Sin embargo, otras enfermedades virales más raras e incluso únicas y letales presentes en Venezuela son generalmente poco estudiadas y hasta desconocidas. Esta revisión describe alguna de estas enfermedades olvidadas tales como la fiebre hemorrágica venezolana, la encefalitis equina venezolana, las infecciones por hantavirus y la fiebre de Mayaro, haciendo hincapié en los agentes etiológicos y en sus mecanismos patogénicos más relevantes, características clínicas y epidemiológicas. Aunque no hay informes oficiales sobre el resurgimiento de estas enfermedades, la caída de los niveles de vida y las condiciones insalubres, junto con el acceso limitado a los productos de higiene y suministros médicos, debe alertar sobre el resurgimiento de estas enfermedades olvidadas.

Palabras clave (español)

Enfermedad viral, Venezuela, Guanarito, Arenavirus, Encefalitis, Togavirus, Alfavirus, Hantavirus, Mayaro, Enfermedades olvidadas.

Introduction

Viral infectious diseases represent an important public health problem in Latin America and Venezuela, many of them are endemic and affect thousands of people every year. Dengue virus for example, has expanded in the whole American continent, mainly because the incredible spreading out that its vector has experimented during the last decade (1), indeed, it has been reported that only in 2014 there had been more than 30000 cases of

✉ **Autor de correspondencia:** Juan C. Gabaldon-Figueira. Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Edificio Louis Pasteur, Av 16 de Septiembre, diagonal al IAHULA, Mérida. Venezuela. E-mail: juancgabaldon@gmail.com

dengue in Venezuela (2). Moreover, several hepatitis virus have been described in different regions and in geographically isolated populations around the country (1), until July, 561 cases of hepatitis A and B, had been reported in 2014, similar data is presented with many other viral diseases such as HIV/AIDS (1362 cases reported in 2014), or influenza (4269 cases reported in 2014) (2). Other diseases such as yellow fever are endemic in several regions around the country (3), or represent new risks to the population, as chikungunya fever (2).

These diseases have a clear public health impact and are widely known among health professionals, nevertheless, others are uncommon and poorly understood, therefore they are unnoticed or grossly underreported because in the absence of laboratory confirmation, are recorded as much more common diseases like dengue or malaria.

The aim of this review is to gather updated information about Venezuelan Hemorrhagic Fever, Venezuelan Equine Encephalitis, Hantavirus Infections and Mayaro fever, which are neglected viral infections, still latent in our population.

Viral Infection: an overview

The etiologic agents of Venezuelan Hemorrhagic Fever, Venezuelan Equine Encephalitis, Hantavirus Infections and Mayaro fever, are ribonucleic acid (RNA) viruses, which spread is facilitated by environmental polluting, unhealthy conditions, and growth of rodent and mosquitoes populations(4). Some RNA viruses have re-emerged and are currently producing pandemics, although is not the case of the diseases treated in this review.

In the environment, viruses remain infectious for several weeks depending on different factors such as humidity, temperature, and association with protective proteins (5). A full genomic characterization of 199 RNA viruses belonging to virus families Arenaviridae, Bunyaviridae, Filoviridae, Flaviviridae, and Togaviridae, has been done (6) (figure 1). All these viruses are widely spread around the world, transmission to humans occurs via inhalation of aerosolized rodent urine, saliva, and feces, rarely by rodent bites, and can cause severe and often fatal zoonotic diseases (5). In addition, at least 38 viral species are transmitted by ticks.

Tick-borne viruses are found in six different virus families (Asfarviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Flaviviridae) and at least 9 genera. Some tick-borne viruses pose a significant threat to the health of humans (Tick-borne encephalitis virus, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus) or livestock (African swine fever virus, Nairobi sheep disease virus) (7).

All stages of their replication cycle depend on support by host-encoded factors (8). During their replication cycle, viruses hijack and reprogram the host cellular pathways to facilitate their propagation, thus they must penetrate its target cell, and start its life cycle; which usually includes internalization, genome expression, replication, synthesis of components and finally morphogenesis and budding (9).

Most viruses usually go through a limited replication process in the cells through which they initially penetrated the host, to eventually advance to specific tissues for which they present particular tropism and usually clinical manifestations of viral diseases are consequence of the cellular damage that follows the virus' replication and budding. Throughout this process, the virus must also disseminate to different hosts, usually through body fluids. Finally, either resolution or death may occur, depending greatly of the host genetic susceptibility and immunological state (10).

Venezuelan Hemorrhagic Fever (VHF)

Arenaviruses include multiple human pathogens ranging from the low-risk lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) to highly virulent hemorrhagic fever (HF) causing viruses such as Lassa (LASV), Junin (JUNV), Machupo (MACV), Lujo (LUJV), Sabia (SABV), Guanarito (GTOV), and Chapare (CHPV), for which there are limited preventative and therapeutic measures (11). VHF has been associated with Guanarito Virus infection, which was first isolated in spleen from a deceased patient in 1989 (12, 13). GTOV belongs to the Arenavirus genus of the Arenaviridae family (14) and belongs to the New World arenaviruses (figure 1a), also known as Tacaribe Complex (15, 16), that includes several viruses such as JUNV, MACV and SABV, which are also known etiologic agents of hemorrhagic fevers in Argentina, Bolivia and Brazil, respectively (16, 17). The other group, known as Old World arenaviruses, includes Lassa virus (responsible of hemorrhagic fevers in Africa) and the Lymphocytic Choriomeningitis Virus, which provokes aseptic meningitis (16). Even though they are phylogenetically related, these viruses appear to have evolved independently for a very long time, leading to a different host range, geographical distribution and pathogenic potential (17).

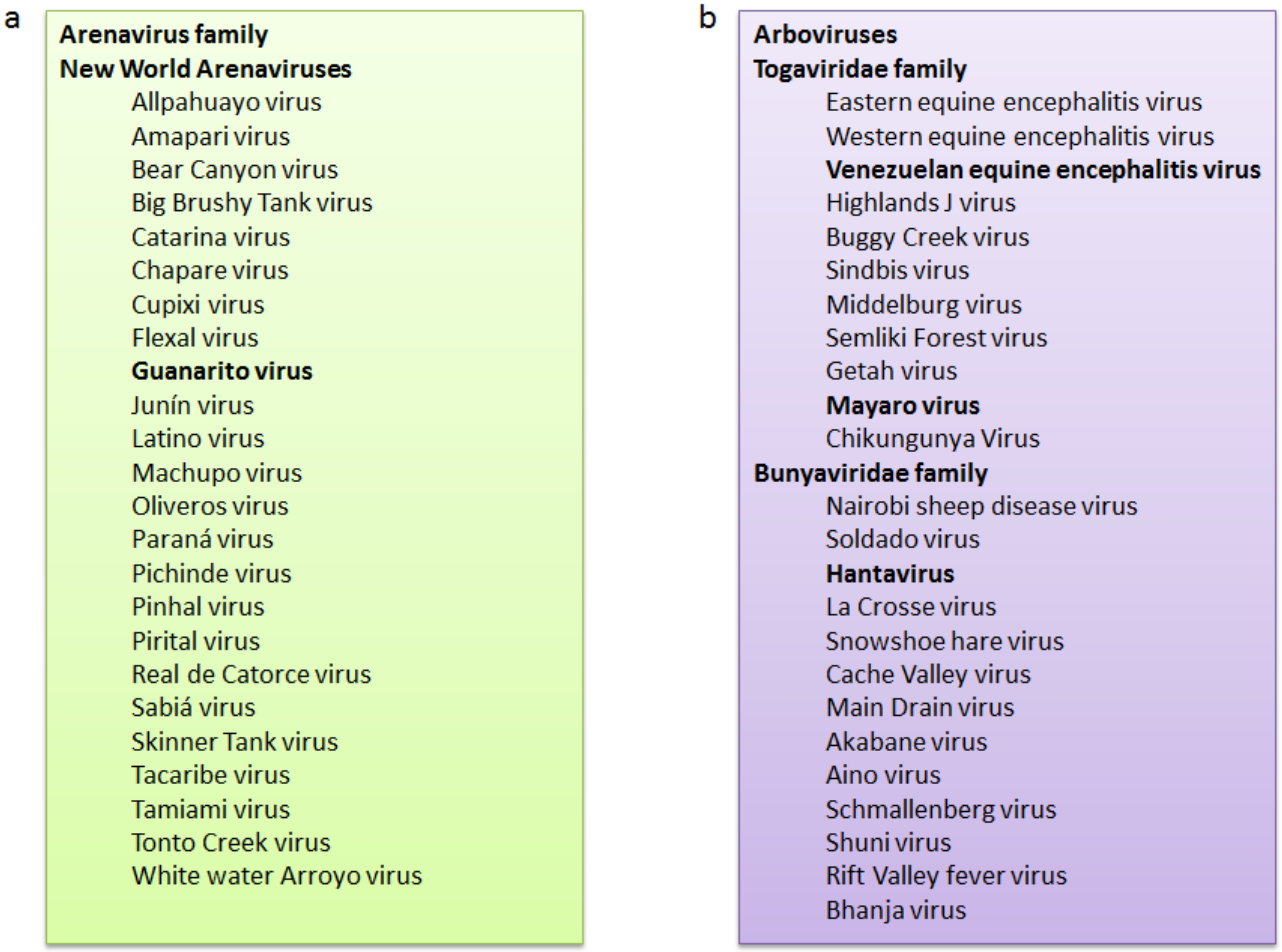


Figure 1. Phylogenic classification of virus involved in some neglected diseases in Venezuela. Arenavirus family **1a**, Togaviridae and Bunyaviridae families **1b**. While Guanarito virus does not require an arthropod vector to be transmitted to humans, Venezuelan Equine Encephalitis, and Mayaro virus are arboviruses. While the whole Bunyaviridae is also transmitted by arthropods, mainly mosquitoes; Hantavirus represent the only exception.

Characteristics and Lifecycle

As other members of this group, GTOV genetic information is encoded in two single strand RNA molecules that are classified as L (large, 7,3 kb) and S (small 3,5 kb). Even though they have been usually classified as negative sensed viruses, both RNA chains of arenaviruses use an ambisense coding strategy that allows them to translate two different proteins separated by a noncoding region, in opposite directions (18). The S molecule codifies the Nucleoprotein (NP) which plays a crucial role in the genome replication and has also shown capacity to interfere with the normal activity of IFN-I-type molecules; it also includes the gene of the viral glycoprotein precursor (GPC) that is eventually processed by the molecular apparatus of the infected cell to produce the two mature structural glycoproteins of the virus (GP-1 and GP-2, required for the internalization process). The L RNA molecule codifies the viral RNA polymerase (L protein) and a small RING finger protein (known as Z Protein) which apparently could interact with some eukaryotic translation initiator factors (15).

Interactions between the GP complex and the Human Transferrin Receptor 1 (hTfR1), that is regulated by the cytosolic level of iron, allows the complex internalization and deliver to the acidic endosome via the clathrin-mediated pathway (11, 12, 15, 19), it is then released into the cytoplasm through a pH-dependent membrane fusion step that is accomplished by the transmembrane portion of the viral glycoprotein GP2 (20). Under low iron dietary

condition in some endemic areas, TfR1 gene expression can be upregulated, resulting in a suspected worse disease prognosis (21), currently, specific antibodies of the hTfR1 have been used to effectively inhibit viral replication (19).

After reaching the cytoplasm, the viral L polymerase is released and starts viral RNA replication; during the process short mRNA molecules are generated, which encode both the NP protein and the L polymerase itself. These two proteins later attach to the RNA molecules forming the active transcription unit, which eventually transcribes the GPC and Z proteins. After the GPC is cleaved by cellular enzymes into the Gp-1 and GP-2 proteins, Z apparently inhibits the RNA replication process, favoring instead the packaging of these molecules inside the viral capsid and allowing the formation of the virions which finally burst out from host cells in portions of the membrane enriched with both GP's and Z proteins, incorporating this membrane regions to its own structure (12, 15).

Epidemiology

Guanarito virus infects rodents, that act as its natural reservoir, specifically *Zygodontomys brevicauda*, located mostly in the central and western Venezuelan Llanos, mainly in Portuguesa, Barinas and Guarico, states that represent the circulation area of the virus, and are considered endemic regions; other nearby states such as Apure and Cojedes are considered areas at risk (22, 23). *Sigmodon alstoni* was also proposed as a natural reservoir for Guanarito virus, however, these rodents were eventually identified as reservoirs of a different, non-pathogenic arenavirus known as Pirital, also isolated in Portuguesa in 1997 (23-25). Guanarito virus also has been isolated in feces and urine from rodents, and infects humans when the aerolized particles are inhaled (12). However, the virus can also be transmitted to humans by a biting from the infected animal or by contact between the excretions and a skin injury (22) (figure 2a).

Rodents are commonly found near roads and cultivated fields but rarely inside the houses or nearby areas (22, 26). This indicates that patients get infected outdoors, which is why it affects mainly male farmers, between the ages of 15 and 49 who work in contaminated areas with the rodent's excretions (22). This also explains why most part of the cases (53, 3%) are reported during November and January, months of intense agricultural activity (26). The virus is endemically present in the affected region, especially the Guanarito Municipality in the south of Portuguesa, where it was first isolated, however outbreaks have occurred, mainly during 1989, 1992 and 2002 (12). Until 2010, 728 confirmed cases had been reported and 171 were fatal (22). On July 26th, 8 cases had been confirmed only in 2014 (2).

Clinical Presentation and Pathogenesis

VHF was described in 1989 after a group of farmers from Portuguesa, Venezuela, became ill. The clinical onset of this disease is similar to that of other South American hemorrhagic fevers (12, 19). Characteristically, after a two weeks incubation period, undifferentiated fever, accompanied by malaises, headaches, arthralgia, sore throat and other nonspecific symptoms, are present. This is very common with patients infected with Guanarito virus are frequently misdiagnosed. The patients usually get worse, developing vomits and diarrhea which may lead to dehydration. Eventually, the hemorrhagic signs such as epistaxis, bleeding gums, and melena tend to appear; hemoptysis, hematemesis, hematuria and menorrhea have also been described. Other symptoms include Central Nervous System (CNS) manifestations such as tremors and convulsion, being these, a sign of poor prognosis (12, 26). Laboratory findings such as leukopenia and thrombocytopenia are also common (22). Mortality rate has been described to round the 30 %, increasing to 70% when seizures are present (26) (see table 1).

VHF diagnosis must always be confirmed by identifying the L polymerase and GP1 genes from patient's samples using a reverse transcriptase PCR (RT-PCR) assay. Recently, JUNV infection has been confirmed by ELISA, using NP-specific antibodies, and this technique could probably be used to identify Guanarito Virus proteins as well. (12).

The pathogenic mechanism through which Guanarito causes these symptoms is not yet fully understood, however active replication has been described in lymphoid cells, this could create a direct cytopathic effect, activating several plasmatic and inflammatory factors which eventually conduct to capillary damage and increased permeability, this is consisting with the high interferon levels found in these patients (22). Autopsies show pulmonary congestion and edema associated with hemorrhagic findings, which were also present in liver and kidneys. Blood has also been found in the gastrointestinal tract and other hollow viscera (12).

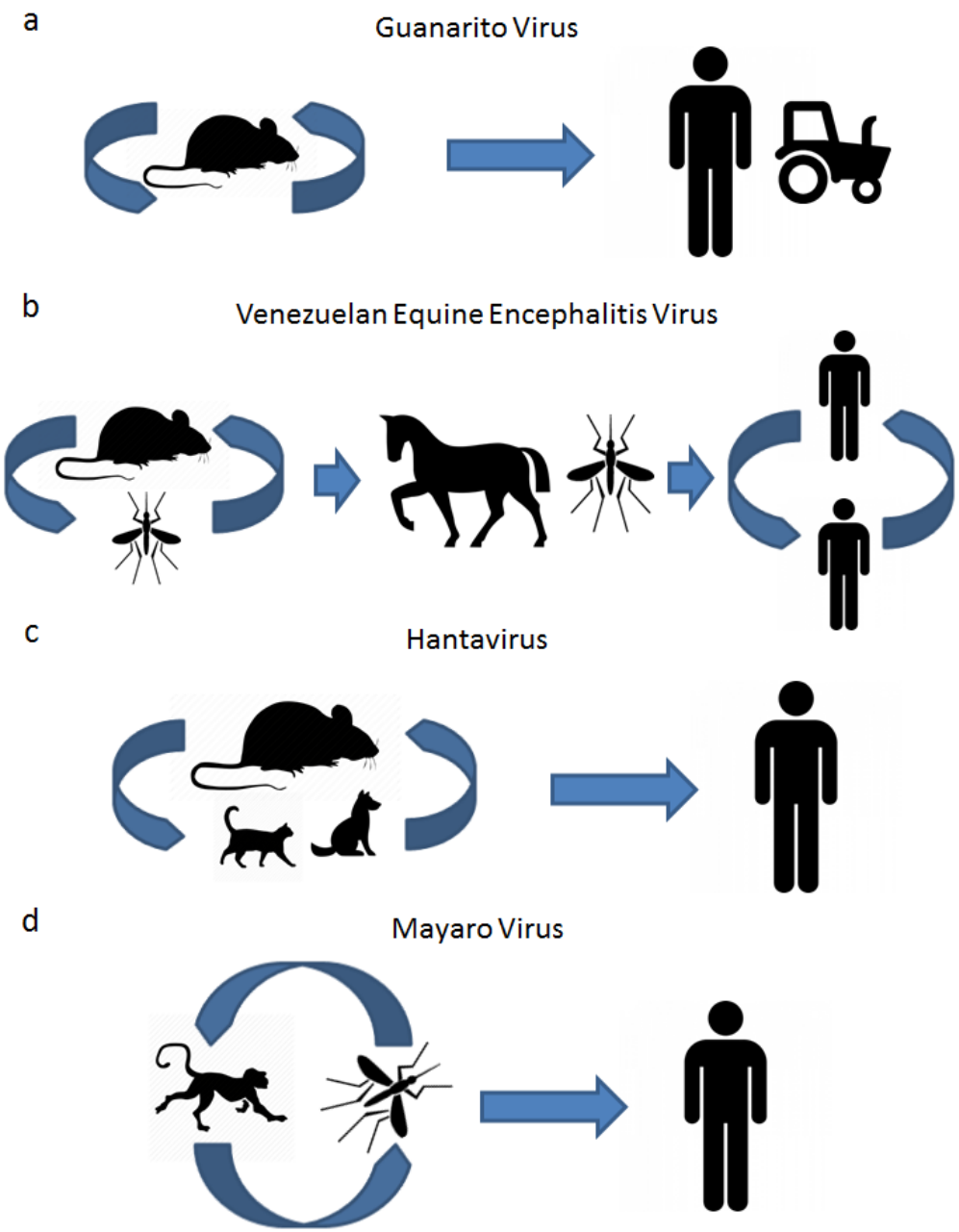


Figure 2. Vectors and reservoirs of some neglected diseases in Venezuela. Guanarito Virus **2a**: Chronic infections of hosts by excretions and bitings. Humans become infected by feces aerolized by agricultural activity. Venezuelan Equine Encephalitis Virus (VEEV) **2b**: Enzootic cycle is maintained in small mammals by vectors such as *Culex sp*p. One of these vectors can infect an equine, which acts as amplification host. The VEEV can then be transmitted to humans, starting an epizootic cycle by *Aedes spp*. or *Psrophora spp*. Hantavirus **2c**: Rats are the main animal reservoir but dogs, cats, cattle and other mammals can also be infected. Humans who get in close contact with feces, saliva, urine or other excretions of infected animals, become infected. Mayaro Virus **2d**: Marmosets and small primates are the main reservoir, it is both sustained in these populations and transmitted to humans by mosquitoes from genus Haemagogus, its main vector.

Altered endothelial barrier functions are implicated as the cause of hemorrhagic disease following. hTfR1, is highly expressed on vascular endothelial cells (EC) (27) and high levels of productive infection are observed in vitro in presence of arenavirus (28). In vitro assays in presence of JUNV show that a productive infection of EC induced expression of cell adhesion molecules (ICAM-1) and, to a lesser extent, VCAM-1 (29). ICAM up-regulation is involved in EC activation resulted in reduced

expression and secretion of coagulation factors, such as the prothrombic von Willebrand factor (VWF). Interestingly, infection of EC with JUNV, markedly induced the production of the vasoactive mediator nitric oxide (NO) and prostaglandin PGI2 (29), providing a possible link between viral infection and increased vascular permeability observed in fatal Argentine haemorrhagic fever cases (28)

Venezuelan Equine Encephalitis (VEE)

This disease is produced by the Venezuelan Equine Encephalitis Viruses (VEEV) members of the Togaviridae family and the Alphavirus genus, first isolated from the brain of dead horses in Yaracuy, Venezuela, in 1938 (30) (figure 1b). Human and animal disease take place when VEEV undergoes an amplification cycle where equids (horses, donkeys and mules) become infected and develop high titer viremia, facilitating transmission by *Aedes* and *Psorophora spp*. mosquitoes to susceptible equids or people (31). Six serotypes have been described: I to VI, along as 13 different subtypes, all of them with serological differences. Subtypes IAB and IC are the most commonly found in Venezuela (32) associated with human and equine infections, being described as epizootic (figure 2b) strains; the other 11 subtypes usually infect small mammals instead, but can also infect humans and even cause death, being known as enzootic strains (30, 33). The epizootic strains appear to be able to develop from enzootic viruses that suffer mutations that expand their host range (34). The enzootic transmission cycle of VEEV is maintained among rodents and other vertebrates (e.g., cotton rats, spiny rats, bats, and opossums) as reservoirs and mosquitoes in the subgenus *Culex* (*Melanoconion*) as primary vectors (figure 2b) (35). During epizootic or epidemic cycles, equids are efficient amplification hosts with high-titered viremia for mosquito transmission. Therefore, infections from horses will be transmitted to humans during epizootic events. In addition to humans, dogs, pigs, cats, cattle, goats, bats, and birds can be infected during an epizootic event. They develop viremia that can be a source of mosquito infections (30, 35).

Characteristics and Lifecycle

Togaviruses, including VEEV, are icosahedral, enveloped, single strand positive sensed RNA viruses, with a genome of approximately 11400 nucleotides in length, which encodes four nonstructural proteins (nsP1, 2, 3 and 4) required for the viral replication and protein processing (30), and three structural ones, known as Capsid Protein (CP), and envelope proteins 1 and 2 (E1 and E2) (33). Recently a third envelope protein (E3) has been identified in the viral capsid (34).

It has been shown that E2 is involved in targeting and biding to the host cell, using laminin binding protein as a receptor for receptor-mediated endocytosis (30, 34). However, other proteins must be involved in the process, explaining the restricted host range of the different strains (30). Once the virus reaches the endosome and in presence of a low pH environment, E1 protein promotes membrane fusion and release of virions in the cytoplasm (30). At this point translation of the nonstructural proteins takes place, allowing the beginning of the replication process, eventually large negative strands of RNA are produced and serve as a template to form the small positive strands and sub genomic chains that encode the structural polypeptides that are finally cleaved by cellular mechanisms, forming the mature structural proteins (30, 34). Finally, multiple copies of the CP interact with the newly replicated RNA to form the viral nucleocapsid. At the same time, trimmers of E1 and E2 organize in the cellular membrane and are incorporated to the viral nucleocapsid before the new virions leave the cell (30, 34).

Epidemiology

All VEEV are arboviruses and are mainly transmitted by mosquitoes from the genus *Aedes*, *Culex* and *Ochlerotatus*, nevertheless other arthropods such as thick (*Amblyomma* and *Hyalomma* genus) and some species of flies, are also capable of transmitting the epizootic strains, although in an inefficient way (30). The viruses first infect the epithelial cells of the arthropod's gut and eventually move to secondary tissues such as the salivary glands, from where they can pass to the mammal's bloodstream after the vector's biting. The enzootic strains mostly infect small mammals. Epizootic viruses, on the other hand infect horses, donkeys and other equines, in which they suffer replication and from which are eventually transmitted to humans. Even though outbreaks of VEE have never occurred in absence of horse populations, urban transmission is potentially possible trough *A. aegypti* due to its capability of getting infected after biting a human (30).

The VEEV are present in the whole American continent, having been isolated in Texas, Mexico, Guatemala, El Salvador, Nicaragua, Panama, Colombia, Ecuador, Peru, Venezuela, and Trinidad (33, 36). The first outbreaks reported occurred in 1935 in Colombia, since then the virus quickly spread to northern

Venezuela and Peru between 1936 and 1940, reaching Trinidad in 1943. During this period of time, the role of horses in the transmission had not been established yet. After major outbreaks in Colombia during the 60's and Central America, México and Texas during the 70's, reports dropped until 1992 when several cases appeared, first in Trujillo and the western coast of Lake Maracaibo (Venezuela). One of the major Venezuelan outbreaks took place in 1995, with cases in Falcon, Carabobo, Yaracuy, Zulia, and the Guajira Peninsula, affecting an estimated of 75.000 to 100.000 people. Is remarkable the fact that this event was preceded by unusually heavy rainfalls which favored the reproduction of the transmitter mosquitoes (30). In 2010 the 62, 2% of 111 equines studied using ELISA tests in Lara, Venezuela resulted positives for VEEV(37).

Clinical Presentation and Pathogenesis

Even though the VEE is extremely lethal for horses and many other equines (reaching up to 80% of mortality). In humans, disease is presented in a wide spectrum of severity going from an unapparent infection or subtle febrile disease in some cases, or an active encephalitis and even death (33). In humans, the mortality rate usually varies from 4% to 14%; affecting every age group, nevertheless, neurological disease and sequels are more common in children. The virus can also affect the fetus if acquired by the mother during the pregnancy, leading to malformations and spontaneous abortions (30). In the apparent cases, the disease usually develops after a 2-5 days incubation period, the most usually observed signs and symptoms include myalgia, mainly in the lumbar area, headaches, nausea, vomits, diarrhea, fever, tachycardia, leukopenia and retro ocular pain; the neurological symptoms, generally less common, include convulsions, confusion, somnolence and photophobia. Must part of the cases usually remit after 4 to 6 days, however in some patients, stupor, coma and eventually death may occur. In these last cases is also common to find hemorrhagic damage in brain, lungs and gastrointestinal tract (38).

VEE is usually confirmed by ELISA, using monoclonal murine antibodies, specific to E1, E2 and CP (39). More recently, recombinant human anti-VEEV single-chain variable fragments (scFv) have proved capacity to use complete and active virus particles as antigens (40). The confirmation of VEE infection consists of detection of IgM antibody in the

Table 1. Clinical Presentation of some neglected viral diseases in Venezuela.

Clinical Manifestations	Guanarito Virus	Venezuelan Equine Encephalitis	Hantavirus	Mayaro Virus
General	+++ (initial stages)	+	+ + (initial stages)	+++
Osteo-muscular	+ (initial stages)	+	+ +	
Hemorrhagic	+++	+ (associated to CNS damage)	++ +++	+
Gastrointestinal	++	+	+ +	
CNS	+	+++ (generally only in children)		
Respiratory	+		+++	
Leukopenia	+	+		
Thrombocytopenia	++		++ +++	+
Others		Congenital malformations and spontaneuos abortions are common in infections during pregnancy	Signs of renal failure such as oliguria, hematuria, proteinuria, hyperazoemia	Photophobia, chills, jaundice and polyuria have been described

CNS: Central Nervous System. Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS): **red**. Hantavirus Fever with Renal Syndrome (HFRS): **blue**

cerebrospinal fluid (CSF) or serum or virus detection by PCR (38).

A murine model that mimics human and equine disease, proved that lethal disease starts with productive infection of lymphoid tissue and ends in the destruction of the CNS. At the later phase of encephalitis development, infectious virus is low to undetectable in peripheral organs and blood, but high virus levels are found in the brain and death occurs 5–7 days after infection. Conventional T-cells are critical to the host defense against alphavirus infection and also repairing neural damage (41). The inflammatory response, mainly represented by the activation of effector populations of NK cells, seems to play a key role in pathogenesis. Even though early production of type-I IFN has shown a positive effect on the control of infection, high production of several cytokines, especially IL-2, has been associated with lethal encephalitis. Interestingly, NK depletion has been related to minimal but statistically significant suppression of viral replication in mice; which clearly indicates that the cytotoxicity mediated by these cells plays an important, yet poorly understood role on the pathogenesis of encephalitis (42). Apoptosis also seems to play an important role in the development of the disease, since its reduction following treatment with melatonin has decreased the mortality in infected mice (43).

Hantavirus Infection

Hantavirus is a genus of viruses that belong to the Bunyaviridae family (figure 1b), very common in South America, where more than 18 species have been described, most part of them causing subclinical infections, nevertheless, some can produce severe conditions with a mortality rate of nearly 60% (44). These diseases are classified in two major groups: the hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), common in Africa and Asia, and the hantavirus cardiopulmonary syndrome" (HPS) in the Americas with case fatality rates of up to 35–50%(45). HPS was first described in the southwestern United States in 1993 after several patients developed febrile conditions accompanied by severe pulmonary edema and hypotension (46). Some of the species related to the development of cardiopulmonary symptomatology found in South America are: Andes, Anajatuba, Araraquara, Paranoá, Bermejo, Castelo dos Sonhos, Juquitiba, Araucária, Laguna Negra, Lechiguanas, Maripa, Oran, Rio Mamore and Tunari (47). On the other hand HFRS is mainly associated with the Hantaan, Seoul, Dobrava and Puumala species, among others (48, 49).

Characteristics and Lifecycle

Hantaviruses are spherical and enveloped, its genome consists of three single strand, negative sensed RNA molecules, designated as L (Large), M (Medium) and S (Small), which respectively codify the nucleocapsid protein (NP), the glycoproteins 1 and 2 (GP1, GP2) and an RNA dependent RNA polymerase (50). Hantaviruses seem to enter their host cells through interactions with the β integrin receptors (51), being endothelial cells their main targets (mainly in kidneys and lungs), and secondarily infecting leukocytes (52, 53). After internalization, a pH-dependent membrane fusion, releases the nucleocapsid in the cytoplasm, where the NP and the RNA polymerase are first translated in free ribosomes. Eventually, the rest of the proteins are translated in the endoplasmic reticulum and suffer glycosylation in the Golgi complex. Hantavirions are thought to form in this organelle's membrane before migrating to the plasmatic membrane in secretory vesicles and finally leaving the cell through exocytosis (50).

Epidemiology

Most Hantaviruses have their natural reservoirs in many species of rodents and even though others mammals like cats and cattle have been infected it is not known if this is an incidental event or such animals might also act as reservoirs (54, 55). Human infection occurs accidentally when saliva, feces or urine of infected animals is aerosolized and inhaled by the patient, explaining why hantavirus infection is mainly associated with people who get in close contact with these animals (56, 57) (figure 2c).

In Venezuela, Hantavirus infection has been described as an uncommon but widely distributed disease (58). Even though Venezuelan patients have shown the presence of specific antibodies in their bloodstream, the viruses have never been isolated form their samples (48). In 1997 a new species of Hantavirus was isolated in several rodent species (*Oryzomys bicolor, Rattus rattus, Zygodontomys brevicauda and mainly Sigmodon alstoni*) for the first time in Portuguesa, Venezuela, being named Caño Delgadito Virus (59). Even though symptomatic infection has not been described with this virus, its' vector's wide distribution and the sub registration of cases, strongly demand further investigation (60).

As described above, close contact with the rodent's excretions is required for humans to get infected, for this reason the viruses commonly affect

farmers in rural areas, describing different patterns during the different seasons. Nevertheless, other professionals such as veterinarians, pest control workers, and zoologist, might get infected in urban areas, where Hantaviruses species can be present in black rats (*Rattus rattus*) (44, 61).

Clinical Presentation and Pathogenesis of HPS and HFRS

The pathogenesis of hantavirus disease is characterized by changes in blood coagulation, vasodilatation and disturbances in the barrier function of the capillaries, resulting in extravasation of blood and inflammatory processes in the affected organs (62). HPS develops as a febrile undifferentiated condition characterized by headaches, nausea, vomiting and myalgia. Abdominal pain, diarrhea, chills, malaise, dizziness and pulmonary symptoms such as productive cough and shortness of breath are common; initially no hemorrhagic symptoms are evident. Tachycardia and tachypnea are also regular findings. As the infection advances, most patients will present alveolar and interstitial infiltrates; in most part of fatal cases pulmonary edema and hypotension appear shortly after, with death occurring between the 7^{th} and 8^{th} day after the onset of the condition (46). A case was reported in El Tigre, Anzoátegui, Venezuela, in July 1999, Hantavirus-specific IgM and IgG antibodies were detected in the patient (48).

HFRS is characterized by a similar symptomatology; however, petechiae, hematuria, brain, gastrointestinal, and conjunctival hemorrhages are usual. Signs of renal damage such as oliguria, proteinuria, elevation of blood urea and creatinine are also common (63). Although this condition is usually observed in Africa and Asia, a case was reported in Portuguesa, Venezuela, in 1993, and eventually confirmed serologically (48).

Hantavirus infection is generally confirmed using ELISA to identify specific IgM and IgG antibodies. However, recently these antibodies have been detected with more rapid inmunochromatographic tests using recombinant hantavirus antigens (64, 65).

EC infection could lead to viremia, which has been postulated to play an important role in the vascular dysfunction, Hantaviruses bind and inactivate αvβ3 integrin that normally form complexes with VEGF receptors, and thus Hantaviruses similarly disengage the normal regulation of VEGF-induced permeability. Hantaviruses that cause HFRS or HPS were found to commonly use αvβ3 integrins to enter primary human EC (66). These findings define EC receptors as targets of dysregulated VEGF-directed permeability responses and potential mechanisms by which hantaviruses inactivate platelets and contribute to thrombocytopenia. (67). Elevated production of TNF-α, IL-2, IL-6, IFN-γ and IFN-α from infected dendritic cells might also play an important role in the disease (49, 52). High or too low counts of specific TCD8+ cells have both been related with poor prognosis. In a similar way impaired function of regulatory T-cells have also shown a role in pathogenesis of both HCPS and HFRS, making evident that cytotoxic response plays a key role in the physiopathology of the Hantavirus infection (44, 49, 68).

Mayaro Fever

Mayaro fever is produced by the Mayaro Virus (MAYV), part of the Alphavirus genus and Togaviridae family, being closely related to Chikungunya, O'nyong-nyong, Ross River, Barmah Forest, and Sindbis viruses, all of them belonging to the Semliki Forest Virus Group (SFV) (69, 70) (figure 1b). The virus takes its name from the community where it was first isolated in Trinidad and Tobago in 1954 (69). Two different genotypes of MAYV have been identified and denominated L and D (71), Venezuelan isolate grouped within genotype D and was most closely related to isolates from Trinidad (32).

Characteristics and Lifecycle

As other alphaviruses, MAYV's genome consists of a single strand, positive sensed, 11 kb RNA molecule divided in a genomic region, that codifies four nonstructural proteins (nsP1, nsP2, nsP3 and nsP4) and a subgenomic region containing structural proteins (E1, E2, E3, C and 6K) (69). These viruses' genome shows a high rate of mutation, especially in the structural region, which allows them to present an incredibly high host range (72). E2 has a crucial role during the internalization process, interacting with a specific receptor in the host cell's surface, favoring endocytosis of the virus. Once in the endosome and at a low pH, nucleocapsid is released in the cytoplasm and after being degraded exposes the RNA, allowing the beginning of transcription and replication processes. Some nonstructural proteins such as nsP2 apparently can inhibit transcription of the cellular genome, favoring viral transcription and replication instead (69).

Epidemiology

The MAYV is endemic in many South American tropical forests, having as main natural

reservoir marmosets and many other primates. It is transmitted between these primates to humans through mosquitoes from the genus Haemagogus, which represent its main vector (73) (figure 2d). A remarkable fact is that MAYV can infect a wide range of vertebrates, having been isolated also in migratory birds and lizards (69, 74). Although vector-dependent transmission is typical, airborne transmission has been described under laboratory conditions (75).

Although having enzootic cycles in most part of South America, small outbreaks of Mayaro fever have been described in Bolivia, Brazil and Peru (69, 70). A case was reported in France during 2010, in a patient who had recently returned from the Brazilian Amazon (76). In Venezuela, the first cases of Mayaro disease were described in January 2000, in four patients that had camped in a rural zone of Miranda (69, 70) . The most recent outbreak of this disease in Venezuelan territory occurred between February and March 2010 in Ospino, Portuguesa with 72 cases. Both, vectors and reservoirs of MAYV are known to inhabit in this region (69). As these cases indicate, Mayaro fever is rare and usually affects people who have recently visited tropical forests where the enzootic cycle of the virus takes place (70).

Clinical Presentation and Pathogenesis of Mayaro Fever

Mayaro disease is an undifferentiated disease, similar to dengue and other febrile illnesses (70). Common symptoms include headaches, myalgia, arthralgia, retro ocular pain, dizziness, nausea, photophobia, rash and chills. Hemorrhagic manifestations, jaundice and polyuria have also been described (69, 73, 75). This febrile condition usually lasts 3-5 days with eventual recovery (71). The only lethal case recorded so far occurred in 2001 in Mexico in a patient who developed encephalopathy 30 days after infection (77). Diagnostic of this disease is confirmed by identification of anti-MAYV IgM antibodies with ELISA (78).

Pathogenesis of Mayaro Fever is unknown, however necrosis of skeletal muscle, and periosteum has been demonstrated in animals and might explain some of the symptoms (79). In other related infections such as Chikungunya fever, a persistent infection of synovial macrophages has also been described (80).

General Therapeutic Measures

Although as with most part of viral conditions, treatment is mainly supportive, antibody therapy consisting of transfusion of plasma from convalescent patients, and antiviral therapy with internalization inhibitors have shown positive results in both treatment of New World arenavirus and hantavirus infection, experimental vaccines against hantaviruses have been proved in mice and hamsters, showing also positive results (12, 81).

A vaccine called TC-83 was developed in 1961 using mutations in the E2 glycoprotein and an untranslated genome region to produce an attenuated form of the VEEVand although it was effectively used in equines and laboratory personal to protect them against the virus, it showed poor cross neutralization of the different serotypes and regression to the pathogenic, wild-type phenotype(82); more recently, vaccines using replicon particles from VEEV, WEEV and EEEV, as also attenuated forms of VEEV IE which promoters have been substituted by Internal Ribosome Entry Sites (IRES) form other viruses, have produced antibodies in mice and macaques(83, 84) antibody therapy has prevented disease but not infection of VEEV in treated mice (30, 85).

Mayaro's fever treatment relies mostly on non-steroidal anti-inflammatory analgesics (86). However, a vaccine candidate developed from attenuated serotypes of MAYV produced by substituting the virus promoters with picornavirus' IRES has proved both reduced pathogenicity and an increased production of neutralizing antibodies in mice (87).

References

1. Pujol FH. Virus Emergentes y Reemergentes. VITAE Academia Biomédica Digital. 2000; 3. [Google Scholar]
2. Ministerio del Poder Popular Para La Salud. Boletín Epidemiológico. 2014; LXIII (30). [Google Scholar]
3. Jentes ES, Poumerol G, Gershman MD, Hill DR, Lemarchand J, Lewis RF, Staples JE, Tomori O, Wilder-Smith A, Monath TP; Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. The Lancet infectious diseases. 2011; 11: 622-32. [PubMed] [Google Scholar]
4. Figueiredo ML, Figueiredo LT. Emerging alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro. Rev Soc Bras

Med Trop. 2014; 47: 677-83. [PubMed] [Google Scholar]
5. Hardestam J, Simon M, Hedlund KO, Vaheri A, Klingstrom J, Lundkvist A. Ex vivo stability of the rodent-borne Hantaan virus in comparison to that of arthropod-borne members of the Bunyaviridae family. Appl Environ Microbiol. 2007; 73: 2547-51. [PubMed] [Google Scholar]
6. Katoski SE, Meyer H, Ibrahim S. An approach for identification of unknown viruses using sequencing-by-hybridization. J Med Virol. 2015; 87: 1616-24. [PubMed] [Google Scholar]
7. Labuda M, Nuttall PA. Tick-borne viruses. Parasitology. 2004; 129 Suppl: S221-45. [PubMed] [Google Scholar]
8. von Hahn T, Ciesek S, Manns MP. Arrest all accessories--inhibition of hepatitis C virus by compounds that target host factors. Discov Med. 2011; 12: 237-44. [PubMed] [Google Scholar]
9. Konig R, Stertz S. Recent strategies and progress in identifying host factors involved in virus replication. Curr Opin Microbiol. 2015; 26: 79-88. [PubMed] [Google Scholar]
10. Butel JS. Virología. In: Jawetz, Melnick, Adelberg, editors. Microbiología Médica. 25 ed. Mexico: McGraw Hill; 2010.
11. Shao J, Liang Y, Ly H. Human hemorrhagic Fever causing arenaviruses: molecular mechanisms contributing to virus virulence and disease pathogenesis. Pathogens. 2015; 4: 283-306. [PubMed] [Google Scholar]
12. Singh S, Ruzek D. Viral Hemorrhagic Fevers. Boca Raton, FL: CRC Press; 2014.
13. Tesh RB, Jahrling PB, Salas R, Shope RE. Description of Guanarito virus (Arenaviridae: Arenavirus), the etiologic agent of Venezuelan hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg. 1994; 50: 452-9. [PubMed] [Google Scholar]
14. Parsy ML, Harlos K, Hulskonen J, Bowden T. Crystal Structure of Venezuelan Hemorrhagic Fever Fusion Glycoprotein Reveals a Class 1 Postfussion Architecture with Extensive Glycosylation. J Virol. 2013; 87: 13070. [PubMed] [Google Scholar]
15. Emonet SE, Urata S, de la Torre JC. Arenavirus reverse genetics: new approaches for the investigation of arenavirus biology and development of antiviral strategies. Virology. 2011; 411: 416-25. [PubMed] [Google Scholar]
16. González GM. Arenavirus Fiebre Hemorrágica Venezolana. Guanare, Venezuela: CIVIHET; 1999.
17. Archer AM, Rico-Hesse R. High genetic divergence and recombination in Arenaviruses from the Americas. Virology. 2002; 304: 274-81. [PubMed] [Google Scholar]
18. Buchmeier MJ, Peters CJ, de la Torre JC. Arenaviridae: the virus and their replication. Fields Virology. 2007; 2: 1792–827. [Google Scholar]
19. Helguera G, Jemielity S, Abraham J, Cordo SM, Martinez MG, Rodríguez JA, Bregni C, Wang JJ, Farzan M, Penichet ML, Candurra NA, Choe H. An antibody recognizing the apical domain of human transferrin receptor 1 efficiently inhibits the entry of all new world hemorrhagic Fever arenaviruses. Journal of virology. 2012; 86: 4024-8. [PubMed] [Google Scholar]
20. Eschli B, Quirin K, Wepf A, Weber J, Zinkernagel R, Hengartner H. Identification of an N-terminal trimeric coiled-coil core within arenavirus glycoprotein 2 permits assignment to class I viral fusion proteins. J Virol. 2006; 80: 5897-907. [PubMed] [Google Scholar]
21. Choe H, Jemielity S, Abraham J, Radoshitzky SR, Farzan M. Transferrin receptor 1 in the zoonosis and pathogenesis of New World hemorrhagic fever arenaviruses. Curr Opin Microbiol. 2011; 14: 476-82. [PubMed] [Google Scholar]
22. Paredes H. Fiebre Hemorrágica Venezolana. Fiebre de Guanarito. BOTICA. (9). [Google Scholar]
23. Vázquez C, Salas RA, de Manzione N, Paredes H, Tesh RB. Fiebres Hemorrágicas por Arenavirus en Venezuela. VITAE Academia Biomédica Digital. 2004 (21). [Google Scholar]
24. Fulhorst CF, Bowen MD, Salas RA, Duno G, Utrera A, Ksiazek TG, De Manzione NM, De Miller E, Vasquez C, Peters CJ, Tesh RB. Natural rodent host associations of Guanarito and pirital viruses (Family Arenaviridae) in central Venezuela. Am J Trop Med Hyg. 1999; 61: 325-30. [PubMed] [Google Scholar]
25. Tesh RB, Wilson ML, Salas R, De Manzione NM, Tovar D, Ksiazek TG, Peters CJ. Field studies on the epidemiology of Venezuelan hemorrhagic fever: implication of the cotton rat Sigmodon alstoni as the probable rodent reservoir. Am J Trop Med Hyg. 1993; 49: 227-35. [PubMed] [Google Scholar]
26. Manzione N, Salas RA, Paredes H, Godoy O, Rojas L, Araoz F, Fulhorst CF, Ksiazek TG, Mills JN, Ellis BA, Peters CJ, Tesh RB. Venezuelan hemorrhagic fever: clinical and epidemiological studies of 165 cases. Clinical infectious diseases: 1998; 26: 308-13. [Google Scholar]
27. Radoshitzky SR, Abraham J, Spiropoulou CF, Kuhn JH, Nguyen D, Li W, Nagel J, Schmidt PJ, Nunberg JH, Andrews NC, Farzan M, Choe H. Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for New World haemorrhagic fever arenaviruses. Nature. 2007; 446: 92-6. [PubMed] [Google Scholar]
28. Kunz S. The role of the vascular endothelium in arenavirus haemorrhagic fevers. Thromb Haemost. 2009; 102: 1024-9. [PubMed] [Google Scholar]
29. Gomez RM, Pozner RG, Lazzari MA, D'Atri LP, Negrotto S, Chudzinski-Tavassi AM, Berría MI, Schattner M. Endothelial cell function alteration after Junin virus infection. Thromb Haemost. 2003; 90: 326-33. [PubMed] [Google Scholar]
30. Weaver SC, Ferro C, Barrera R, Boshell J, Navarro JC. Venezuelan Equine Encephalitis. Annu Rev Entomol. 2004; 49: 141-71. [PubMed] [Google Scholar]
31. Powers AM, Oberste MS, Brault AC, Rico-Hesse R, Schmura SM, Smith JF, Kang W, Sweeney WP, Weaver SC. Repeated emergence of epidemic/ epizootic Venezuelan equine encephalitis from a single genotype of enzootic subtype ID virus. J Virol. 1997; 71: 6697-705. [PubMed] [Google Scholar]
32. Medina G, Garzaro DJ, Barrios M, Auguste AJ, Weaver SC, Pujol FH. Genetic Diversity of Venezuelan Alphaviruses and Circulation of a Venezuelan Equine Encephalitis Virus Subtype IAB Strain During an Interepizootic Period. Am J Trop Med Hyg. 2015; 93: 7-10. [PubMed] [Google Scholar]
33. Auguste AJ, Volk SM, Arrigo NC, Martinez R, Ramkissoon V, Adams AP, Thompson NN, Adesiyun AA, Chadee DD, Foster JE, Travassos Da Rosa AP, Tesh RB, Weaver SC, Carrington CV. Isolation and phylogenetic analysis of Mucambo virus (Venezuelan equine encephalitis complex subtype IIIA) in Trinidad. Virology. 2009; 392: 123-30. [PubMed] [Google Scholar]
34. Zhang R, Hryc CF, Cong Y, Liu X, Jakana J, Gorchakov R, Baker ML, Weaver SC, Chiu W. 4. 4 A cryo-EM structure of an enveloped alphavirus Venezuelan equine encephalitis virus. The EMBO journal. 2011; 30: 3854-63. [PubMed] [Google Scholar]
35. Go YY, Balasuriya UB, Lee CK. Zoonotic encephalitides caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. Clin Exp

Vaccine Res. 2014; 3: 58-77. [PubMed] [Google Scholar]
36. Quiroz E, Aguilar PV, Cisneros J, Tesh RB, Weaver SC. Venezuelan equine encephalitis in Panama: fatal endemic disease and genetic diversity of etiologic viral strains. PLoS Negl Trop Dis. 2009; 3: e472. [PubMed] [Google Scholar]
37. Cova-Erega C, Mosquera O, Medina G. Detección de Actividad Silvestre del Virus de la Encefalitis Equina Venezolana en Equidos y Bovinos en la Parroquia Sarare, Estado Lara, Venezuela. Revista Científica FCV-LUZ. 2013; 23: 491-7. [Google Scholar]
38. Taylor KG, Paessler S. Pathogenesis of Venezuelan equine encephalitis. Vet Microbiol. 2013; 167: 145-50. [PubMed] [Google Scholar]
39. Roehrig JT, Day JW, Kinney RM. Antigenic analysis of the surface glycoproteins of a Venezuelan equine encephalomyelitis virus (TC-83) using monoclonal antibodies. Virology. 1982; 118: 269-78. [PubMed] [Google Scholar]
40. Kirsch MI, Hülseweh B, Nacke C, Rülker T, Schirrmann T, Marschall HJ, Hust M, Dübel S. Development of human antibody fragments using antibody phage display for the detection and diagnosis of Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV). BMC biotechnology. 2008; 8: 66. [PubMed] [Google Scholar]
41. Zacks MA, Paessler S. Encephalitic alphaviruses. Vet Microbiol. 2010; 140: 281-6. [PubMed] [Google Scholar]
42. Taylor K, Kolokoltsova O, Patterson M, Poussard A, Smith J, Estes DM, Paessler S. Natural killer cell mediated pathogenesis determines outcome of central nervous system infection with Venezuelan equine encephalitis virus in C3H/HeN mice. Vaccine. 2012; 30: 4095-105. [PubMed] [Google Scholar]
43. Aguilar M, Del Valle M. Efecto de la melatonina sobre la apoptosis y activación de la microglía en modelos experimentales de la infección por virus de la encefalitis equina venezolana. Alcalá, Spain: Universidad de Alcalá; 2011. [Google Scholar]
44. Ondono AF, Levis S, Rodas JD. [Hantavirus as important emerging agents in South America]. Biomedica: 2011; 31: 451-64. [Google Scholar]
45. Souza WM, Bello G, Amarilla AA, Alfonso HL, Aquino VH, Figueiredo LT. Phylogeography and evolutionary history of rodent-borne hantaviruses. Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases. 2014; 21: 198-204. [PubMed] [Google Scholar]
46. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. The Hantavirus Study Group. The New England journal of medicine. 1994; 330: 949-55. [PubMed] [Google Scholar]
47. Figueiredo LT, Souza WM, Ferres M, Enria DA. Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America. Virus research. 2014; 187: 43-54. [PubMed] [Google Scholar]
48. Vásquez C, Salas R, Manzione N, Paredes H, Basile L, V A. Fiebres Hemorrágicas por Hantavirus en Venezuela. VITAE Academia Biomédica Digital. 2005 (23). [Google Scholar]
49. Terajima M, Ennis FA. T Cells and Pathogenesis of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome and Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. Viruses. 2011; 3: 1059-73. [PubMed] [Google Scholar]
50. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2005; 16: 3669-79. [PubMed] [Google Scholar]
51. Gavrilovskaya IN, Shepley M, Shaw R, Ginsberg MH, Mackow ER. beta3 Integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998; 95: 7074-9. [PubMed] [Google Scholar]
52. Raftery MJ, Kraus AA, Ulrich R, Kruger DH, Schonrich G. Hantavirus infection of dendritic cells. Journal of virology. 2002; 76: 10724-33. [PubMed] [Google Scholar]
53. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, Goldsmith CS, Nolte KB, Foucar K. Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. The American journal of pathology. 1995; 146: 552-79. [PubMed] [Google Scholar]
54. Zeier M, Handermann M, Bahr U, Rensch B, Müller S, Kehm R, Muranyi W, Darai G. New ecological aspects of hantavirus infection: a change of a paradigm and a challenge of prevention--a review. Virus genes. 2005; 30: 157-80. [PubMed] [Google Scholar]
55. Plyusnin A. Genetics of hantaviruses: implications to taxonomy. Archives of virology. 2002; 147: 665-82. [PubMed] [Google Scholar]
56. Deutz A, Fuchs K, Schuller W, Nowotny N, Auer H, Aspock H. [Seroepidemiological studies of zoonotic infections in hunters in southeastern Austria--prevalences, risk factors, and preventive methods]. Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift. 2003; 116: 306-11. [PubMed]
57. Zoller L, Faulde M, Meisel H, Ruh B, Kimmig P, Schelling U, Zeier M, Kulzer P, Becker C, Roggendorf M. Seroprevalence of hantavirus antibodies in Germany as determined by a new recombinant enzyme immunoassay. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: 1995; 14: 305-13. [PubMed] [Google Scholar]
58. Rivas YJ, Moros Z, Moron D, Uzcategui MG, Duran Z, Pujol FH. The seroprevalences of anti-hantavirus IgG antibodies among selected Venezuelan populations. Annals of tropical medicine and parasitology. 2003; 97: 61-7. [PubMed]
59. Fulhorst CF, Monroe MC, Salas RA, Duno G, Utrera A, Ksiazek TG. Isolation, characterization and geographic distribution of Cano Delgadito virus, a newly discovered South American hantavirus (family Bunyaviridae). Virus research. 1997; 51: 159-71. [PubMed] [Google Scholar]
60. Valero N, Larreal Y. ¿Hantavirus en el estado Zulia? Invest Clin. 2006; 47 (4). [PubMed] [Google Scholar]
61. Organización Mundial de la Salud. Bioseguridad en laboratorios de Microbiología y Biomedicina. 4 ed. Atlanta 2002.
62. Kruger DH, Figueiredo LT, Song JW, Klempa B. Hantaviruses--globally emerging pathogens. J Clin Virol. 2015; 64: 128-36. [PubMed] [Google Scholar]
63. Lee HW. Epidemiology and pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. In: Elliot RM, editor. The Bunyaviridae. New York: Plenum Press; 1996. p. 253-67. [PubMed] [Google Scholar]
64. Amada T, Yoshimatsu K, Yasuda SP, Shimizu K, Koma T, Hayashimoto N. Rapid, whole blood diagnostic test for detecting anti-hantavirus antibody in rats. Journal of virological methods. 2013; 193: 42-9. [PubMed] [Google Scholar]
65. Hujakka H, Koistinen V, Kuronen I, Eerikainen P, Parviainen M, Lundkvist A. Diagnostic rapid tests for acute hantavirus infections: specific tests for Hantaan, Dobrava and Puumala viruses versus a hantavirus combination test. Journal of virological methods. 2003; 108: 117-22. [PubMed] [Google Scholar]
66. Wang W, Zhang Y, Li Y, Pan L, Bai L, Zhuang Y. Dysregulation of the beta3

integrin-VEGFR2 complex in Hantaan virus-directed hyperpermeability upon treatment with VEGF. Arch Virol. 2012; 157: 1051-61. [PubMed] [Google Scholar]
67. Hepojoki J, Vaheri A, Strandin T. The fundamental role of endothelial cells in hantavirus pathogenesis. Front Microbiol. 2014; 5: 727. [PubMed] [Google Scholar]
68. Kilpatrick ED, Terajima M, Koster FT, Catalina MD, Cruz J, Ennis FA. Role of specific CD8+ T cells in the severity of a fulminant zoonotic viral hemorrhagic fever, hantavirus pulmonary syndrome. Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950). 2004; 172: 3297-304. [PubMed] [Google Scholar]
69. Munoz M, Navarro JC. [Mayaro: a re-emerging Arbovirus in Venezuela and Latin America]. Biomedica: 2012; 32: 286-302. [PubMed] [Google Scholar]
70. Torres JR, Russell KL, Vasquez C, Barrera R, Tesh RB, Salas R. Family cluster of Mayaro fever, Venezuela. Emerging infectious diseases. 2004; 10: 1304-6. [PubMed] [Google Scholar]
71. Azevedo RS, Silva EV, Carvalho VL, Rodrigues SG, Nunes-Neto JP, Monteiro H, Peixoto VS, Chiang JO, Nunes MR, Vasconcelos PF. Mayaro fever virus, Brazilian Amazon. Emerging infectious diseases. 2009; 15: 1830-2. [PubMed] [Google Scholar]
72. Strauss JH, Strauss EG. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. Microbiological reviews. 1994; 58: 491-562. [PubMed] [Google Scholar]
73. Pinheiro FP, LeDuc JW. Mayaro virus disease. In: Monath TP, editor. The arboviruses: epidemiology and ecology. 3. Boca Raton (FL): CRC Press; 1998. p. 137–50.
74. Calisher CH, Gutierrez E, Maness KS, Lord RD. Isolation of Mayaro virus from a migrating bird captured in Louisiana in 1967. Bulletin of the Pan American Health Organization. 1974; 8: 243-8. [PubMed]
75. Junt T, Heraud JM, Lelarge J, Labeau B, Talarmin A. Determination of natural versus laboratory human infection with Mayaro virus by molecular analysis. Epidemiology and infection. 1999; 123: 511-3. [PubMed] [Google Scholar]
76. Receveur MC, Grandadam M, Pistone T, Malvy D. Infection with Mayaro virus in a French traveller returning from the Amazon region, Brazil, January, 2010. Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2010; 15. [PubMed] [Google Scholar]
77. Navarrete-Espinosa J, Gomez-Dantes H. [Arbovirus causing hemorrhagic fever at IMSS]. Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2006; 44: 347-53. [PubMed]
78. Figueiredo LT, Nogueira RM, Cavalcanti SM, Schatzmayr H, da Rosa AT. Study of two different enzyme immunoassays for the detection of Mayaro virus antibodies. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 1989; 84: 303-7. [PubMed] [Google Scholar]
79. Taylor SF, Patel PR, Herold TJ. Recurrent arthralgias in a patient with previous Mayaro fever infection. Southern medical journal. 2005; 98: 484-5. [PubMed] [Google Scholar]
80. Jaffar-Bandjee MC, Das T, Hoarau JJ, Krejbich Trotot P, Denizot M, Ribera A. Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis. Microbes and infection / Institut Pasteur. 2009; 11: 1206-18. [PubMed] [Google Scholar]
81. Dolgin E. Hantavirus treatments advance amidst outbreak in US park. Nat Med. 2012; 18: 1448. [PubMed] [Google Scholar]
82. Kinney RM, Chang GJ, Tsuchiya KR, Sneider JM, Roehrig JT, Woodward TM. Attenuation of Venezuelan equine encephalitis virus strain TC-83 is encoded by the 5'-noncoding region and the E2 envelope glycoprotein. Journal of virology. 1993; 67: 1269-77. [PubMed] [Google Scholar]
83. Rossi SL, Russell-Lodrigue KE, Killeen SZ, Wang E, Leal G, Bergren NA. IRES-Containing VEEV Vaccine Protects Cynomolgus Macaques from IE Venezuelan Equine Encephalitis Virus Aerosol Challenge. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9: e0003797. [PubMed] [Google Scholar]
84. Reed DS, Glass PJ, Bakken RR, Barth JF, Lind CM, da Silva L. Combined alphavirus replicon particle vaccine induces durable and cross-protective immune responses against equine encephalitis viruses. Journal of virology. 2014; 88: 12077-86. [PubMed] [Google Scholar]
85. Hunt AR, Bowen RA, Frederickson S, Maruyama T, Roehrig JT, Blair CD. Treatment of mice with human monoclonal antibody 24h after lethal aerosol challenge with virulent Venezuelan equine encephalitis virus prevents disease but not infection. Virology. 2011; 414: 146-52. [PubMed] [Google Scholar]
86. Halsey ES, Siles C, Guevara C, Vilcarromero S, Jhonston EJ, Ramal C. Mayaro virus infection, Amazon Basin region, Peru, 2010-2013. Emerging infectious diseases. 2013; 19: 1839-42. [PubMed] [Google Scholar]
87. Weise WJ, Hermance ME, Forrester N, Adams AP, Langsjoen R, Gorchakov R. A Novel Live-Attenuated Vaccine Candidate for Mayaro Fever. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8: e2969. [PubMed] [Google Scholar].

Como citar este artículo: Gabaldon-Figueira JC, Salmen S, Teran-Angel G. Uncommon and Neglected Venezuelan Viral Diseases: Etiologic Agents, Physiopathological, Clinical and Epidemiological Characteristics. ***Avan Biomed*** 2015; 4: 79-91.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 4(2), Agosto 2015, p 92-94
Copyright: © ULA 2015
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Vólvulo intestinal del intestino delgado en el tercer trimestre del embarazo (Small bowel intestinal volvulus in third trimester of pregnancy)

Anny Cuevas-González[1], José Prieto Montaño[1], Eduardo Reyna-Villasmil [2]✉, Ismael Suárez-Torres [2]

[1]Servicio de Cirugía General. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. [2] Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 20 de Noviembre de 2014.
Aceptado: 25 de Marzo de 2015.
Publicacion online: 4 de Abril de 2015

[CASO CLÍNICO]

Resumen (español)

El vólvulo intestinal es una complicación quirúrgica que raras veces ocurre en el embarazo. Los signos / síntomas de presentación observados en estas pacientes son los mismos que en los pacientes no embarazados. Lo raro de esta condición y el hecho que el embarazo dificulta los hallazgos clínicos invariablemente lleva a un retraso del diagnóstico con un incremento en el riesgo de complicaciones. Se presenta un caso de paciente de 25 años con embarazo de 31 semanas, quien acude con antecedentes de dolor abdominal, distensión abdominal y vómitos. La laparotomía reveló vólvulo de la porción terminal del íleo con múltiples perforaciones. Se realizó resección de intestino delgado y parte del colon ascendente, practicándose anastomosis termino-terminal. El diagnóstico temprano y la intervención quirúrgica oportuna pueden mejorar en forma significativa los resultados de esta condición quirúrgica y obstétrica.

Palabras clave (español)

Vólvulo intestinal; embarazo; intestino delgado, resección intestinal

Abstract (english)

Intestinal volvulus is a rare surgical complication occurring in pregnancy. The presenting signs / symptoms seen in these patients are the same as with non-pregnant patients. The rarity of the condition and the fact that pregnancy blurs clinical findings invariably leads to a delay in diagnosis with an increased risk of complications. We present a case of 25 years-old patient with 31 weeks-pregnancy, who presented with abdominal pain, abdominal distension and vomits. Laparotomy revealed volvulus of terminal portion of ileus with multiple perforations. Partial bowel and ascendant colon resection was performed with termino-terminal closure. Early diagnosis and opportunely surgical intervention could significantly improve the outcome of this surgical and obstetric condition.

Keywords (english)

Intestinal volvulus; pregnancy; small bowel; bowel resection

Introducción

La incidencia de obstrucción intestinal asociada al embarazo varía de 1 en 1.500 a 1 en 66.431 partos (1). El vólvulo intestinal representa 12% de los casos de obstrucción intestinal y en el embarazo es una complicación asociada con mortalidad significativa (2). El problema fundamental es el retraso de la presentación de los síntomas, lo que lleva a resección de la porción afectada y colostomía en la mayoría de los casos (3,4). La isquemia, necrosis, perforación, peritonitis y sepsis son las principales complicaciones si la cirugía no se realiza temprano en la evolución de la enfermedad. Solo existen dos reportes de vólvulo intestinal del intestino delgado durante el embarazo

✉ **Autor de correspondencia:** Dr. Eduardo Reyna-Villasmil. Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 584162605233. E-mail: sippenbauch@gmail.com .

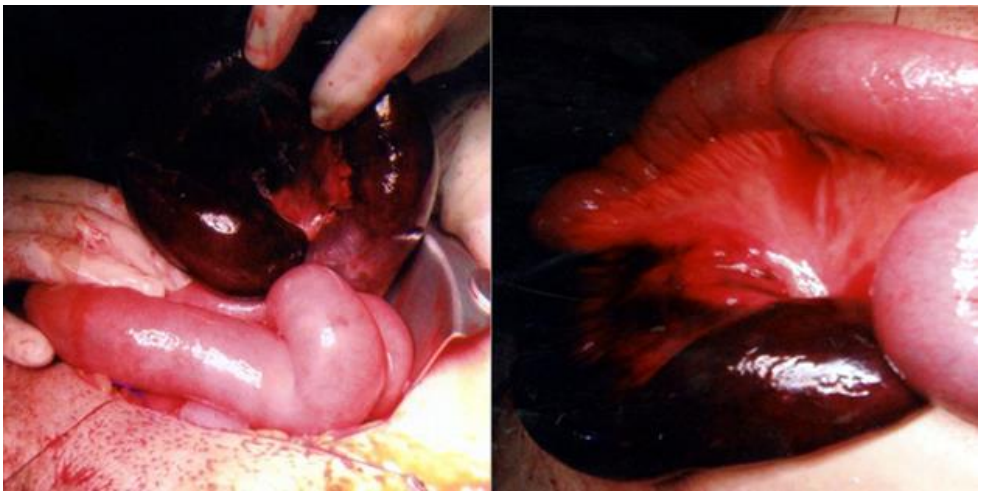


Figura 1. Vólvulo de la porción terminal del íleo. Porción de intestino delgado oscura y edematosa, indicando isquemia

en la literatura nacional (5,6), por lo que se presenta un caso de una paciente en la cual se realizó el diagnóstico de vólvulo intestinal del intestino delgado en el tercer trimestre del embarazo.

Caso clínico

Se trata de paciente de 25 años de edad, primigesta, con embarazo de 31 semanas quien acude a la emergencia por presentar dolor abdominal (que no respondía a los analgésicos), distensión abdominal, vómitos biliosos y constipación de 3 días de evolución, a pesar del uso de laxantes y enemas. La paciente negaba antecedentes personales médicos o quirúrgicos importantes y antecedentes familiares de megacolon. Al examen físico estaba deshidratada, taquicardica (128 latidos por minuto) y taquipneica (30 respiraciones por minuto). El abdomen estaba distendido, doloroso con sonido timpánico a la percusión y ausencia de ruidos hidroáereos. La altura uterina correspondía a embarazo de 30 semanas y el cuello uterino sin borramiento ni dilatación sin evidencia de sangrado genital. Al realizar el tacto rectal no se encontraron heces en la ampolla.

La radiografía de abdomen demostró una elevación significativa del diafragma y presencia de neumoperitoneo, feto único y marcada distensión asas intestinales. La ecografía abdominal mostró moderada cantidad de líquido libre en abdomen con feto único en presentación podálica con movimientos fetales presentes y frecuencia cardiaca fetal de 142 latidos por minuto. El laboratorio reveló aumento de la cuenta blanca (15.000 / mm3), neutrofilia (89%), hiperpotasemia (6,0 mmol/L), hipoglucemia (70 mg/dL), acidosis metabólica (pH 7,3) e hipoxia (pO2 80%). Se decide realizar laparotomía con diagnóstico de perforación intestinal y peritonitis. No se intentó la descompresión por endoscopia debido al tiempo de evolución del cuadro.

Se realizó cesárea obteniendo recién nacido vivo masculino de 1850 gramos sin evidencia de desprendimiento prematuro de placenta y sin alteraciones placentarias. Durante la cirugía se encontró vólvulo de la porción terminal del íleo (dos giros sobre el eje del meso), observándose la porción intestinal dilatada, friable y gangrenosa (figura 1). También se identificaron múltiples perforaciones con escasa cantidad de material fecal en cavidad. Se realizó resección de intestino delgado y parte del colon ascendente, practicándose anastomosis termino-terminal con sutura mecánica. La paciente fue tratada con antibióticos de amplio espectro y trasladada a la unidad de cuidados intensivos. Posteriormente fue dada de alta a los 11 días del postoperatorio sin complicaciones.

Discusión

La obstrucción intestinal puede ser causada por adherencias congénitas o postoperatorias, vólvulo, intususcepción, hernias, divertículos de Meckel y apendicitis (2). El vólvulo intestinal ocurre cuando el intestino rota sobre su eje mesentérico produciendo oclusión de la luz intestinal y del pedículo vascular. Es la causa más común de obstrucción intestinal que complica el embarazo, representando el 44% de los casos (7). El embarazo es considerado como factor predisponente del vólvulo, secundario al desplazamiento, compresión u obstrucción parcial del intestino o colon redundante o anormalmente

alargado. Esto puede explicar la elevada incidencia durante el tercer trimestre del embarazo. La tasa de mortalidad por vólvulo del intestino delgado es significativamente mayor (3-15%) con respecto a la población general (8).

El diagnóstico de abdomen agudo causado por vólvulo es difícil y, generalmente, tardío debido a que los síntomas son similares a los típicos asociados al embarazo. Se debe sospechar cuando se presenta la triada clínica de dolor, distensión y constipación absoluta. El tiempo promedio de aparición de los síntomas es 48 horas (2). El aumento de la circunferencia abdominal y la dificultad para identificar signos abdominales durante el embarazo puede enmascarar los signos clínicos y aumentar el riesgo de peritonitis (3).

La radiografía simple de abdomen muestra patrones radiológicos de obstrucción en 80-91% de los casos (4). La ecografía puede ayudar en el diagnóstico diferencial y confirmar la presencia de líquido libre en cavidad abdominal (9). La tomografía computada permite establecer isquemia de la porción afectada y puede identificar otras causas de dolor abdominal. La resonancia magnética aporta evidencia definitiva en el diagnóstico de isquemia (1).

Cuando se sospecha el vólvulo intestinal del intestino delgado, sin importar el resultado de los estudios por imágenes, se debe realizar la cirugía en forma inmediata, como en el presente caso. Se debe visualizar todo el intestino delgado en busca de puntos de obstrucción (4). La resección de los segmentos afectados con anastomosis primaria es el método quirúrgico de elección. La mortalidad postoperatoria es alta (alrededor del 18% de los casos reportados) y la mayoría de las complicaciones y muertes ocurren por retraso de la cirugía (más de 24 horas) (10). El vólvulo puede complicarse con peritonitis con graves consecuencias maternas y fetales. Se deben utilizar agentes tocolíticos en forma preventiva antes de la cirugía y durante el postoperatorio inmediato para evitar las contracciones uterinas secundarias a la cirugía intra-abdominal (11).

En conclusión, el diagnóstico de vólvulo intestinal debe ser considerado en pacientes que refieren dolor abdominal, nauseas, vómitos constipación y, en algunos casos, diarrea. El uso de imágenes es esencial para el diagnóstico temprano y preciso. Una vez que se sospecha o confirma el diagnóstico de vólvulo intestinal, se debe realizar la laparotomía de emergencia en forma inmediata para evitar complicaciones catastróficas debido a que el diagnóstico materno y fetal dependen del tiempo entre el diagnóstico y la cirugía.

Referencias

1. Kolusari A, Kurdoglu M, Adali E, Yildizhan R, Sahin HG, Kotan C. Sigmoid volvulus in pregnancy and puerperium: a case series. Cases J. 2009; 2: 9275. [PubMed] [Google scholar]
2. Ahmad A, Shing KK, Tan KK, Krasu M, Bickle I, Chong VH. Sigmoid volvulus in pregnancy: early diagnosis and intervention are important. Am J Emerg Med 2014; 32: 491. [PubMed] [Google scholar]
3. Sascha Dua R, Rothnie ND, Gray EA. Sigmoid volvulus in the puerperium. Int J Gynaecol Obstet. 2007; 97: 195. [PubMed] [Google scholar]
4. Gaikwad A, Ghongade D, Kittad P. Fatal midgut volvulus: a rare cause of gestational intestinal obstruction. Abdom Imaging 2010; 35: 288-90. [PubMed] [Google scholar]
5. Suárez-Ocando D. Embarazo y vólvulo intestinal: desenlace fatal: presentación de un caso. Rev Obstet Ginecol Vene. 1997; 57:193-5. [PubMed] [Google scholar]
6. Agüero O, Domínguez A, De Gavaller B. Vólvulo intestinal y embarazo. Bol Maternidad Concepción Palacios. 1951; 2:103-7.
7. Nuhu A, Jah A. Acute sigmoid volvulus in a West African population. Ann Afr Med. 2010; 9: 86-90. [PubMed] [Google scholar]
8. Lal SK, Morgenstern R, Vinjirayer EP, Matin A. Sigmoid volvulus an update. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2006; 16: 175-87. [PubMed] [Google scholar]
9. Gaikwad A, Ghongade D, Kittad P. Fatal midgut volvulus: a rare cause of gestational intestinal obstruction. Abdom Imaging 2010; 35: 288-90. [PubMed] [Google scholar]
10. Tuyeras G, Pappalardo E, Msika S. Acute small bowel obstruction following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass during pregnancy: two different presentations. JSCR; 2012 7:1. [PubMed] [Google scholar]
11. Cong Q, Li X, Ye1 X, Sun L, Jiang W, Han Z, Lu W, Huan X. Small bowel volvulus in mid and late pregnancy: can early diagnosis be established to avoid catastrophic outcomes? Int J Clin Exp Med. 2014;7: 4538-43. [PubMed] [Google scholar]

Como citar este artículo: Cuevas-González A, Prieto Montaño J, Reyna-Villasmil E, Suárez-Torres I. Vólvulo intestinal del intestino delgado en el tercer trimestre del embarazo. ***Avan Biomed*** 2015; 4: 92-4.

Instrucciones a los autores

Se aceptan solamente artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de las ciencias biomédicas. Todo trabajo que se desee publicar debe enviarse a la Revista utilizando el correo electrónico: **avanbiomed.idic@gmail.com**, el mismo debe distribuirse en (4) archivos diferentes identificados de la siguiente manera:

- ***Carta al Editor:*** debe contener el nombre de todos los autores y sus respectivos correos electrónicos, titulo del trabajo, descripción corta del trabajo detallando el impacto de los resultados obtenidos, conflictos de interés, el tipo de articulo (Revisiones, estado actual del problema, Artículos originales, Casos clínicos, Cartas al editor, Comunicaciones rápidas o noveles) y el área (Ciencias Básicas ó Clínicas).
- ***Manuscrito:*** compuesto por el cuerpo del trabajo en el siguiente orden: primera página con el título, autores con sus direcciones institucionales, e información del autor de correspondencia; segunda con el resumen; tercera página con el resumen en inglés; cuarta página con el cuerpo del trabajo; referencias; y la última página con las leyendas de las figuras debidamente identificadas. El trabajo puede ser publicado en idioma Inglés o Español. Debe incluir los datos del autor de correspondencia: dirección completa, número telefónico, número de fax, y correo electrónico. El Resumen y Abstract debe ser entre 250 palabras, incluyendo un máximo de 10 palabras clave.
- ***Tablas:*** las cuales se enumeran según orden de aparición en números arábigos, en formato sencillo (sin color). Cada una de las tablas debe tener un título breve, y si es necesario aclaratorias se deben hacer como notas al pie de página de la misma. Las unidades de medidas y estadísticas deben ser debidamente identificadas.
- ***Figuras:*** en formato TIFF de 200 – 300 dpi en resolución CMYK (para impresión). Cada figura ocupa una página del archivo, y la leyenda de ellas deben estar contenidas en el manuscrito.

Los documentos y las tablas deben ser enviados como archivo WORD 2003 compatible (.DOC). Las figuras deben ser enviadas como archivo POWERTPOINT 2003 (.PPT). En caso de utilizar figuras, fotos o tablas de una fuente externa, debe ir acompañada de la respectiva carta de autorización de uso.

Tipos de publicación y distribución:

- ***Artículo Original:*** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, titulo corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, debe ser subtitulada, cuando aplique. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- ***Artículo de Revisión y "estado actual del problema":*** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, titulo corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Manuscrito, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- ***Casos Clínicos:*** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, titulo corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 3.000. Máximo 2 figuras y/o tablas Se aceptan fotos con edición de la cara del paciente (pixelado ó barra sobre los ojos).
- ***Comunicaciones Rápidas:*** la primera pagina debe incluir: Título en inglés y español (máx. 20 palabras), autores con sus afiliaciones, titulo corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (150 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (150 palabras máx.) y 5 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 3000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 4 figuras y/o tablas.
- ***Cartas al editor*** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

Referencias:

Las referencias bibliográficas se citan de acuerdo a orden de aparición utilizando números Arábigos entre Paréntesis, por ejemplo: (1). A la hora de escribir la referencia se utiliza el formato Vancouver tomando en consideración que se deben incluir todos los autores, y el nombre de la revista debe ser abreviado acorde con el sistema adoptado por el Index Medicus, según los ejemplos anexos:

Revistas:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. J Virol 2011; 85:6557-66.

Libros:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

Sitio web:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: http://prevent.com/ns.htm.

Declaración de los autores y transferencia de derechos

Los autores de un manuscrito aceptado para publicación en la revista deben descargar el formato Word de la **declaración de la autoría** y la **transferencia de derechos de autor**. Los autores del manuscrito deben firmar el documento confirmando la originalidad del mismo, la participación de cada uno de los autores firmantes, las condiciones éticas del trabajo, financiamiento, y que no ha sido publicado en otra revista. En el caso de la transferencia de derechos de autor, el autor de correspondencia, en nombre de todos los autores, firma el formulario de transferencia de derechos de autor Los documentos deben ser llenados, firmados y enviados por correo electrónico a la revista: **avanbiomed.idic@ula.ve** ó **avanbiomed.idic@gmail.com**.

Sistema de arbitraje

Todos los trabajos sometidos a la Revista son enviados a arbitraje, siempre y cuando cumpla con las normas editoriales mínimas, por lo que en una primera fase los manuscritos serán revisados por el comité editorial a fin de determinar si esta dentro del alcance de la revista y cumple con las normativas de la revista. Una vez aprobado por el comité editorial será enviado a revisores externos, con experticia en el área, quienes determinaran de manera anónima, si el manuscrito es: 1) aceptado sin correcciones, 2) aceptable con correcciones menores, 3) aceptable con correcciones mayores y amerita nueva evaluación por el revisor o 4) rechazado. El arbitraje para los Trabajos Originales, Revisiones, Reporte de Casos Clínicos y Comunicaciones Rápidas es realizado por al menos dos (2) expertos en el área. Los árbitros tienen un plazo de tiempo no mayor a 15 (quince) días hábiles para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos de los árbitros coinciden, el Comité Editorial puede aceptar la respuesta de dos árbitros; en caso de discrepancia se pueden consultar árbitros adicionales. Las opiniones de los árbitros, así como la autoría de los trabajos, son estrictamente confidenciales. Los autores reciben las opiniones completas de los árbitros consultados. La Revista da un plazo no mayor a dos (2) meses a los autores, para responder punto por punto las opiniones de los árbitros y realizar las modificaciones sugeridas; estas últimas deben ser resaltadas en el texto a fin de facilitar la evaluación de los revisores. Si éstos toman más tiempo del estipulado el trabajo es rechazado o considerado como nuevo.

Instructions for authors

The Journal will only allow original articles to be published, which have to relate with any aspect of biomedical sciences. Every research that wishes to be published first has to be sent to the magazine using the following email: **avanbiomed.idic@gmail.com**; the work has to be distributed in four (4) different files, as follow:

- ***Letter to the editor:*** should provide authors name and email, manuscript title, short description of the article highlighting the obtained results, main points, kind of article (Review articles and state of the art, original articles, case reports, letters to the editor, Short communications, novel) and the area of research (Basics or Clinical Science)
- ***Manuscript:*** composed by the body work in the following order: first page with the title, authors with their institutional directions and information of correspondence of the author; second page with the abstract; third page with the abstract in Spanish, fourth page with the body work; references; and the last page with the figure legends properly identified. The article can be published in English as well as in Spanish. It must include the information of the corresponding author: complete address, phone number, fax number and email. The abstract and the Spanish abstract must have 250 words, including up to 10 keywords.
- ***Tables:*** which are numerated according to order of apparition in Arabic numbers, in simple layout (without color). Each one of the tables must have a proper, and if it's necessary, any commentaries must be added as a foot note of the same page. The measurement units and statistics have to be properly identified.
- ***Figures:*** in layout TIFF of 200 – 300 dpi on CMYK resolution (for printing). Each figure occupies one page of the file, and the legend of this must contained the manuscript.

The documents and the tables have to be sent as a file WORD 2003 compatible (.DOC). The figures must be sent as a file POWERPOINT 2003 (.PPT). In case of using figures, pictures or tables of a external source, must be accompanied by the authorization letter of use.

Types of publication and distribution:

- ***Original article****:* the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references and abstract: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies and should have subtitles. Figures and/or tables: Up to 6.
- ***Review articles and state of the art:*** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Figures and/or tables: Up to 6.
- ***Case reports:*** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3.000. Figures and/or tables: Up to 2. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixeled or with black bars covering the eyes).
- ***Short communications:*** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion; Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3000. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Figures and/or tables: Up to 4.
- ***Letters to the editor*** Manuscript maximum words: 1.000; and references.

References:

The Bibliographic references will be cited in order of apparition using Arabic numbers between parenthesis, for example: (1). The writing style should be according to the Vancouver Format having in consideration that it must include every author. The journal name should be abbreviated according to the system adopted by Index Medicus. For example

Journals:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. J Virol 2011; 85:6557-66.

Books:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

Web site:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: http://prevnt.com/ns.htm.

Author´s declaration and Copyright transfer

The authors of a accepted manuscript for publication in this journal must access to the following links **Author´s declaration** and **copyright transfer** to download the Word format. All authors must sign the author´s declaration to confirm its originality, their participation in the elaboration process, the ethic conditions of the work, financing, and that it hasn't been published elsewhere. The copyright transfer must be signed for the corresponding author. The documents must be filled, signed and sent to the journal via email: **avanbiomed.idic@ula.ve** or **avanbiomed.idic@gmail.com.**

Arbitrage system

Every article that wishes to be published in the journal must be sent by the arbitrage and has to have the minimum editorial requirement, so that in a first phase, the manuscripts will be reviewed by the editorial committee to establish if is within the scope and fulfills with the standards of the journal. Once approved by the editorial board, the manuscript will be sent to external reviewers with expertise in the area, who anonymously determine if the manuscript is: 1) accepted without corrections, 2) acceptable with minor corrections, 3) acceptable with major corrections and warrants further evaluation by the reviewer or 4) rejected. Arbitration to the original papers, reviews, reports of clinical cases and rapid communication is performed by at least two (2) experts in the area. The arbitrage for the Original Article, Revisions for the clinical cases and fast communications will be done by at least 2 experts in the area. The arbiters will have a period of time of 15 working days to send their response. If the opinions of two of them matches, the Committee Editorial may accept the response of two arbitrators, in case of discrepancy, it may need to consult additional referees. The opinions of the referees and authorship of the work are strictly confidential. The authors will receive full views of the referees consulted. The journal will provide two (2) months for the authors to reply to the referees acknowledgement and make the suggested changes, that must be highlighted on the text in order to facilitate the assessment of the reviewers. If they take longer than stated, the work will be rejected or considered new.

Ética de las publicaciones & Declaración de mala praxis

Avances en Biomedicina se asegurará de que los editores, revisores y autores sigan rigurosamente las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación.

Avances en Biomedicina sigue el Código de normas de conductas éticas: Code of Conduct | **Committee** on **Publication Ethics**: **COPE** publicado por el Comité de Ética para las Publicaciones científicas.

Todos los trabajos que no estén acordes con estas normas, y si se revela mala praxis en cualquier momento, incluso después de la publicación, serán eliminados de la revista. Los manuscritos sometidos a Avances en Biomedicina serán sometidos a un proceso de revisión por pares doble ciego y de verificación por plagio, fabricación de resultados, falsificación (manipulación de los datos existentes de investigación, tablas o imágenes) y la utilización indebida de personas o animales en la investigación. Avances en Biomedicina se reserva el derecho a utilizar en cualquier fase del proceso de publicación software de detección de plagio para evaluar los documentos sometidos y publicados.

De conformidad con estas normas:

Los editores deben: 1) Utilizar métodos de revisión por pares que mejor se adapte a la revista y la comunidad de investigación. 2) Asegurarse de que todos los manuscritos publicados han sido revisados por evaluadores calificados. 3) Alentar la originalidad de las propuestas y estar atentos a la publicación redundante y plagios. 4) Asegúrese de seleccionar revisores apropiados. 5) Alentar a los revisores que comentan sobre las cuestiones éticas y la posible mala conducta de investigación planteado por las presentaciones. 6) Publicar instrucciones a los autores claras. 7) Fomentar un comportamiento responsable y desalentar la mala praxis.

Los autores deben: 1) Plantearse trabajos conducidos de una manera ética y responsable, y debe cumplir con todas las normativas vigentes. 2) Presentar sus resultados de forma clara, honesta y sin falsificación o manipulación. 3) Describir los métodos de manera clara para que sus resultados pueden ser reproducidos por otros investigadores. 4) Cumplir con el requisito de que el trabajo presentado es original, no es plagiado, y no ha sido publicado en otra revista. 5) Asumir la responsabilidad colectiva de los trabajos presentados y publicados. 6) Divulgar las fuentes de financiación y los conflictos de interés pertinentes cuando existe.

Los revisores deben: 1) Informar a los editores de la posible mentira, la falsificación, la mala praxis o la manipulación inapropiada de los resultados. 2) Argumentar con precisión las razones por las cuales se rechazó un manuscrito. 3) Cumplir con los tiempos acordados para la entrega de las revisiones. 4) Llevar a cabo revisiones objetiva, evitando críticas personales al autor. 5) Identificar y proponer las publicaciones clave de la investigación no citados por los autores.

Publication Ethics & Malpractice Statement

Advances in Biomedicine will ensure that editors, reviewers and authors strictly follow international ethical standards during the per-reviewed and publication process.

Advances in Biomedicine follows the code of ethical conduct rules: Code of Conduct | **Committee** on **Publication Ethics**: **COPE**: published by the Ethics Committee for Scientific Publications.

All work not in accordance with these rules, and if malpractice is revealed at any time, even after the publication will be removed from the journal. Manuscripts submitted to Advances in Biomedicine will undergo a double-blind peer review process, check for plagiarism, fabrication of results, falsification (manipulating existing research data, tables or pictures) and misuse of people or animals in research. Advances in Biomedicine reserves the right to use at any stage of the publishing process software to detect plagiarism.

In accordance with these rules:

Editors must: 1) Using peer review methods best suited to the journal and the research community. 2) Ensure that all manuscripts are revised by qualified and appropriate reviewers. 3) Encourage the originality of the proposals and be aware of plagiarism and redundant publication. 4) Encourage reviewers to comment on the ethical issues and possible research misconduct raised by the presentations. 5) Publish clear instructions for authors. 7) Encourage responsible behavior and discourage malpractice.

Authors must: 1) Conducted work with ethical and responsibility, and shall comply with all regulations. 2) Present results clearly, honestly and without falsification or manipulation. 3) Describe the methods clearly so that their results can be reproduced by other researchers. 4) Meet the requirement that the work submitted is original, not plagiarized, and has not been published in another journal. 5) Assume collective responsibility of the papers presented and published. 6) Disclose the sources of funding and conflicts of interest relevant when there.

Reviewers must: 1) Inform the editors of the possible fabrication, falsification, malpractice or improper handling of the results. 2) Arguing precisely why a manuscript was rejected. 3) Comply with the agreed time for delivery of reviews. 4) Undertake reviews objective, avoiding personal criticism to the author. 5) Identify and propose key research publications not cited by the authors.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 4(2), Agosto 2015
Copyright: © ULA 2015
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Tabla de contenido

EDITORIAL

47 **La Universidad de fiesta….**
Jesús Alfonso Osuna C

ARTÍCULOS ORIGINALES

48-55 **Características clínicas y citogenéticas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de casos**
Clinical and cytogenetic features in Wolf-Hirschhorn syndrome. Case series
Francisco Cammarata-Scalisi, Michele Callea, Dianora Araque, María Angelina Lacruz-Rengel, Gloria Da Silva, Rodolfo Josué Ramírez, Fabiola López

56-63 **Comparación de guantes de látex de uso clínico de diferentes marcas comerciales mediante microscopía electrónica de barrido**
Comparation of latex gloves clinical use of different trademark by electronic scanning microscopy
Gilberto González, Ismael Peraza, Valeria Vicuña, Gelin Mejías

64-68 **Síndrome de Williams-Beuren. Enfoque diagnóstico a través del fenotipo**
Williams-Beuren syndrome. Diagnostic approach through of the phenotype
María Angelina Lacruz-Rengel, Francisco Cammarata-Scalisi, Michele Callea, Florines Peña Avendaño, María Katheryne Peña Meneses, Gloria Da Silva, Justo Santiago, Santiago Peñaloza, Rafael Colina

69-78 **Effect of naringenin, hesperetin and their glycosides forms on the replication of the 17D strain of yellow fever virus**
Efecto de la naringenina, hesperetina y sus formas glicosidadas sobre la replicación de la cepa 17D del virus de la fiebre amarilla
Mariana Castrillo, Tania Córdova, Gustavo Cabrera, Morella Rodríguez-Ortega

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

79-91 **Uncommon and neglected Venezuelan viral diseases: Etiologic agents, physiopathological, clinical and epidemiological characteristics**
Enfermedades virales venezolanas infrecuentes y olvidadas: agentes etiológicos, características fisiopatológicas, clínicas y epidemiológicas
Juan C. Gabaldon-Figueira, Siham Salmen, Guillermo Teran-Angel

CASOS CLÍNICOS

92-94 **Vólvulo intestinal del intestino delgado en el tercer trimestre del embarazo**
Small bowel intestinal volvulus in third trimester of pregnancy
Anny Cuevas-González, José Prieto Montaño, Eduardo Reyna-Villasmil, Ismael Suárez-Torres

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 4(2), Agosto 2015
Copyright: © ULA 2015
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

95 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

96 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

97-98 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**