



Bogotá DC, Colombia - 4 al 7 de Noviembre de 2016 - Centro de Convenciones Gonzalo Jiménez de Quesada



XVI CONGRESO INTERNACIONAL DEL COLEGIO NACIONAL DE BACTERIOLOGÍA

MEMORIAS

SESIONES DEL SÁBADO

Bioquímica y POCT

[Índices séricos de hemólisis, ictericia y lipemia: verificación y utilización.](#)

Francisco Javier Gella

[Point of Care Testing: oportunidad para el laboratorio clínico y beneficio para el paciente.](#)

Antonio Buño Soto

[La importancia del HPLC en el diagnóstico de las hemoglobinopatías, interpretación diagnóstica y casos de rutina.](#)

Édis Beleni Junior

[Tendencias en marcadores coronarios de utilidad diagnóstica en urgencias.](#)

Juan Manuel Gutiérrez Cruz

Virología - Genética

[Vacuna contra Virus de Papiloma Humano: una mirada científica y objetiva.](#)

Sara Cecilia Soto De León

[Situación de las arbovirosis Dengue, Chikungunya y Zika en Colombia.](#)

Marcela María Mercado Reyes

[El diagnóstico genético en defectos congénitos: Zika.](#)

Antonio José Bermúdez Fernández, Cecilia Crane, Liz Carolina Pardo

[Utilización de modernos análisis integrativos proteo-genómicas para implementar eficientes estrategias de prevención y diagnóstico contra cáncer de cuello uterino “Ejemplo del papel modulador de Galactina 7 en el microambiente tumoral y los tumores inducidos por Virus del Papiloma Humano”.](#)

Bladimiro Rincón Orozco

[Terapia génica y enfermedades hematopoyéticas](#)

Olga R. Villamizar Beltrán

Simposio Banco de Sangre

[Fenotipo extendido y genotipo. Utilidad en el Banco de Sangre y Servicio de Transfusión](#)

Paula Andrea Gaviria García

[Manejo de componentes sanguíneos](#)

Andrea Magally Herrera Hernández

[La Citometría de Flujo, su aporte como herramienta de control de calidad en los Bancos de Sangre y Servicios Transfusionales](#)

Alba Myriam Campos Arenas

[Experiencia en acreditación estándares AABB para Bancos de Sangre.](#)

Sandra Quintero Núñez

[Experiencia de Acreditación AABB \(Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide\), Servicio Transfusional Hospital Santa Clara](#)

Nubia Inés Varela Morato

Nueva visión de la salud en el mundo cambiante

[Nuevo paradigma de la Bacteriología: un desafío para el cambio](#)

Silvia Eugenia Campuzano Fernández

[Estudios de tiempos y movimientos en el laboratorio clínico.](#)

Sandra Medina Alba

Resistencia microbiana

[Mecanismos de resistencia, epidemiología y detección en *Staphylococci* y *Enterococci*. Nuevos retos.](#)

Jinnethe Cristina Reyes Manrique

[Vigilancia de bacterias Gram positivas y Gram negativas resistentes a antibióticos, desde el laboratorio de Microbiología.](#)

Claudia Rocío Castañeda Ramírez

Micología y Zoonosis

[Enfermedad fúngica invasora.](#)

Pilar Rivas Pinedo

[Virus de la Leucosis Bovina. ¿Una zoonosis asociada a cáncer de seno?](#)

María Fernanda Gutiérrez Fernández

[Enfermedades zoonóticas desde el laboratorio.](#)

Adriana del Pilar Pulido-Villamarín.

CONFERENCIAS

BIOQUÍMICA Y POCT

Índices séricos de hemólisis, ictericia y lipemia: verificación y utilización

Francisco Javier Gella

Licenciado en Farmacia, Especialista en Bioquímica clínica. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

Las interferencias analíticas pueden causar errores sistemáticos significativos en los resultados de una magnitud biológica debido al efecto de algún componente de una muestra. Las consecuencias de una interferencia pueden conducir a: establecer un diagnóstico equivocado, realizar análisis o exploraciones adicionales inapropiadas y aplicar tratamientos innecesarios o potencialmente desfavorables para el paciente.

La hemólisis, la concentración elevada de bilirrubina y la turbidez de las muestras constituyen las fuentes de interferencia más frecuentes en el laboratorio.

La hemólisis es la ruptura de los eritrocitos con la consiguiente liberación en el plasma del contenido intracelular. Ocasiona una coloración rojiza en las muestras de suero o plasma y es la causa de entre el 18 y el 30 % de los rechazos de muestras de laboratorio según datos de programas externos de calidad preanalítica. La hemólisis puede causar interferencias por diversos motivos: su elevada absorbancia entre 400 y 600 nm, interferir en diversas reacciones químicas, liberación de componentes intracelulares del eritrocito al plasma y dilución de los analitos del plasma por liberación de líquido intracelular.

Las concentraciones elevadas de bilirrubina en la muestra pueden producir interferencias por su elevada absorbancia entre 340 y 500 nm y también por la reactividad de la bilirrubina con el peróxido de hidrogeno o con otros intermediarios de las reacciones bioquímicas.

La turbidez puede ser debida a la presencia de restos de células sanguíneas, coágulos de fibrina, partículas contaminantes, aglutininas, inmunoglobulinas monoclonales, algunos componentes presentes en nutrientes parenterales y, sobre todo, a las lipoproteínas ricas en triglicéridos: VLDL y quilomicrones. La turbidez

puede originar interferencia principalmente porque absorbe y dispersa la luz en un amplio rango de longitudes de onda.

Hasta hace unos años, era una práctica habitual la inspección visual de las muestras para la detección de dichos interferentes por su color o turbidez. Sin embargo se ha demostrado que este procedimiento visual es subjetivo, arbitrario, laborioso y no es suficientemente sensible. En la actualidad, muchos analizadores incorporan sistemas de detección de estos interferentes, denominados índices séricos de hemólisis, ictericia y lipemia (HIL). La detección está basada en las características espectrales de la hemoglobina, la bilirrubina y la turbidez. Estos sistemas aportan objetividad, y rapidez en la detección.

Los índices HIL son una estimación del grado de hemólisis, ictericia y turbidez de las muestras, y se correlacionan, respectivamente, con la concentración de hemoglobina, de bilirrubina y con el grado de dispersión de la luz, en la muestra. La utilidad de los índices es alertar al laboratorio de la presencia de estos interferentes en las muestras. Adicionalmente el fabricante indica para cada analito la mínima concentración de interferente (índice de alerta) a partir de la cual la concentración de analito resulta falsamente elevada o disminuida.

La estimación de los índices se realiza de forma automática en el analizador para cada muestra de suero o plasma a partir de una serie de cálculos realizados con los valores de absorbancia obtenidos para la muestra a unas longitudes de onda determinadas. Las fórmulas de cálculo incluyen correcciones para compensar el solapamiento espectral cuando hay más de un factor HIL presente.

Para establecer los índices, los fabricantes de analizadores utilizan un hemolizado (H), bilirrubina no esterificada y/o ditaurobilirrubina (I) e Intralipid® (L). Intralipid® es una suspensión acuosa de aceite vegetal (utilizada en nutrición parenteral) que resulta apropiada para estudiar las interferencias ocasionadas por la turbidez.

Es importante destacar que aunque los índices son una estimación de las concentraciones de hemoglobina, bilirrubina o triglicéridos, el resultado obtenido en una muestra puede verse alterado por otras sustancias de similares características espectrales como son algunos nutrientes parenterales, carotenos, fármacos, medios de contraste, etc.

Según el fabricante, los índices pueden expresarse en unidades de concentración (por ejemplo mg/dL) o mediante una escala ordinal sin unidades (por ejemplo: 1, 2, 3,...). Cada valor de la escala ordinal se corresponde con un determinado intervalo de concentraciones.

El grado de veracidad de los índices HIL proporcionados por los analizadores no suele ser verificado como parte del control interno en los laboratorios clínicos, entre

otras razones, por la dificultad en conseguir materiales de control adecuados. No obstante, teniendo en cuenta su importancia en la detección de interferencias en muestras de pacientes, es deseable su verificación periódica o en determinadas circunstancias.

La Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) ha publicado un documento en el que se describe un diseño experimental para el estudio de las interferencias por hemólisis, bilirrubina y turbidez. El mismo diseño es también útil para la verificación de los valores de los índices de alerta HIL y de las correspondientes alarmas que proporcionan los fabricantes de analizadores. La verificación de los índices de alerta HIL debería realizarse cuando, por resultados obtenidos en muestras de pacientes o en materiales de control específicos, existan sospechas de que son incorrectos, ya sea por haber sido mal establecidos en origen o por deterioro posterior del sistema de detección.

Para el estudio de estas interferencias se compara el valor medido de la magnitud en una muestra sin interferente, con los valores obtenidos cuando se adicionan a la muestra concentraciones conocidas de interferente. Para la verificación del sistema de medición de los índices se comparan las concentraciones conocidas de interferentes en las diluciones preparadas, con los valores de índices proporcionados por el instrumento cuando se analizan esas diluciones. Además, se comparan las señales de alerta que proporciona el analizador con el grado de interferencia estimado.

El estudio debe realizarse con una muestra que tenga una concentración del analito próxima a los valores de decisión clínica. En algunos casos, el efecto de la interferencia no solo depende de la concentración de la sustancia interferente, sino también de la concentración del analito. Por ejemplo, la hemoglobina interfiere de forma positiva en concentraciones bajas de bilirrubina y negativa en concentraciones altas. Por lo tanto, cuando así se requiera, el estudio debe realizarse a diferentes concentraciones del analito. Este diseño experimental de la SEQC es una modificación de los descritos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en los documentos C56-A y EP7-A2.

Referencias

1. R. López Martínez, N. Alonso Nieva, N. Serrat Orús, F.J. Gella Tomás, B. Boned Juliani, F. Canalías Reverter, S. Esteve Poblador, B. González de la Presa, S. Izquierdo Alvarez, C. Macías Blanco, R. Rigo Bonnin. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. Documento Técnico (2013). Documentos de la SEQC - junio 2014, 21-26.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Hemolysis, icterus and lipemia/turbidity indices as indicators of interference in clinical laboratory analysis. C56, USA 2011.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition. EP7-A2. USA 2010.

Point of Care Testing: oportunidad para el laboratorio clínico y beneficio para el paciente

Antonio Buño Soto

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Podemos definir como pruebas en el lugar de asistencia al paciente o Point of Care Testing (POCT) a aquellas magnitudes biológicas que se determinaron fuera del laboratorio tradicional cerca del lugar de asistencia al paciente y que por lo general son realizadas por personal ajeno al mismo. Cuando comparamos la forma de realizar estas pruebas con el modelo de laboratorio tradicional, vemos que el proceso completo es más sencillo y hay una serie de procesos o etapas que son más simples o que incluso no es necesario realizar especialmente en las fases extraanalíticas tales como la petición de la prueba, el transporte muestra, registro de la petición o validación y envío de resultados. No obstante la mayor ventaja en la realización de prueba como POCT es la inmediatez de disponer de los resultados con todas las ventajas que ello puede conllevar especialmente para el paciente en diferentes entornos sanitarios que van desde el autocontrol domiciliario por parte del paciente hasta cuidados críticos pasando por transporte sanitario o países con sistemas sanitarios poco desarrollados o de difícil acceso.

Desde hace décadas, el aumento del número de pruebas realizadas como POCT es creciente. Es uno de los mercados con mayor crecimiento dentro de la industria del diagnóstico *in vitro* ayudado en cierto modo por el enorme desarrollo tecnológico que ha ocurrido en estas pruebas a lo largo de los años. Son muchas las posibles pruebas que se pueden realizar de distintas disciplinas del laboratorio clínico. Estos hechos unidos a una innegable evidencia científica tanto a nivel de publicaciones como de recomendaciones de sociedades científicas y guías de práctica clínica hacen que la realización de pruebas a la cabecera del paciente o POCT sea una realidad incuestionable en nuestros días. Su realización no es pues una opción y ha de entenderse como una alternativa organizativa para medir magnitudes de laboratorio teniendo la capacidad de propiciar cambios en los modelos de atención a los pacientes. Además, desde un punto de vista estratégico supone una excelente oportunidad de contacto de los profesionales del laboratorio con los clínicos y los pacientes.

Antes de poner en marcha un nuevo proyecto de pruebas a la cabecera del paciente o de tomar la decisión de liderar desde el laboratorio las pruebas que ya se estén llevando a cabo es importante consultar documentación de referencia publicada en la literatura científica que nos pueda servir de guía y ayuda en el desarrollo de las mismas. Es fundamental preguntarse sobre la necesidad real o justificación de llevarlas a cabo teniendo en cuenta que puede estar basada en distintos aspectos como la evolución clínica del paciente, la conveniencia para el mismo o para el

clínico encargado de su cuidado, el correcto cumplimiento terapéutico del paciente o necesidades o características de la institución entre otras. También hemos de ser conscientes de una serie de dificultades inherentes a la realización de este tipo de pruebas ampliamente recogidas en la literatura científica, muchas de ellas relacionadas con la formación del personal que ha de llevar a cabo estas pruebas.

Cuando consideramos los costes que puede suponer la realización de estas pruebas, hemos de considerarlos de forma global y no contemplando tan solo la prueba unitaria. Es decir, hemos de calcular el coste por proceso de asistencia al paciente. Sírvese como ejemplo el ahorro en contacto del paciente con el sistema sanitario en el caso de poder disponer de forma inmediata de un resultado de una prueba diagnóstica en un paciente ambulatorio o la mejora en la evolución de un paciente con síndrome coronario agudo si tenemos un resultado inmediato de un marcador cardíaco. Por tanto debemos tener una visión amplia del proceso de atención al paciente cuando se contemplan los costes en las pruebas POCT.

El Hospital Universitario La Paz de Madrid es un hospital de tercer nivel con más 1300 camas instaladas que además de la gran carga asistencial que atiende, posee numerosas unidades de referencia que lo convierten en un centro de alta complejidad y que sin duda supone un reto y un desafío para los servicios del laboratorio clínico. En el Servicio de Análisis Clínicos comenzamos hace ya 18 años con un proyecto de desarrollo y liderazgo de las pruebas en el lugar de asistencia al paciente o POCT. En un comienzo estuvo centrado en analizadores de gasometrías, electrolitos y metabolitos habiéndose ampliado en la actualidad a la medición de glucosa capilar con glucómetros y a hemoglobina A1c para el control del paciente diabético. El proyecto se lidera desde el laboratorio de urgencias existiendo desde el comienzo la figura de un director del proyecto y un coordinador de POCT que trabaja a su vez en estrecha colaboración con los supervisores locales de cada una de las unidades POCT que tienen a su cargo a los operadores que son los que realizan en última instancia estas pruebas. Ese liderazgo incluye entre otras tareas el diseño del proyecto, la puesta en marcha de nuevas unidades POCT, la elección y validación de la metodología, la supervisión de la formación de operadores, el aseguramiento de la calidad y la resolución de incidencias. A lo largo de estos años hemos trabajado con seis casas comerciales distintas, hemos instalado un total de 77 analizadores de gases (27 de ellos instalados en la actualidad), todo ello controlado con cinco software de gestión remota distintos, hay instalados más 300 glucómetros en todo el complejo sanitario y 2 equipos de HbA1c ambos conectados al software de gestión remota.

En la actualidad las gasometrías que se realizan en el laboratorio de urgencias tienen acreditada la competencia técnica mediante la norma ISO 15189:2007, y estamos llevando a cabo las tareas para en breve poder acreditar la competencia técnica mediante la norma ISO 22870 el resto de gasometrías. Todos los operadores reciben una formación inicial antes de trabajar con los analizadores

siendo esta la mejor forma de asegurar un adecuado cumplimiento de los requisitos de calidad en la realización de este tipo de pruebas y han de identificarse en los equipos para poder trabajar con los mismos. La totalidad de resultados que se informan en los analizadores son almacenados en los sistemas de información sanitaria tras el desarrollo de un protocolo de conectividad diseñado para estas pruebas.

Existen numerosas evidencias en la literatura sobre el beneficio que estas pruebas representan para el cuidado de los pacientes. Hay estudios que demuestran que aunque el coste directo de la realización de estas pruebas pueda ser superior en comparación con las realizadas en un laboratorio tradicional los costes globales en términos económicos de los procesos de atención a los pacientes son claramente inferiores. Pero distintos autores han evidenciado que la evolución clínica de los pacientes cuando algunas pruebas de laboratorios son realizadas a la cabecera del paciente es mejor en comparación con el laboratorio tradicional. Lo mismo ocurre en otros trabajos donde por ejemplo comparan la monitorización de la anticoagulación oral realizada por el propio paciente o por profesionales sanitarios evidenciándose un menor número de complicaciones hemorrágicas y trombóticas, e incluso de muerte.

Como conclusión parece claro que las pruebas realizadas a la cabecera del paciente son una absoluta realidad. Hemos de entenderlas como un modelo alternativo se realizar test de laboratorio, que deben convivir junto con el laboratorio tradicional y que sin duda suponen un reto para los profesionales. No existen excusas para una falta de calidad en este tipo de pruebas y es el laboratorio clínico y sus profesionales los que deben organizar y liderar este tipo de proyectos definiendo adecuadamente las responsabilidades de cada uno de los actores y haciendo especial hincapié en el establecimiento de un adecuado programas de aseguramiento de la calidad prestando especial atención al plan de formación de operadores. Para concluir citaré una frase publicada por el Dr. Christenson en 2006 donde decía que el POCT ofrece a los profesionales del laboratorio clínico una oportunidad única de participar en el cuidado a la cabecera de los pacientes, y esta oportunidad supone una espléndida ocasión de demostrar el conocimiento, sabiduría y habilidad que los profesionales del laboratorio posee en para el cuidado de los pacientes.

Referencias

1. Proposed Guidelines for POCT in Spain. Antonio Buño Soto, Paloma Oliver Sáez y José Luis Marín Soria. Point of Care Journal 2009; 8(2):53-55
2. Blood gases, electrolytes and metabolites point-of-care testing at La Paz University Hospital. Buño A., Oliver P., Fernández-Calle P., Alcaide M.J., Gómez-Rioja R., Iturzaeta J.M., Mateos F. Point of Care Journal 2009; 8(3):135-137
3. Guía sobre las pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia al paciente (POCT). Paloma Oliver Sáez, Ricardo Alonso Díaz, Javier Lirón Hernández et al. Publicación del Comité Científico de la SEQC 2015. (http://www.seqc.es/es/comisiones/comision-de-pruebas-de-laboratorio-en-el-lugar-de-asistencia-poct/_id:22/)

4. The National Academy of Clinical Biochemistry. Evidence-based practice for point-of-care testing. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Washington, DC: AACC Press, 2006.
5. International Organization of Standardization. Point-of-care testing (POCT)—requirements for quality and competence. Document ISO 22870:2006. Geneva, Switzerland: ISO, 2006.
6. Tesis Doctoral Dra. Paloma Oliver Sáez. Estudio de la gasometría en el lugar de asistencia. Repercusiones clínicas, organizativas y económicas en la atención al paciente ambulante con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid; 2012
7. Insights into Development of the National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Point-of-Care Testing for Biomarkers of Cardiac Injury. Christenson, Robert H. Point of Care Journal. 2006; 5(1): 13-19
8. How Point-of-Care Testing Could Drive Innovation in Global Health. Jani IV, Peter TF. N Engl J Med 2013; 368 (24):2319-2324
9. Pecoraro, V.; Germagnoli, L. y Banfi, G. (2014). Point-of-care testing: where is the evidence? A systematic survey. Clin Chem Lab Med. 52(3):313-324.

La importancia del HPLC en el diagnóstico de hemoglobinopatías, interpretación diagnóstica y casos de rutina

Édis Beleni Junior

Biólogo, MSC, PhD, Brasil

The identification and understanding of the genes involved in protein synthesis of hemoglobin, allows the health professional to distinguish the different hemoglobins that are formed during the stages of human development, as well as understand the ontogeny of globin chains. Thus, the differential expression of these genes contributes to the understanding of the primary differences among thalassemia, hemoglobin variants and hereditary persistence of fetal hemoglobin and also to relate the impact of an abnormal hemoglobin with the phenotype in humans. Acquired the initial knowledge, the professional will have basis for the laboratory diagnosis of hemoglobinopathies. In the lecture will be possible to identify and compare the different laboratory methods currently available to the detection of abnormal hemoglobins aimed at combining methodologies for a more accurate diagnosis. The focus will be the use of Liquid Chromatography High Performance (HPLC) for the diagnosis of hemoglobinopathies in which will be discussed the importance of HPLC, the tips of interpretation of the chromatograms, and several cases of routine, and cautions in the diagnostic interpretation.

Tendencias en marcadores coronarios de utilidad diagnóstica en urgencias

Juan Manuel Gutiérrez Cruz

Médico Urgenciólogo. Asesor Ministerio de Salud. Bogotá.

La conferencia pretende lograr que el conocimiento del uso de las pruebas al lado de la cama del paciente sean reconocidas como la tecnología del futuro, hoy.

Se evidencia que gracias a la necesidad de optimizar los tiempos muertos en un servicio de urgencias sobre ocupado, se desarrollaron tecnologías en los últimos 7 años que pretenden mejorar el tiempo de respuesta de las ayudas diagnósticas para urgencias. El descubrimiento asombroso, fue que al validar la pruebas con los resultados del laboratorio central y esta resultar en 0.99, la aplicación de las mismas, no se limitó al servicio de urgencias, y si fue extendido rápidamente a la UCI, las ambulancias, la atención en el primer nivel, la unidad de quemados, las salas de cirugía y más allá a la atención de víctimas en masa.

Se presentan las medidas realizadas en diferentes hospitales y clínicas en los últimos 6 años, donde se ve como el optimizar la ruta de la solicitud se ha ganado eficiencia en la gestión del servicio.

Al poder corregir el tiempo de traslado de la muestra. El tiempo analítico y la oportunidad para la entrega del resultado, que sirve para la toma una decisión rápida, se mejoraron las estancias y aún más se pudo diferenciar la pertinencia a las ayudas diagnósticas por el nivel del triage, tanto en Francia como en Colombia.

La resistencia al cambio, sobre la operación del servicio tuvo dos impactos fundamentales que tuvieron que ser vencidos desde la generación de la cultura de seguridad y oportunidad en la oferta de servicio. La primera fue que la enfermera jefe consideró que el trabajo sobre su actual desempeño se iba a incrementar, y no fue así, al contrario se evidenció como podía resolver con prontitud la expectativa de servicio de los pacientes bajo su cargo. La segunda fue que la bacterióloga pensó que perdería su trabajo y resultó que al contrario no solo lo mantuvo sino que su tiempo de labor cambió para permitir que pudiera tener el tiempo de aplicar la clínica a su desempeño y ser una más del equipo de trabajo asistencial, lo que cambió mucho la participación del equipo del LAB en los servicios.

Es pues una necesidad actual, lograr que la tendencia a mejorar los tiempos de estancia en los servicios, sea una realidad pronta y mejorar así la seguridad del tránsito de todo paciente que recorre la ruta hospitalaria.

VIROLOGÍA - GENÉTICA

Vacuna contra Virus de Papiloma Humano: una mirada científica y objetiva

Sara Cecilia Soto De León

Bióloga, PhD en Ciencias Biomédicas. Bogotá.

El Virus de Papiloma Humano (VPH) es de especial importancia en la salud humana dado que se encuentra como el principal factor de riesgo en el desarrollo del Cáncer de Cérvix (CC), el cual es el segundo tipo de cáncer más común en las mujeres alrededor del mundo, afectando principalmente mujeres en edad fértil (15-44 años). Para el año 2015 se estimó que se encuentran cada año 528.000 nuevos casos y mueren 266.000 mujeres por esta enfermedad (1).

La mayoría de los casos de CC ocurren en países en vías de desarrollo (principalmente en los continentes de África, Asia y América Latina), como es el caso de Colombia, donde se han reportado tasas de incidencia y mortalidad altas (32,9-36,4 y 18,7 casos/año/100.000 mujeres, respectivamente) y continúa siendo la segunda causa de muerte por cáncer en la población femenina del país.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de lesiones cervicales pre-neoplásicas es la infección persistente por ciertos tipos de VPH conocidos como de alto riesgo (VPH-AR). Los tipos más comunes de VPH-AR son VPH-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58 y -35, y se asocian con ~90% de CCU a nivel mundial (2). Sin embargo, el 80% de las mujeres que se infectan con alguno de estos tipos depuran la enfermedad rápidamente (entre 6 y 8 meses) y éstas infecciones se denominan como transitorias; mientras que el 20% restante al presentar persistencia viral, se encuentran en riesgo de aparición de lesiones denominadas Neoplasias Intraepiteliales del cérvix (NIC).

Existen factores asociados al hospedero (etnia, comportamiento sexual, nutrición, entre otros) y al virus (carga viral, variante molecular, tipos que infectan) que modulan la persistencia viral y aparición de lesiones cervicales (3, 4). Cabe resaltar que la persistencia del VPH-AR en el organismo es un factor de riesgo más no es el único factor para el desarrollo de lesiones. Se ha descrito que del total de infecciones persistentes sólo el 0.05% desarrollan cáncer (5).

Desde el 2006 se encuentran en el mercado dos vacunas recombinantes dirigidas a proteger las infecciones por VPH: Gardasil (Merck) y Cervarix (GlaxoSmithKline), que han mostrado resultados satisfactorios y prometedores. Estas vacunas se construyeron basadas en la integración de la partículas similares a virus (VLPs, del inglés virus-like particles) de diferentes tipos de VPH. La primera es una vacuna

tetravalente diseñada a partir de VLP-L1 de los tipos 6, 11 (los cuales causan del 75-90% de verrugas genitales externas), 16 y 18 (quienes causan el 70% de cáncer cervical) y la segunda es bivalente compuesta de los tipos 16 y 18. Ambas consisten en la producción de las VLPs de cada tipo por separado y durante la formulación final los tipos de VPH incluidos se mezclan; las dos vacunas integran en su componente principal VLPs, pero cada una difiere en aspectos de formulación (6).

A nivel mundial uno de los principales intereses, ya que las vacunaciones se han venido realizando de manera sistemática en muchas poblaciones de diferentes países, es determinar los efectos secundarios que éstas vacunas podrían estar generando en la población blanco. En general se ha descrito que la vacuna es altamente eficaz y segura (7-9), sin embargo existen algunos estudios en los cuales se han descrito eventos clínicos de importancia luego de la vacunación con ambas formulaciones.

Para comenzar con los datos de efectos que no representan gravedad, la mayoría de reportes generan información sobre el dolor e hinchazón en el lugar de la inyección (10). En algunas poblaciones como la de Japón se optó por suspender la vacunación de rutina debido a la generación de Síndrome de dolor regional complejo en las niñas vacunadas (11).

Adicionalmente otro de los factores que se generan como efectos secundarios es la hipersensibilidad a componentes de la vacuna (12, 13). El polisorbato 80, un componente de la vacuna tetravalente (Gardasil) fue encontrado como el agente causal de una fuerte reacción alérgica a una niña de 17 años a la cual se le había suministrado la 3ª dosis de la vacuna (14).

Según la información obtenida por la entidad encargada de reportar los eventos adversos originados por vacunas (VAERS) en los Estados Unidos, durante los años 2006 al 2008, se recibieron 12.424 reportes, donde 6.2% fueron considerados graves (15). Con estos reportes se construyó un documento en el cual se identificaron 69 reportes de Síndrome de Guillain-Barre (GBS) luego de la vacunación con Gardasil, donde el inicio de los síntomas ocurrió 6 semanas después de la vacunación en la mayoría de las pacientes, generando una alerta de atención especial en poblaciones donde se hacen vacunaciones de rutina. Adicionalmente se encontraron casos de incapacidad luego de la vacunación con Gardasil, mayores a aquellos reportados luego de la vacunación contra otros agentes (meningococo e influenza) (16).

Por lo anterior es necesario revisar toda la información que se presenta en poblaciones en donde se hacen vacunaciones contra VPH rutinarias, prestar atención a los efectos adversos y generar información científica de calidad para crear un criterio sobre este tema tan controversial. Cabe resaltar que participar de los programas de promoción y prevención es la herramienta número uno para

contrarrestar el gran número de muertes por Cáncer Cervical en nuestro país. La detección temprana y el tratamiento oportuno del VPH en lesiones precancerosas pueden prevenir la progresión a cáncer. Los métodos principales de diagnóstico han sido la citología (Papanicolaou) y el estudio histológico, en los cuales se buscan cambios en las células de la zona de transformación del cérvix. Cerca del 80 % de los casos de cáncer cervical puede ser prevenida si se realiza la detección temprana.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86. Epub 2014/09/16.
2. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180(5):1415-23. Epub 1999/10/09.
3. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus in cervical cancer. *Curr Oncol Rep* 2002;4(2):175-83. Epub 2002/02/02.
4. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002;360(9328):228-9. Epub 2002/07/23.
5. Bosch FX, Tsu V, Vorsters A, Van Damme P, Kane MA. Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field towards prevention of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F1-11. Epub 2012/12/05.
6. Schiller JT, Castellsague X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine* 2008;26 Suppl 10:K53-61. Epub 2008/10/14.
7. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55. Epub 2006/04/25.
8. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-27. Epub 2007/05/15.
9. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007;40(6):564-71. Epub 2007/05/29.
10. Goncalves AK, Cobucci RN, Rodrigues HM, de Melo AG, Giraldo PC. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Braz J Infect Dis* 2014;18(6):651-9. Epub 2014/05/02.
11. Gilmour S, Kanda M, Kusumi E, Tanimoto T, Kami M, Shibuya K. HPV vaccination programme in Japan. *Lancet* 2013;382(9894):768. Epub 2013/09/03.
12. Kang LW, Crawford N, Tang ML, Buttery J, Royle J, Gold M, et al. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a2642. Epub 2008/12/04.
13. Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ* 2008;179(6):525-33. Epub 2008/09/03.
14. Badiu I, Geuna M, Heffler E, Rolla G. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ Case Rep* 2012;2012. Epub 2012/05/19.
15. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302(7):750-7. Epub 2009/08/20.

16. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, et al. Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine* 2011;29(5):886-9. Epub 2010/09/28.

Situación de las arbovirosis Dengue, Chikungunya y Zika en Colombia

Marcela María Mercado Reyes

Bacterióloga. Master en Epidemiología Clínica. Dirección de Investigación Instituto Nacional de Salud - Colombia. Bogotá.

El dengue, el Chikungunya y el Zika son síndromes febriles transmitidos por la picadura de mosquitos del género *Aedes* (*Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*) los cuales están ampliamente distribuidos en el territorio nacional. La fiebre del dengue es una enfermedad sistémica y dinámica que tiene una evolución con diferentes manifestaciones clínicas que clasifican la enfermedad en dengue sin signos de alarma DSS, dengue con signos de alarma DSA y dengue grave DG. Esta enfermedad es producida por flavivirus de los cuales se reconocen cuatro serotipos DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4, todos con evidencia de circulación en Colombia y en el 60% del país con circulación simultánea de todos los serotipos predominando DEN1 y DEN2. La incidencia de dengue en los últimos cinco años oscila entre 221.9 casos por 100.000 habitantes en 2012 y 469 casos por 100.000 habitantes en 2013 con una letalidad de las más altas de la región.

La fiebre del Chikungunya es una enfermedad emergente producida por un alfavirus de la familia *Togaviridae*, el virus del Chikungunya. Esta enfermedad es caracterizada por fiebre mayor a 38,9°C, rash maculo-papular, artralgia incapacitante, mialgias y dolor de cabeza entre otros, con un periodo de incubación de 3 a 7 días. La presencia de casos autóctonos en el territorio colombiano fue reportada por primera vez en la semana epidemiológica 36 del año 2104. A partir de este momento y hasta la declaración del fin de la epidemia se notificó al sistema de vigilancia un promedio de 12.300 casos por semana, llegando a 16.000 casos en el pico de la enfermedad. Al inicio de la epidemia la infección por el virus fue considerada de baja severidad sin embargo se presentaron un gran número de casos atípicos con complicaciones clínicas severas que produjeron la muerte principalmente en personas en grupos de riesgo.

La enfermedad del Zika es producida por un alfavirus de la familia *Flaviviridae*, fue aislado por primera vez en 1947 y reportado causante de brotes en 2007 en la Isla Yap con 49 casos confirmados, en 2013 y 2014 en las islas del Pacífico reportando hasta 28.000 casos en la Polinesia Francesa. En Colombia se describen los primeros casos en octubre de 2015 notificando al sistema nacional de vigilancia un pico máximo de 6.300 casos en la primera semana de febrero de 2016. En cuanto a las complicaciones, el 66% de las notificaciones corresponden a Síndrome de

Guillain Barré y en casos de síndrome congénito la microcefalia ha sido confirmada en 42 casos hasta la semana epidemiológica 39 de 2016.

Pese al comportamiento epidemiológico del Chikungunya y el Zika en los últimos dos años ya se consideran enfermedades endémicas en el territorio Colombiano y deben ser reconocidas como tales en la población en riesgo.

El diagnóstico genético en defectos congénitos: Zika

Antonio José Bermúdez Fernández*, Cecilia Crane**, Liz Carolina Pardo***

*MD, MSc, FETP. **Biol, MSc. ***Biol, MSc.

Instituto Nacional de Salud. Grupo de Genética Crónicas. SRNL. DRSP. Bogotá.

El virus del Zika se ha dispersado en las Américas, desde su identificación inicial en Brasil en 2015. Aunque la enfermedad producida por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*, generalmente no es letal, con manifestaciones de conjuntivitis, dolores articulares y rash en los adultos, puede ser grave cuando se complica con manifestaciones de síndrome de Guillan Barré, incluso puede ser mortal. Sin embargo la principal complicación es cuando se presenta en mujeres embarazadas, toda vez que la infección prenatal se ha vinculado con embarazos malogrados y con problemas de nacimiento, principalmente microcefalia y otros problemas graves por malformación del cerebro.

Se ha evaluado la Información disponible a nivel mundial, de casos reportados de microcefalia y otras anomalías congénitas, en productos de madres con exposición al virus Zika, usando los criterios propuestos para documentar moléculas o agentes con potencial teratógeno. Se define que un agente es teratógeno si su administración a la madre embarazada causa anomalías estructurales o funcionales en forma directa o indirecta al feto o al niño después de nacer, aunque no se observen sino hasta una etapa avanzada de la edad adulta. Por lo tanto, la toxicidad fetal puede ocurrir en cualquier etapa del embarazo, no sólo en el primer trimestre. Sin embargo establecer la relación de asociación es diferente a establecer la relación de causalidad y en muchos casos de problemas congénitos que se asocian a alguna molécula o agente, la confirmación de causalidad ha sido posible, tal es el caso de algunos plaguicidas cuyo potencial teratógeno sigue siendo a la fecha motivo de controversia.

Con el fin de establecer la relación de causalidad entre una anomalía específica y un agente teratógeno, se requiere el cumplimiento de los criterios definidos en el catálogo de agentes teratógenos, aceptados en el ámbito internacional como los criterios de Sheppard (1):

1. Se ha probado la exposición del agente en uno o más de los periodos críticos del embarazo.

2. Se han documentado al menos dos o más estudios epidemiológicos, con demostración de un riesgo relativo mayor a seis, de tener un bebé con anomalía congénita habiendo tenido la exposición al agente con potencial teratógeno.
3. Tener la descripción cuidadosa de casos clínicos; defectos específicos o síndrome.
4. Exposición ambiental rara que está asociada con un defecto raro.
5. Se ha demostrado la teratogenicidad en animales de experimentación.
6. La asociación debe tener sentido biológico. Ser plausible el problema y coherente en el tiempo.
7. Prueba en un estudio experimental de la actuación del agente en su estado natural.

Fue así que en Abril de 2016, haciendo referencia a la sospecha de que hubiera relación entre el virus Zika y la malformación congénita microcefalia, los científicos del Centro de Control de Enfermedades en Estados Unidos, CDC, concluyeron que no hay ninguna duda de que el Zika produce microcefalia y daño al cerebro en los recién nacidos (2).

Los criterios más relevantes que demostraron, fueron, en primer lugar que la microcefalia ocurre cuando la exposición se ha dado en los primeros dos trimestres del embarazo, cuando el embrión o feto es susceptible; En segundo lugar, el patrón de malformaciones es específico y repetitivo, con microcefalia como principal manifestación y en tercer lugar la exposición de la madre al virus se relaciona con la manifestación de microcefalia, ambas cosas de rara ocurrencia por separado.

Marco Conceptual:

La susceptibilidad al teratógeno, independientemente de cual sea, por ejemplo un agroquímico o un virus, depende de la edad gestacional, por la relación molecular entre el teratógeno y las vías metabólicas embrionarias o fetales activas. Por lo tanto el tipo de daño o magnitud del efecto teratógeno es variable, con manifestaciones graves desde la muerte embrionaria o fetal o manifestaciones más simples como trastornos del comportamiento. El daño causado por el virus zika, que se ha hecho visible hasta el momento, es la pérdida del embrión en el primer trimestre o la malformación grave del Cerebro manifestada por microcefalia, no viable. Pero en general la escala de efectos teratógenos es amplia:

1. Anomalías cromosómicas
2. Deficiencia de implantación del producto de la concepción
3. Absorción o aborto del embrión recién formado
4. Malformaciones estructurales
5. Retraso del crecimiento intrauterino
6. Muerte fetal
7. Disfunción neonatal, por ejemplo, sordera
8. Anomalías del comportamiento
9. Retraso mental

La coherencia en temporalidad es un factor crítico en la toma de decisión de la plausibilidad biológica, con base en la cronología del desarrollo embrionario y fetal, factor clave para considerar en la definición de causalidad. Un ejemplo para mostrar esta situación, es cuando se presenta un defecto de cierre de tubo neural y hay que definir si se asocia o no con la presencia del virus por exposición materna. En el segundo mes de embarazo el mesodermo cordado dará lugar a la notocorda, que induce la formación del tubo neural (DTN) y el establecimiento del eje antero-posterior, progresa hasta la semana ocho cuando el eje se ha cerrado. Por esto, si la infección materna ocurre en la semana 10 por ejemplo, entonces un DTN no sería atribuible al virus. Esta es la razón por la cual la fecha de la exposición materna tiene que ser cuidadosamente documentada para establecer si hay correlación temporal del periodo del embarazo en el cual ocurre la exposición con el tipo de anomalía.

Exámenes para detectar teratogénesis:

Para definir el tipo de anomalía es necesario realizar los exámenes pertinentes y documentarlos apropiadamente, con el fin de corroborar si el problema congénito corresponde a la consecuencia de un teratógeno o tiene otra etiología. De hecho la presencia concomitante de la exposición materna al virus zika, con una anomalía, sea microcefalia u otra anomalía, no es explicación suficiente y puede ser que un caso sea negativo para el virus y tenga un problema cromosómico, situación que no deja duda, pero puede ocurrir que la serología sea positiva para el virus y también esté presente una cromosomopatía que pueda explicar la microcefalia, entonces en ese caso hay duda suficiente de que ésta pueda ser causada por el virus.

Esto lleva a que es necesario realizar unos exámenes mínimos en todo recién nacido hijo de madre expuesta al virus, con el fin de tener documentada una valoración integral, que además de solucionar la necesidad clínica del diagnóstico etiológico, sirva para descartar o confirmar la capacidad teratógena del virus.

Los exámenes recomendados para los casos en que se sospeche la presencia de un teratógeno en el periodo embrionario, son la ecografía y cariotipo en vellosidad corial. en el periodo fetal son la ecografía, tomografía, resonancia magnética nuclear y cariotipo en líquido amniótico y si el teratógeno se sospecha en el periodo neonatal entonces se recomienda la radiografía de cráneo, radiografía de huesos largos, radiografía de columna, cariotipo en sangre con heparina, TAC cerebral, RMN de cerebro y columna, y para valorar el fenotipo se recomienda la foto clínica, anterior, posterior, lateral, micro array cromosomal y CGH o hibridación genómica comparada, según el criterio médico.

Para los casos de natimorto, además de la autopsia clínica se recomienda radiografía de cráneo, huesos largos y columna y muy necesario realizar el cariotipo en sangre con heparina, en muestra obtenida por punción cardíaca o en tejido renal

en muestra transportada en suero fisiológico o solución salina y complementar con TAC cerebral, RMN cerebro y columna, foto clínica, micro array cromosomal y CGH según indicación médica.

Muestras para cariotipo:

Se toma muestra para citogenética en cinco casos:

1. Madre gestante con ecografía positiva para anomalía en el embrión o feto (LA)
2. Recién nacido con alguna anomalía congénita del Sistema Nervioso (SP)
3. Recién nacido con cualquier anomalía si la madre tuvo infección por el virus Zika
4. Nacido muerto de madre con antecedente de infección por el virus Zika o sin el antecedente pero con habitación en zona endémica durante el embarazo
5. Menor de un año con alteración en el desarrollo físico o mental, que sea hijo de madre con antecedente de infección por Zika en el embarazo

Resultados

Con relación a la situación de la vigilancia de la microcefalia y el síndrome congénito por virus Zika, en Colombia a semana epidemiológica 29, de 2016, por SIVIGILA se han confirmado 7% de casos, se han descartado 29% y el 65% está en estudio. Las principales causas de descarte de casos son: 1. la negatividad en la prueba molecular para Zika, 2. resultados positivos para Toxoplasma, Citomegalovirus, Rubeola y 3. También la presencia de síndromes genéticos como la Microcefalia de microcefalia primaria hereditaria, MCPH, o las causas cromosómicas. Sobre 378 casos de citogenética, la distribución por sexo fue 150(40%) masculino y 170(45%) femenino, no especificado 58(15%), en cuanto a la condición al nacer, natimortos 5(1.32%), nativos 373(98.6%). Hubo seis casos (8.7%) con cariotipo anormal: 46,XX,del(22)(q13).; 47,XY,+13.; 47,XX,+21.; 47,XXX.; 46,XX,der(19)(q13).; 48,XX,+mar,+mar.; y otro captado por vigilancia 46,XX,del(18)(q11.2). En todos los casos la microcefalia se explica por el hallazgo citogenético.

Conclusiones:

Lo primero es que la citogenética provee diagnóstico diferencial de la microcefalia y por esto es necesario el consejo genético para madres expuestas al virus Zika, aunque el niño no tenga anomalías al nacer. Hay alta incidencia de microcefalias por otras causas asociadas al STORCH y causas genéticas, aunque muchos casos se quedan sin explicación. Se requiere estudio interdisciplinario integral de cada caso para tener diagnósticos finales.

Referencias

1. Schardein JL. Principles of teratogenesis applicable to drug and chemical exposure. En: Chemically induced birth defects. 3rd ed. Nueva York: Marcel Dekker, 2000:1-65
2. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMSr1604338.

Utilización de modernos análisis integrativos proteo-genómicas para implementar eficientes estrategias de prevención y diagnóstico contra cáncer de cuello uterino “Ejemplo del papel modulador de Galactina 7 en el microambiente tumoral y los tumores inducidos por Virus del Papiloma Humano”.

Bladimiro Rincón Orozco

Bacteriólogo, MSc en Ciencias Biomédicas, PhD en Ciencias Naturales. Profesor asociado Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga.

El cáncer de cuello uterino, a pesar de ser prevenible, representa una importante problemática de salud pública en Colombia, ya que corresponde a la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. Su desarrollo está estrechamente relacionado con la infección crónica por el Virus del Papiloma Humano (VPH), agente que se transmite por contacto sexual. La enfermedad afecta principalmente a mujeres de estrato socioeconómico bajo, donde la detección de esta enfermedad maligna se hace en etapas avanzadas con una mortalidad cercana al 50%, debido principalmente a la dificultad que tienen estas mujeres para acceder a servicios sanitarios y el bajo nivel de educación.

Recientemente, la utilización de modernas tecnologías genómicas y proteómicas ha brindado valiosa información para identificar grupos de genes y/o proteínas expresados específicamente “denominadas rubricas” en los diferentes estadios de la enfermedad que permiten más eficientemente clasificar los diferentes grados de severidad de la enfermedad en los pacientes y a su vez poder establecer un mejor tratamiento y predicción de la respuesta clínica en los individuos afectados por esta enfermedad.

Un ejemplo de la utilidad de estas tecnologías es la identificación de la glicoproteína galactina 7 (Gal-7), la cual, se analizó la expresión y función moduladora en la apoptosis y la red del microambiente tumoral en individuos afectados con cáncer de cuello uterino. En nuestros análisis se observa un mejor pronóstico en los pacientes que expresan Gal-7 ($p = 0.005$). Por otra parte, los análisis *in silico* y por secuenciación después de tratamiento con bisulfito mostraron que la regulación de este gen es por hiper-metilación del promotor y el primer exón del mismo. Cuando se re-expresa Gal-7 en células tumorales de cáncer de cuello uterino estas muestran un aumento en la susceptibilidad a apoptosis ($p < 0.05$) y una disminución en la tumorigenicidad en el modelo preclínico ($p < 0.001$). Los estudios proteo-genómicos también mostraron una modulación de varios módulos de genes y factores de transcripción del tumor y su microambiente ($FDR < 0.05\%$). La mayoría de estos genes y módulos fueron asociados con funciones regulatorias de la morfogénesis de tejidos, metabolismo, transporte, actividad de quimoquinas y respuesta inmune.

Este tipo de estudios establecen bases fundamentales para el desarrollo de nuevos protocolos diagnósticos para el manejo integral de cáncer de cuello uterino y podrían aplicarse en combinación con modernas técnicas de serológica, biología molecular y bioquímica que, realizadas en conjunto, permiten no solamente la identificación de mujeres en riesgo a desarrollar cáncer de cuello uterino, sino también un diagnóstico y manejo terapéutico oportuno y eficiente de estos casos. Permitiendo así hacer una atención integral preventiva contra cáncer de cuello uterino viable económicamente y efectiva en la población vulnerable colombiana.

Terapia génica y enfermedades hematopoyéticas

Olga R. Villamizar Beltrán

Bacterióloga. Especialista en Bioquímica Clínica. PhD. Bogotá.

Desordenes hematopoyéticos, como las hemoglobinopatías, son condiciones hereditarias provenientes de mutaciones que causan malformaciones en la estructura de la hemoglobina y deficiencia en la función de esta proteína. Las terapias convencionales como la transfusión sanguínea o el trasplante de médula ósea ayudan a los pacientes a disminuir sus síntomas, pero tienen efectos secundarios a largo plazo que limitan el resultado de estas terapias. En la actualidad, una alternativa terapéutica para la cura de estas enfermedades es la terapia génica la cual usa vectores virales para introducir genes en las células de los pacientes con el fin de corregir esos defectos hereditarios.

La terapia génica fue considerada para tratar desordenes relacionados con la producción de la hemoglobina como la enfermedad de células falciformes y la beta β -talasemia, debido a la alta prevalencia de estas enfermedades. Desde un comienzo, los retrovirus fueron el primer vector usado por presentar como característica una prolongada expresión de su genoma. La introducción del gen de la β -globina dentro de células madre hematopoyéticas (CMH) usando retrovirus mostró por primera vez la corrección de este gen usando sitios de recombinación específica. Posteriormente, ensayos clínicos muestran evidencia sobre la genotoxicidad de la integración retroviral en genes involucrados en la progresión del ciclo celular mostrando problemas de rechazo y expansión celular generando predominio de ese tipo de células malignas transformadas.

La siguiente generación de vectores del gen de la globina comienza con el uso de lentivirus llevando genes de γ -globina con la idea de reactivar la expresión de hemoglobina fetal para compensar el déficit en la producción de hemoglobina de adulto. El primer vector lentiviral fue diseñado sin secuencia promotora ni enhancer (potenciador) para reducir la auto-activación y la activación de proto-oncogenes una vez el material genético sea insertado en la célula. La ventaja de estos vectores fue la inserción de secuencias de genes de la β y γ globina cuya expresión era

controlada por un promotor independiente, siendo el promotor de la β -globina el más usado.

Estudios recientes han mostrado excelentes resultados usando este tipo de vectores en CMH alcanzando niveles terapéuticos de la expresión de estos genes. Elementos adicionales como ARN de horquilla corta que actúa como silenciador de un factor de transcripción llamado BCL11A también han sido incluidos como parte de estos vectores. Este factor de transcripción, BCL11A, es el principal regulador de la represión de la expresión del gene de la γ -globina, es por esto que bloquear BCL11A ha servido para incrementar la expresión de la hemoglobina fetal en progenitores eritroides derivados de pacientes con β -talasemia posterior a la introducción del vector lentiviral.

La terapia génica avanza a pasos agigantados y pequeños ensayos clínicos usando vectores lentivirales han sido probados en pacientes con β -talasemia y enfermedad de células falciformes. CMH de pacientes que han sido tratadas con estos vectores han mostrado altos niveles de hemoglobina fetal y un año después de aplicar esta terapia los pacientes no requieren más transfusiones sanguíneas. Los esfuerzos por corregir estos genes defectuosos usando estos vectores han mostrado un gran potencial en el tratamiento de estas enfermedades. En el futuro, el incremento en el conocimiento de la construcción de vectores virales puede generar un avance significativo en la modificación genética de muchos genes y proporcionar una terapia génica para otros desordenes hematopoyéticos.

SIMPOSIO BANCO DE SANGRE

Fenotipo extendido y genotipo. Utilidad en el Banco de Sangre y Servicio de Transfusión

Paula Andrea Gaviria García

Bacterióloga, MSc. Referente Laboratorio de Inmunohematología Hemocentro Distrital, Secretaria Distrital de Salud. Docente Diplomado en Medicina Transfusional e Inmunohematología PUJ. Bogotá.

La transfusión de glóbulos rojos (GR) es soporte en el tratamiento de diferentes patologías, sin embargo cada transfusión introduce gran cantidad de aloantígenos que pueden producir respuesta inmunológica en el receptor culminando en la producción de aloanticuerpos (Alo-Ac), fenómeno denominado aloinmunización, la cual está asociada a reacciones hemolíticas transfusionales (RHT) agudas o tardías, complicaciones en el embarazo como la enfermedad hemolítica del feto y

el recién nacido (EHFRN) además de problemas logísticos relacionados con el tiempo y costo de los estudios de compatibilidad eritrocitaria (1,2).

Se han postulado varios factores que podrían estar asociados con aloinmunización, *factores genéticos* (3,4) e *inmunológicos* (1,2), inherentes del receptor que determinarán su capacidad de responder o no frente al estímulo antigénico de la transfusión. Factores relacionados con los *hemocomponentes* (1) debido al efecto inmunomodulador de citoquinas pro inflamatorias, la presencia de leucocitos viables además de “*señales de peligro*” derivadas de lesiones de almacenamiento de los GR como es el caso de la liberación de vesículas de la membrana celular, además se ha estudiado la relación existente entre número de transfusiones y cantidad de unidades transfundidas (5,6), sin embargo no se han establecido marcadores que permitan predecir el riesgo de desarrollar Alo-Ac (3,4) y no existe suficiente evidencia de los mecanismos por los cuales los factores antes mencionados contribuyen con el fenómeno.

Es por ello que las estrategias actuales para mitigar la aloinmunización se han enfocado en la transfusión de GR fenotipo compatible, cuyo objetivo es disminuir la disparidad fenotipo donante- receptor, causa principal de aloinmunización. Esta disparidad puede evidenciarse en las diferencias existentes en las frecuencias de Ag eritrocitarios de importancia clínica entre poblaciones (1-3).

A continuación se hace referencia a algún Ag eritrocitario y sus frecuencias en distintas poblaciones:

C+	68% población caucásica, 27% población afrodescendiente, 93% población asiática
Fya+	66 % población caucásica, 10 % población afrodescendiente, 99 % población asiática, 97% población tailandesa
Fyb+	83 % población caucásica, 23 % población afrodescendiente (1,3), 9,2 % población china, 31% población tailandesa, 18,5% población asiática
Di ^a +	2% población caucásica, 4.31% individuos del sur de Brasil, 9.92% Mongoles

Fuente: Yazdanbaksh K, Blood. 120(3): 528-537; Characteristics of Blood group antibodies. BioRad immunohematology.

Ahora, es importante considerar ¿En qué tipo de pacientes está indicada la transfusión de GR fenotipo compatible? Ya que la prevalencia de aloinmunización en la población general de pacientes es de 1 a 1,5% (3,5), los pacientes candidatos de estos protocolos son pacientes diagnosticados con patologías dependientes de transfusión y pacientes aloinmunizados (3). En contraste con la prevalencia de aloinmunización en la población general de pacientes la prevalencia en pacientes dependientes de transfusión puede oscilar entre un 10 hasta un 50% (pacientes con anemia de células falciformes 19 al 50% (7,8), pacientes oncohematológicos 15% (9), pacientes con falla renal crónica 13.1%, de acuerdo a esto Muñiz E (2013) (3),

plantea 2 grupos de pacientes que se beneficiarían de la transfusión de GR fenotipo compatible:

- Pacientes candidatos a transfusión profiláctica de GR fenotipo compatible: En este grupo de pacientes la transfusión de GR fenotipo compatible tiene como objetivo reducir el riesgo de aloinmunización, por lo tanto es empleada en pacientes sin antecedentes de Alo-Ac pero diagnosticados con patologías dependientes de transfusión, como lo son pacientes con hemoglobinopatías estructurales, insuficiencia renal crónica, oncohematológicos, entre otros. Este grupo incluye también mujeres con perspectiva obstétrica debido a la asociación de algunos Ag eritrocitarios con EHFR.
- Pacientes Aloinmunizados: En este grupo se encuentran pacientes dependientes de transfusión a los cuales se les han identificando Alo-Ac de importancia clínica. La transfusión de GR fenotipo compatible en esta población tiene como objetivo reducir RHT y disminuir el riesgo de formación de nuevos Alo-Ac.

Para determinar el grado de extensión del fenotipo para transfusión se han establecido diferentes niveles de compatibilidad que tienen en cuenta la inmunogenicidad de los Ags y su asociación con RHT y EHFR (3,10):

- 1) Compatibilidad eritrocitaria básica: ABO RhD
- 2) **Nivel Profiláctico:** ABO RhD + C,e,E,e, K
- 3) **Nivel para pacientes aloinmunizados=** ABO RhD+ C,e,E,e,K + Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, S, s
- 4) Nivel 4: si existe disponibilidad de GR fenotipo eritrocitario extendido podría optar por incluir los Ag Lu^a, Lu^b, M,N, Do^a, Do^b

¿En qué momento realizar el fenotipo eritrocitario extendido? Para la implementación de estos protocolos la evaluación del fenotipo eritrocitario debe realizarse desde el diagnóstico de patología o antes de iniciar la terapia transfusional, ya que después de la transfusión hay factores que podrían interferir con la interpretación del fenotipo, entre ellos la presencia de población de GR transfundidos (vida media de 50 a 60 días), además las técnicas serológicas convencionales presentan limitaciones en la tipificación de pacientes con Auto-Ac y/o con Coombs directo positivo (falsos positivos), Ag con expresiones débiles o parciales pueden generar resultados falsos positivos y falsos negativos, además del limitado registro de fenotipos excepcionales. Para reducir estas limitaciones el conocimiento de los mecanismos moleculares responsables de la expresión de Ag eritrocitarios ha permitido emplear técnicas para conocer el genotipo y realizar predicción del fenotipo eritrocitario (11-14). A continuación se describe la utilidad de la genotipificación en distintos contextos:

Servicio de transfusión:

Genotipificación de pacientes

Pacientes recientemente transfundidos, con Auto-Ac y/o Coombs directo positivo, genotipificación RhD para predecir la necesidad de inmunoprofilaxis (Rhlg) o el suministro de productos RhD negativos (Clasificación de fenotipo RhD débiles y de acuerdo a esto predecir el riesgo de aloinmunización).

Pruebas Prenatales (15,16)

Determinación del grupo sanguíneo fetal, determinación de la cantidad de sangre fetal en circulación materna. Genotipificación RhD para predecir riesgo de aloinmunización y necesidad de Rhlg.

Bancos de Sangre

Provisión de productos genotipados

Productos para pacientes politransfundidos y/o aloinmunizados.

Detección de alteraciones de la expresión de Ag RhD en donantes (fenotipos parciales y débiles).

Laboratorios de Referencia

Elaboración Reactivos celulares para detección de anticuerpos.

Resolución de discrepancias que no pueden realizarse por técnicas serológicas. Genotipificación con el fin de predecir la presencia o ausencia de Ags para los cuales no hay antisueros disponibles.

Apoyados en el genotipo- fenotipo determinar si un anticuerpo es Auto-Ac o Alo-Ac o resolver mezclas complejas de Ac.

Construcción de bases de datos de donantes con genotipos - fenotipos raros o criopreservación de estos componentes.

De este modo podemos concluir que la transfusión de GR fenotipo compatible está indicada en pacientes diagnosticados con patologías dependientes de transfusión, específicamente GR, o en pacientes con antecedentes de aloinmunización. Los Ags tenidos en cuenta para la compatibilización son aquellos que tienen asociación con RHT y EHFR. La genotipificación permite solventar algunas limitaciones de las técnicas serológicas convencionales ya que facilita el suministro de sangre con mayor cantidad de antígenos comunes para reducir el riesgo de aloinmunización o RHT en poblaciones específicas pacientes además contribuir a la identificación y caracterización de fenotipos débiles y parciales que pueden requerir consideraciones especiales en el contexto de la tipificación sanguínea y las pruebas pretransfusionales.

Referencias

1. Hendrickson JE, Tormey CA, Shaz BH. (2014). Red blood cell alloimmunization mitigation strategies. *Transfusión medicine reviews*. 28: 137-144.
2. Yazdanbaksh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. (2012) Red blood cell alloimmunization in sickle

- cell disease: pathophysiology, risk factors and transfusion management. *Blood*. 120(3): 528-537.
3. Muñiz E. (2013) Indicaciones actuales para la transfusión de hematíes de fenotipo compatible. *Revista medicina transfusional al día*. 11:36-41.
 4. Higgins JM, Sloan ST. (2008) Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. *Blood*. 112: 2546-2553.
 5. Zalpuri S, Zaginga, Le Cessie S, Elshuis J, Schonewille H, Van de Bom J.G. (2012) Red Blood Cell alloimmunization and number of red blood cell transfusion. *Vox Sanguinis*. 102: 144-149.
 6. Zalpuri S, Middelburg RA, Schonewille H, De Vooght K, Le Cessie S, Van der Bom J, Zwaginga JJ. 2014. Intensive red blood cell transfusions and risk of alloimmunization. *Transfusion*. 54: 278-284.
 7. O'Suoji C, Liem RI, Mack AK, Kingsberry P, Ramsey G, Thompson AA (2013) Alloimmunization in sickle cell anemia in the era of extended red cell typing. *Pediatr Blood Cancer*, 60(9): 1487-1491.
 8. Wilkinson K, Harris S, Gaur P, Haile A, Armour R, Teramura G, Delaney M. (2012) Molecular blood typing augments serologic testing and allows for enhanced matching of red blood cells for transfusion in patients with sickle cell disease. *Transfusion*, 52(2): 381-388.
 9. Sanz C, Nomdedeu M, Belkaid M, Martinez I, Nomdedeu B, Pereira A. (2013) Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. *Transfusion* 53(4):710-715.
 10. Klapper E, Zhang Y, Figueroa P, Ness P, Stubbs J, Abumuhor I, Bailey J. (2010) Toward extended phenotype matching: a new operational paradigm for the transfusion service. *Transfusion*. 50(3): 536-546.
 11. Hillyer CD, Shaz BH, Winkler AM, Reid M. (2008). Integrating Molecular Technologies For Red Blood Cell Typing And Compatibility Testing Into Blood Center And Transfusion Services. *Transfusion Medicine Reviews*, 22(2): 117-132.
 12. Westhoff C, Sloan S (2008). Molecular Genotyping In Transfusion Medicine. *Clinical Chemistry* 54(12): 1948-1950.
 13. Anstee DJ. (2009). Red cell genotyping and the future of pretansfusion testing. *Blood* 114(2): 248-256.
 14. Manfroi S, Pagliaro P. (2014). Patients and donors blood group genotyping for an efficient blood therapy. *Blood Transfusion* 12(1): 305-307.
 15. Lo YM. (2012). Fetal nucleic acids in maternal blood: the promises. *Clin Chem Lab Med* 50(6):995-998.
 16. Benachi A, Delahaye S, Leticee N, Jouannic JM, Ville Y, Costa JM. (2012) Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of rhesus-D negative patients: results of a French pilot study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 162(1): 28-32.

Manejo de componentes sanguíneos

Andrea Magally Herrera Hernández

Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Especialista en Hematología y Banco de Sangre.
Coordinación red nacional bancos de sangre y servicios de transfusión Instituto Nacional de Salud.
Bogotá.

El control de calidad en el manejo de los componentes sanguíneos como parte del aseguramiento de la calidad de la transfusión, corresponde a las actividades constantes realizadas con el fin de asegurar que dichos componentes cumplen con los requisitos necesarios tanto para generar el efecto terapéutico esperado, como

para disminuir el riesgo de reacciones adversas a la transfusión. El proceso analítico de control de calidad de componentes es responsabilidad del banco de sangre y debe ser llevado a cabo con el objetivo de evitar la liberación de productos que no cumplan con los requisitos mencionados anteriormente y detectar las causas que los originan para establecer los planes de mejora a que haya lugar. Sin embargo es necesario que los servicios de transfusión conozcan los aspectos generales de este procedimiento, buscando adquirir la capacidad de evaluar los resultados obtenidos en este sentido por los bancos de sangre, como insumo para la evaluación de proveedores y tener la base para las actividades que a este nivel les aplica, como es el caso de la inspección visual de los productos y las condiciones de almacenamiento y transporte de los mismos. De acuerdo a lo anterior respecto a este procedimiento es importante tener en cuenta:

1. Los componentes sanguíneos deben ser inspeccionados visualmente en todas las fases del proceso incluso antes de la transfusión.
2. El control de calidad debe ser realizado por los bancos de sangre, mensualmente y después de cada mantenimiento preventivo o correctivo de los equipos involucrados en la separación y fraccionamiento de componentes sanguíneos. La evidencia de incumplimiento debe generar la activación de planes de mejora y el aumento de la periodicidad del mismo.
3. Todas las clases de componentes obtenidos por el banco de sangre deben controladas, para esto se debe muestrear una cantidad representativa de cada uno así:
 - a. Mínimo cuatro unidades de cada tipo de componente, cuando el banco de sangre obtiene menos de 400 unidades al mes.
 - b. El 1% de cada tipo de componente producido, cuando el banco de sangre obtiene más de 400 unidades al mes.
4. El proceso de obtención de componentes se considera bajo control cuando para cada tipo de componente más del 75% de las unidades muestreadas cumplen con el 100% de los parámetros evaluados. Para el caso del cultivo microbiológico se debe observar conformidad en el 100% de las unidades evaluadas.
5. Los recuentos y mediciones necesarios para el análisis del control de calidad pueden ser realizadas por los mismos bancos de sangre o por terceros, en cualquiera de los casos deben estar validados y documentados y estar acorde con los lineamientos nacionales vigentes.
6. Los métodos de recuento y evaluación de cada uno de los parámetros ajustarse al tipo de componente, para esto se requiere evaluar la necesidad de realizar diluciones de la muestra y la linealidad de los equipos a utilizar.
7. La evaluación del cumplimiento de los parámetros tiene como base los valores de referencia establecidos para cada componente a nivel nacional:

Tabla No 1. Parámetros y valores de referencia. Fuente: Guía Control de Calidad de Componentes INS.

COMPONENTE	PARAMETRO	VALORES DE REFERENCIA
Glóbulos Rojos Estándar	Volumen	280 +/- 50 mL
	Hematocrito	65 – 80%
	Cultivo microbiológico	Negativo
Glóbulos Rojos sin capa leuco plaquetaria (Buffy Coat) o pobres en leucocitos, en solución aditiva	Volumen	* mL
	Hematocrito	50 – 70 %
	Recuento de leucocitos	< 1.2 x 10 ⁹ /Unidad
	Cultivo microbiológico	Negativo
Glóbulos Rojos Leucorreducidos o filtrados con o sin solución aditiva	Volumen	* mL
	Hematocrito	50 – 70 %
	Recuento de leucocitos	< 1.0 x 10 ⁶ / Unidad
	Cultivo microbiológico	Negativo
Plasma Fresco congelado	Volumen	150 - 300 ml
	Inspección visual	Ausencia de coágulos, lipemia, ictericia o hemólisis.
	Leucocitos	< 0,1 x 10 ⁹ /L
	Plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /L
	Glóbulos rojos	< 6 x 10 ⁹ /L
Crioprecipitado	Volumen	15 – 30 mL
	Concentración de factor VIII	> 80 UI/ Unidad
	Concentración de fibrinógeno	> 150 mg/ Unidad
Concentrado de plaquetas unitario Leucorreducido	Volumen	50 – 70 mL
	Recuento de plaquetas	> 5.5 x 10 ¹⁰ / Unidad
	Ph	6.2 – 7.4
	Recuento de leucocitos post – filtración	< 1.6 x 10 ⁵ / Unidad
	Cultivo microbiológico	Negativo
Concentrado de plaquetas obtenido por aféresis	Recuento de plaquetas	> 3.0 x 10 ¹¹ / Unidad
	Recuento de leucocitos LR	< 1.0 x 10 ⁶ / Unidad
	Ph	6.2 – 7.4
	Cultivo microbiológico	Negativo
Mezcla de unidades de Plaquetas procedentes de Plasma Rico o Capa Leucoplaquetaria (Buffy coat), suspendidas en plasma o solución aditiva	Volumen	50-70mL / 5.5 x 10 ¹⁰
	Recuento de plaquetas	> 3 x 10 ¹¹ / Pool
	Ph	6.2 - 7.4
	Recuento de leucocitos post – filtr.	< 1.6 x 10 ⁵ / Unidad
	Cultivo Microbiológico	Negativo

8. Como parte del control de calidad el banco de sangre y el servicio de transfusión deben asegurar la cadena de conservación de los componentes sanguíneos desde su recolección hasta la transfusión, para esto deben:

- a. Contar con los equipos adecuados para el almacenamiento y transporte de los componentes de acuerdo a sus características (tabla No 2), asegurando su óptimo funcionamiento mediante monitoreo continuo de las magnitudes, verificación del funcionamiento de alarmas, inclusión en programas de calibración, verificación de la calibración, mantenimiento correctivo y preventivo entre otros.

Tabla No 2. Almacenamiento y Caducidad de Componentes Sanguíneos. Fuente: Guía Control de Calidad de Componentes INS.

COMPONENTE	ALMACENAMIENTO	CADUCIDAD
Concentrado de glóbulos rojos	1 °C a 6 °C en CPD o ACD	21 días
	1 °C a 6 °C en CPD-A	35 días
	1 °C a 6 °C en CPD y solución aditiva apropiada	42 días
	Sistema abierto	24 horas 1 a 6 °C
Componentes plasmáticos congelados (Plasma Fresco Congelado y Crioprecipitados)	≤ -25 °C	Almacenamiento hasta 1 año
	-18 a -25 °C	Almacenamiento 3 meses.
	Descongelado y mantenido de 1 °C a 6 °C	Almacenamiento hasta 24 horas.
Concentrado de plaquetas	20-24 °C (almacenamiento en agitación continua suave)	Máximo 5 días
	20-24 °C sin agitación	Máximo 24 h.

- b. Establecer los mecanismos de control de las condiciones de aspecto y temperatura a las cuales salen o ingresan los componentes de las instituciones o los servicios.

Componente	Temperatura de transporte
Componentes Globulares	1-10 °C
Plaquetas	20-24 °C
Componentes congelado	Mantener congelación

Referencias

1. Colombia. Ministerio de Salud. Decreto 1571 de 1993, por el cual se reglamenta parcialmente el título IX de la Ley 9 de 1979, en cuanto a funcionamiento de establecimientos dedicados a la extracción, procesamiento, conservación y transporte de sangre total o de sus hemoderivados, se crean la Red Nacional de Bancos de Sangre y el Consejo Nacional de Bancos de Sangre, y se dictan otras disposiciones sobre la materia (Artículo 38). Diario Oficial No 40.989 (Agosto 12 de 1993).
2. Colombia. Ministerio de Salud Pública. Resolución 00901 de 1996, por la cual se adopta el Manual de Normas Técnicas, Administrativas y de Procedimientos para bancos de sangre. Diario Oficial No 42.837 (Julio 22 de 1996).
3. Instituto Nacional de Salud. Control de Calidad de Componentes Sanguíneos [documento en línea]. Bogotá D.C: Coordinación Red Nacional de Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión; 2011. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Publicacio/Control%20de%20Calidad%20de%20Componentes%20Sangu%C3%ADnos.pdf>.

4. Instituto Nacional de Salud. Leucorreducción de Componentes Sanguíneos [documento en línea]. Bogotá D.C: Coordinación Red Nacional de Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión; 2010. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Publicacio/Manual%20Leucoreduccion.pdf>

La Citometría de Flujo, su aporte como herramienta de control de calidad en los Bancos de Sangre y Servicios Transfusionales

Alba Myriam Campos Arenas

Bacterióloga, Especialista en Hematología y Banco de Sangre; Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá.

El Control de calidad es un punto muy importante que debe estar incluido en todos los procesos del Laboratorio Clínico, Bancos de Sangre y Servicios Transfusionales. De acuerdo a las metas de calidad que internamente se establecen de acuerdo a las políticas de calidad internas de cada institución, se puede avanzar hasta llegar a un nivel de exigencia de acuerdo a los estándares no solo nacionales sino internacionales, volviéndonos más competitivos frente a otros países.

En el campo del Banco de Sangre y Servicio Transfusional la citometría de flujo ha sido una herramienta muy útil para la medición de la efectividad de la leucorreducción en los componentes sanguíneos. La verificación de la cuantificación de leucocitos en los hemocomponentes permite comprobar que efectivamente las metodologías utilizadas en los procesos de leucorreducción son eficientes y por ende el transfundir estos componentes favorece la disminución de la aloinmunización, contribuyendo a la disminución de reacciones transfusionales, por lo cual es necesario contar con una metodología tan sensible como lo es la Citometría de Flujo. Por esto al tener metas de calidad claras y estrictos programas de control de calidad, se pueden entregar hemocomponentes seguros.

Para los Bancos de Sangre y Servicios Transfusionales se debe hacer verificación de la leucorreducción en unidades de glóbulos rojos, plaquetas, aféresis y plasma fresco congelado.

En seguida se describe la aplicación principal en nuestro servicio: La cuantificación de leucorreducción en unidades de glóbulos rojos.

Para poder implementar la verificación de la leucorreducción por citometría de flujo en los Protocolos de calidad en nuestro Servicio Transfusional se realizó un estudio de verificación y validación de esta metodología, este estudio cumplió con las características definidas por la casa matriz.

Adicionalmente este estudio nos permitió estandarizar las fases pre-analítica y analítica (proceso de marcaje y adquisición), debido a que al realizar el proceso de recolección, preparación, marcación y adquisición de las muestras, esta prueba confirmó que los tiempos de procesamiento deben llevarse con la más estricta rigurosidad, pues el no controlar estas variables puede afectar el montaje incurriendo en repeticiones innecesarias y costosas. Adicionalmente se realizó una revisión disciplinada de literatura, permitiendo afianzar aún más la utilidad de esta técnica sobre otras técnicas debido a su alta precisión y sensibilidad.

Se evaluó la calidad del método de leucorreducción utilizado por los Bancos de Sangre y la calidad de los filtros utilizados por el Servicio Transfusional.

La tabla 1 muestra un segmento del control de calidad semanal que se realiza a las unidades entregadas por nuestro Servicio Transfusional, se resaltan las pruebas internas que se realizan cuando no están leucorreducidas (Pre Almacenamiento) y luego de filtrarlas (Post Almacenamiento).

Fecha	Fecha de extracción	Fecha de leucorreducción	Hemocomponente	Grupo sanguíneo	Filtro	Pre-almacenamiento	Post-almacenamiento	Reporte WBC en GRE
06/03/2015	02/03/2015	02/03/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	4 cel/ul
06/03/2015	02/03/2015	02/03/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	1 cel/ul
06/03/2015	02/03/2015	02/03/2015	GRE	O NEGATIVO	N/A	X	N/A	5 cel/ul
06/03/2015	02/03/2015	02/03/2015	GRE	O NEGATIVO	N/A	X	N/A	2 cel/ul
13/03/2015	10/03/2015	10/03/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	1 cel/ul
13/03/2015	11/03/2015	11/03/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	1 cel/ul
13/03/2015	11/03/2015	11/03/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
13/03/2015	12/03/2015	12/03/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
20/03/2015	16/03/2015	16/03/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
20/03/2015	16/03/2015	16/03/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	1 cel/ul
20/03/2015	16/03/2015	16/03/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
20/03/2015	16/03/2015	16/03/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
20/03/2015	16/03/2015	16/03/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	1 cel/ul
20/03/2015	17/03/2015	N/A	GRE	A POSITIVO	N/A	X	N/A	1749 cel/ul
20/03/2015	17/03/2015	20/03/2015	GRE	A POSITIVO	X		X	0 cel/ul
20/03/2015	17/03/2015	N/A	GRE	A POSITIVO	N/A	X	N/A	1226 cel/ul
20/03/2015	17/03/2015	20/03/2015	GRE	A POSITIVO	X		X	0 cel/ul
10/04/2015	09/04/2015	10/04/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
10/04/2015	09/04/2015	10/04/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
10/04/2015	09/04/2015	10/04/2015	GRE	A POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
10/04/2015	09/04/2015	10/04/2015	GRE	A POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
17/04/2015	15/04/2015	15/04/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	2 cel/ul

24/04/2015	21/04/2015	21/04/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	1 cel/ul
24/04/2015	21/04/2015	21/04/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
24/04/2015	21/04/2015	21/04/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
24/04/2015	22/04/2015	21/04/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
24/04/2015	21/04/2015	21/04/2015	GRE	O NEGATIVO	X	N/A	X	1 cel/ul
15/05/2015	13/05/2015	13/05/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	1 cel/ul
15/05/2015	13/05/2015	13/05/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
15/05/2015	13/05/2015	13/05/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
15/05/2015	13/05/2015	13/05/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
15/05/2015	30/04/2015	N/A	GRE	A NEGATIVO	N/A	N/A	X	1218 cel/ul
15/05/2015	30/04/2015	15/05/2015	GRE	A NEGATIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
15/05/2015	11/05/2015	N/A	GRE	A POSITIVO	X	N/A	X	2231 cel/ul
15/05/2015	11/05/2015	15/05/2015	GRE	A POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
19/06/2015	17/06/2015	16/06/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
19/06/2015	17/06/2015	16/06/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	1 cel/ul
19/06/2015	17/06/2015	17/06/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	X	0 cel/ul
19/06/2015	17/06/2015	16/06/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	1 cel/ul
19/06/2015	17/06/2015	16/06/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	2 cel/ul
19/06/2015	17/06/2015	16/06/2015	GRE	A POSITIVO	X	N/A	X	1 cel/ul
19/06/2015	17/06/2015	16/06/2015	GRE	A POSITIVO	X	N/A	X	1 cel/ul
26/06/2015	24/06/2015	24/06/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	2 cel/ul
26/06/2015	24/06/2015	24/06/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	1 cel/ul
26/06/2015	24/06/2015	24/06/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	1 cel/ul
26/06/2015	24/06/2015	24/06/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
03/07/2015	01/07/2015	30/06/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
03/07/2015	01/07/2015	30/06/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
03/07/2015	01/07/2015	30/06/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
03/07/2015	01/07/2015	30/06/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
03/07/2015	30/07/2015	30/06/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
03/07/2015	30/06/2015	30/06/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	1 cel/ul
31/07/2015	26/07/2015	27/07/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
31/07/2015	26/07/2015	27/07/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
31/07/2015	27/07/2015	28/07/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
31/07/2015	27/07/2015	27/07/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	0 cel/ul
31/07/2015	28/07/2015	28/07/2015	GRE	O POSITIVO	N/A	X	N/A	0 cel/ul
31/07/2015	27/07/2015	28/07/2015	GRE	O POSITIVO	X	N/A	X	1 cel/ul

La Citometría de flujo es una metodología automatizada altamente sensible, objetiva y rápida a diferencia de otras metodologías de recuento celulares, por esto es

importante incluir esta herramienta en los Programas de control de calidad de los Bancos de Sangre y Servicios Transfusionales.

Estos estudios de validación abren un campo de acción no solamente en glóbulos rojos sino también en plaquetas, el cual estamos actualmente validando en nuestro servicio, permitiendo cambios significativos desde la etapa de fraccionamiento de hemocomponentes en los Bancos de Sangre hasta disminución en la estancia hospitalaria del paciente a causa de hemocomponentes más seguros.

Experiencia en acreditación estándares AABB para Bancos de Sangre Cruz Roja Colombiana Seccional Valle del Cauca

Sandra Quintero Núñez

Bacterióloga, Especialista en Calidad Total. Magíster en Medicina Transfusional y Terapia Celular.
Cali.

Desde la existencia del hombre la búsqueda y el afán de perfección ha sido una de las constantes a través de la historia, y la calidad una de sus manifestaciones, esto quiere decir que siempre ha existido el concepto intuitivo de la calidad, el hombre a lo largo de su existencia ha controlado la calidad de los productos que consumía, utilizó sus manos como una primera herramienta, más tarde se dio cuenta que los huesos de los animales eran más útiles que sus manos.

La segunda guerra mundial (1939 - 1945) aceleró la calidad, fue donde realmente la calidad evolucionó a pasos agigantados:

- Necesidad de mejorar la calidad de los productos;
- Muchas empresas implementaron programas de certificación de proveedores;
- Profesionales de la garantía de la calidad desarrollaron técnicas de análisis de fallas.

La gestión de calidad, denominada también como sistema de gestión de la calidad, son un conjunto de normas correspondientes a una organización, vinculadas entre sí y a partir de las cuales es que la empresa u organización en cuestión podrá administrar de manera organizada la calidad de la misma. La misión siempre estará enfocada hacia la mejora continua de la calidad.

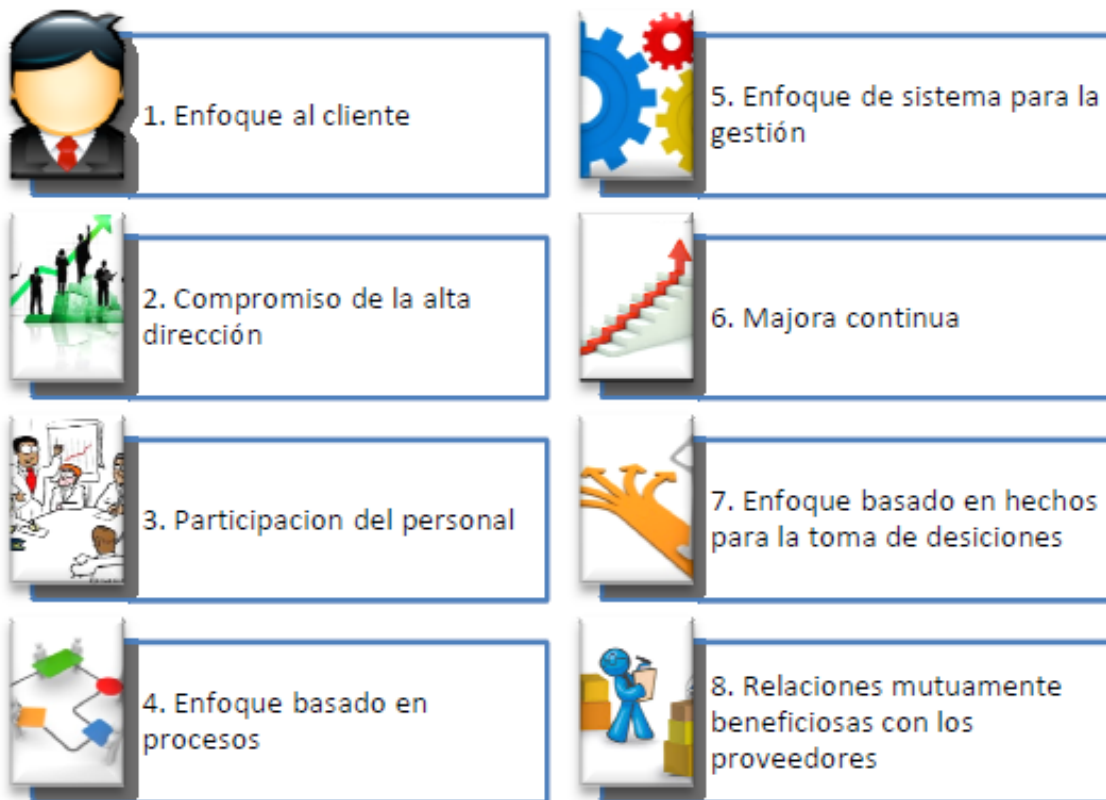
Es así como los bancos de sangre y servicios transfusionales han adoptado esta filosofía de calidad con el fin único de promover la calidad en todos los aspectos de producción, cuidado del paciente y servicio orientados hacia la administración correcta del hemoderivado seguro, en el momento adecuado y al paciente pertinente.

La gestión de la calidad tiene que ver con los procesos interrelacionados en el contexto de la organización y las relaciones con clientes y proveedores. Se refiere

al rol de liderazgo de la administración para crear un compromiso con la calidad a través de toda la organización, considerando a los proveedores y clientes como socios en la calidad, la gestión de recursos humanos y otros recursos y la planificación de la calidad. El enfoque de los sistemas de calidad que se describen en este capítulo abarca todas estas actividades. Asegura la aplicación de los principios de calidad a través de toda la organización y refleja el enfoque cambiante de los esfuerzos de un sistema de calidad desde la detección hasta la prevención.

Principios Básicos de la Calidad Total

No es posible trabajar en Calidad sin unos principios básicos:



1. Enfoque al cliente:

Consecución de la plena satisfacción de las necesidades y expectativas del cliente (interno y externo). “LA CALIDAD LA DETERMINA EL CLIENTE”, cumplimos con las necesidades del cliente incurrimos en equipos, reprocesos y además los gerentes están trabajando bajo presión.

2. Compromiso de la alta dirección

El compromiso de la alta dirección es esencial para la implementación, el aseguramiento y mantenimiento de un sistema de gestión efectivo y eficiente para lograr los beneficios de la organización y de todas las partes interesadas. El éxito

empresarial es definido a través de la satisfacción de los clientes, mediante la participación de los empleados. La dirección no solamente aporta los recursos necesarios para el sistema, es necesario que predique con el ejemplo. El personal de la organización se compromete con sus líderes tanto como éstos demuestran, con el ejemplo, hacia dónde se dirige la organización.

3. Participación y cooperación del personal.

El personal a todos los niveles es la esencia de una organización y su total compromiso posibilita que sus habilidades sean usadas en beneficio de la Organización.

Que implica la participación del personal:

- a) El personal es consciente de la importancia de su trabajo y función de la empresa.
- b) Identificar las competencias y limitaciones del personal en el desempeño de sus tareas.
- c) Aceptar las responsabilidades ante los posibles problemas que puedan surgir y aportar las soluciones oportunas.
- d) Evaluar periódicamente el desempeño del personal de acuerdo a sus objetivos y metas personales.
- e) Adoptar una posición proactiva para aumentar las competencias, conocimientos y expectativas.
- f) Poner en común libremente conocimientos y experiencia.
- g) Permitir la discusión sin tapujos sobre los problemas y temas de interés relacionados con la gestión de la organización.

4. Enfoque basado en procesos.

Este principio sostiene que “un resultado se alcanza más eficientemente cuando las actividades y los recursos se gestionan como un proceso”.

Definición de proceso

Un proceso es “un conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, las cuales transforman elementos de entrada en resultados”. El hecho de considerar las actividades agrupadas entre sí constituyendo procesos, permite a una organización centrar su atención sobre “áreas de resultados” (ya que los procesos deben obtener resultados) que son importantes conocer y analizar para el control del conjunto de actividades y para conducir a la organización hacia la obtención de los resultados deseados.

Este enfoque conduce a una organización hacia una serie de actuaciones tales como:

- a) Definir de manera sistemática las actividades que componen el proceso.
- b) Identificar la interrelación con otros procesos.
- c) Definir las responsabilidades respecto al proceso.
- d) Analizar y medir los resultados de la capacidad y eficacia del proceso.

e) Centrarse en los recursos y métodos que permiten la mejora del proceso.

Los procesos deben ser:

- Objetivos, Logran los resultados
- Efectivos, Minimizan los recursos
- Flexibles, Se adaptan a los cambios
- Repetibles, Todos lo harán igual
- Medibles, Se controlan y mejoran

Procesos de Gestión.

- Son los procesos estratégicos de la organización.
- Establecen las bases para el correcto funcionamiento y control de la organización.
- Proveen de información al resto de los procesos para elaborar planes de mejora.
- Ejemplos de procesos de gestión pueden ser, la gestión por procesos, la mejora continua, la satisfacción del cliente, los objetivos y políticas globales de la organización.

Procesos operativos.

- Transforman los recursos en el producto/servicio aportándoles valor, es decir, conforme a los requisitos del cliente tanto interno como externo.
- Son la razón de ser de la organización, sin los cuales esta no tendría sentido.
- Son los responsables de lograr los objetivos de la empresa.
- Ejemplos de procesos operativos pueden ser, el proceso productivo, el proceso logístico, el proceso de compras, el proceso de ventas, laboratorio clínico, rayos X, odontología.

Procesos de apoyo.

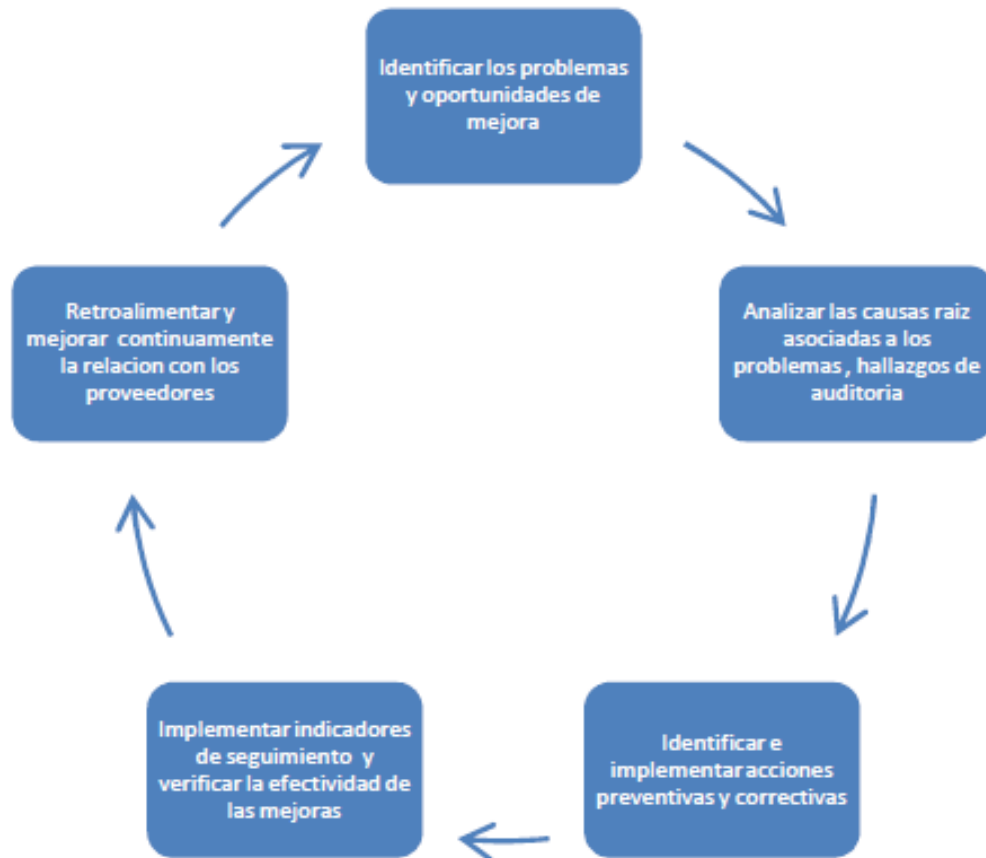
- Proporcionan los recursos al resto de procesos según los requisitos de estos.
- Ejemplos de procesos de apoyo pueden ser, la gestión financiera, mantenimiento de infraestructuras, gestión de proveedores, la política de formación, la gestión de personal, sistemas.

5. Enfoque de sistema para la gestión.

Un sistema de gestión es un conjunto de procesos que relacionados entre sí ordenadamente que contribuyen a la efectividad y eficiencia en la organización para lograr un objetivo determinado. Todos los procesos se deben documentar, los datos y la información debe estar disponible para todos los miembros de la organización. Los procesos de una empresa son como las piezas de un rompecabezas, por lo tanto cada pieza debe ubicarse en su lugar y debe integrarse con el resto para lograr el objetivo final.

6. Mejora continua

La mejora continua debe ser un objetivo permanente en la empresa.



7. Enfoque basado en hechos para la toma de decisiones.

Las decisiones que se toman basadas en el análisis y evaluación de datos e información son más propensas a conseguir los resultados deseados. La toma de decisiones implica cierta incertidumbre y subjetividad. Es imprescindible llevar el análisis a la mayor objetividad y confianza posible para tomar la decisión correcta principalmente, este principio conlleva:

- El acceso a los datos requeridos por cualquier parte interesada.
- Adoptar decisiones y proceder conforme al análisis, experiencia e intuición.
- Asegurar que la información manejada es verificable y precisa.
- Establecer un análisis de la información y datos mediante una metodología correcta.

8. Relaciones mutuamente beneficiosas con los proveedores.

Una organización y sus proveedores son interdependientes y una relación mutuamente beneficiosa aumenta la capacidad de ambos para crear valor Este principio impulsa a la empresa a:

- a) Identificar y seleccionar proveedores clave
- b) Crear comunicaciones claras y abiertas
- c) Iniciar el desarrollo y la mejora continua
- d) Reconoce las mejoras y los logros de los proveedores

Experiencia de Acreditación AABB (Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide), Servicio Transfusional Hospital Santa Clara

Nubia Inés Varela Morato

Bacterióloga. Especialista en Gerencia de Laboratorios. Líder Asistencial Laboratorio Clínico Toxicología y Servicio Transfusional. Unidad PSS Santa Clara. Referente de Laboratorio Clínico Toxicología y Servicio transfusional, Sub Red Centro Oriente. Bogotá.

Al implementar los altos estándares de calidad de la AABB, el servicio Transfusional del Hospital Santa Clara está haciendo historia, ya que es el único servicio transfusional público de Latinoamérica que participa en el cumplimiento de estos requisitos, con el fin optimizar sus procesos y brindar una atención de excelencia a sus pacientes. Aplicar para adquirir el certificado de aprobación otorgado por la AABB significa que el servicio transfusional del Hospital Santa Clara E.S.E III nivel, ha alcanzado el mayor nivel de compromiso y profesionalidad, la mejor calidad y eficiencia en sus procedimientos y en sus prácticas. La acreditación otorgada por la AABB es voluntaria y exige el mejoramiento continuo de los procedimientos, a fin de alcanzar el más alto nivel de cuidados y de servicios posible.

El Servicio Transfusional, del Hospital Santa Clara, cuenta con un equipo de trabajo, comprometido con el proceso transfusional. La institución transfunde en promedio 8500 hemocomponentes al año a 950 pacientes, haciéndose perentoria la implementación de medidas de control para mitigar los posibles riesgos de este procedimiento al paciente. Como con cualquier tratamiento, la transfusión de sangre o sus componentes debe ser ordenada y administrada de manera segura y adecuada. Este proceso es transversal en la institución y compromete al paciente, a distintas disciplinas como medicina, enfermería y bacteriología, demandando un compromiso institucional con la seguridad del paciente.

La razón que motivo el desarrollo de la experiencia de acreditación con la AABB, fue disminuir los eventos transfusionales prevenibles que pueden ocasionar daño y eventualmente la muerte del paciente, por medio de proceso de transfusión seguro y controlado a través de la implementación de la política de calidad del servicio transfusional, en la que la institución se compromete con el mejoramiento continuo,

en la gestión oportuna, segura, eficiente y clínicamente eficaz de los hemocomponentes sanguíneos, de acuerdo con la normatividad nacional e internacional; obedeciendo esta directriz se enfocaron esfuerzos en el acatamiento de los requisitos esenciales previstos en decretos, leyes, resoluciones del nivel nacional. En vista del compromiso institucional con la calidad y la seguridad del paciente, el equipo de trabajo decide en el año 2012 implementar los altos estándares de calidad de la AABB. (ADVANCING TRANSFUSION AND CELLULAR THERAPIES WORLDWIDE).

AABB es una asociación internacional, sin ánimo de lucro que representa personas e instituciones involucradas en el campo de la excelencia en medicina transfusional y terapias celulares. Se seleccionó la AABB como ente acreditador ya que asociar el nombre de nuestro servicio transfusional a una entidad acreditadora apropiada, fomenta el cumplimiento de los estándares mejorando el desempeño y en consecuencia los resultados, así como la satisfacción del paciente. Esta entidad se encuentra acreditada por los centros de servicios para Medicaid de los Estados Unidos y se considera que sus estándares son tan rigurosos como los del código de regulaciones federales de los Estados Unidos y en algunos aspectos, mucho más exigentes. Ser acreditado por la AABB, nos sitúa junto a las más prestigiosas instituciones de salud del mundo que han logrado esta distinción de calidad internacional. A continuación se presentan en la gráfica 1, los diez numerales de la norma, los cuales están compuestos por estándares que adoptados como parte del compromiso permanente con la evaluación independiente, sirven para reducir los riesgos porque exigen un examen continuo del desempeño así, la calidad y la seguridad están a la vanguardia de todas las actividades hospitalarias. El examen sistemático y riguroso ayuda a reducir los costos y respaldar la seguridad del paciente.

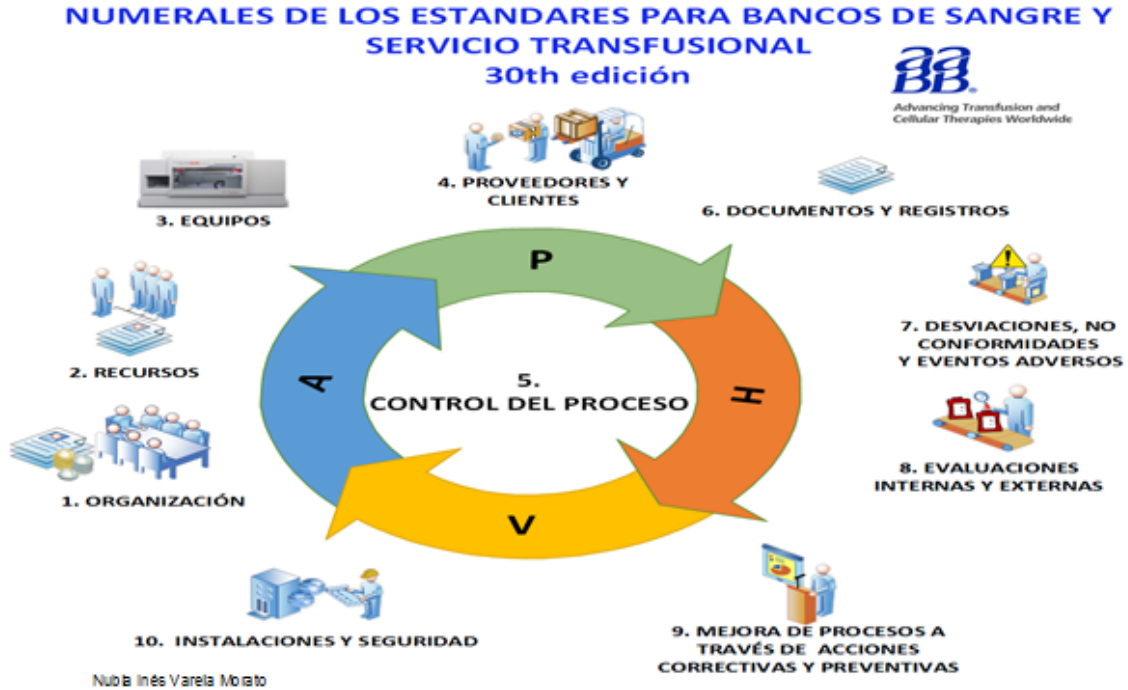
Dentro de los efectos positivos y resultados de impacto al implementar los altos estándares de calidad AABB podemos citar los siguientes entre otros:

Mejoramiento continuo: El objetivo de nuestra experiencia es el mejoramiento continuo, que se muestra en el seguimiento a indicadores de mejora, evidenciados en las auditorías de autocontrol en las cuales se obtuvieron los siguientes resultados desde el año 2011 al año 2015 (grafico 2).

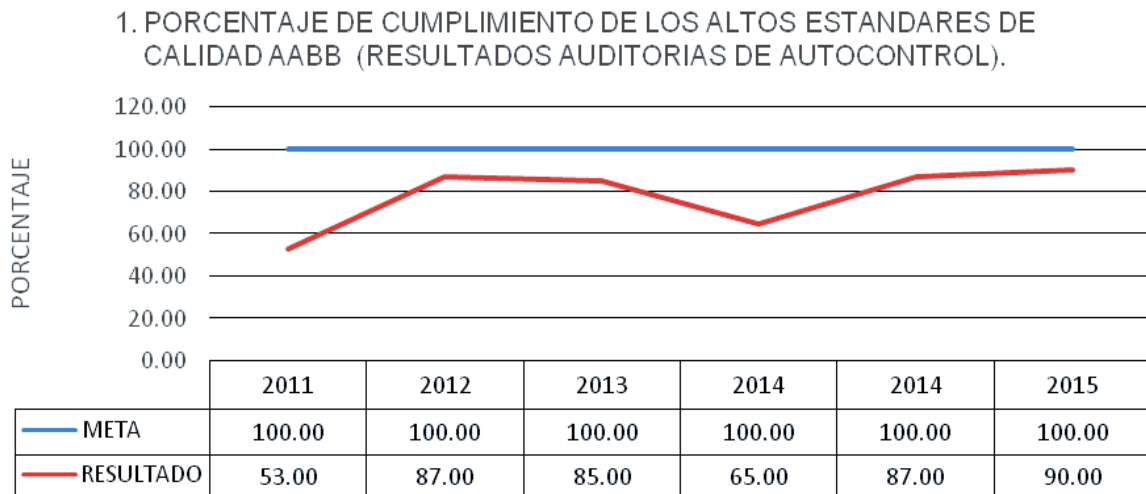
En el grafico 2. Se evidencia la mejora de 34% entre el año 2011 y 2012, manteniéndose el indicador entre el año 2012 y 2013. Para el año 2014 en el primer seguimiento se evidencia disminución del indicador en un 20%, debido a que la lista de chequeo cambio ya que se incluyeron mayor cantidad de requisitos con la implementación (edición 29 AABB). Se realizó un plan de mejora y se logró nuevamente subir el indicador en 22% en el mes de noviembre de 2014. Para el año 2015 se realizó autoevaluación con los estándares AABB edición 29 logrando un indicador del 90% evidenciando mejora del 3% con respecto a 2014. Desde el

inicio de las auditorias la mejora es sostenible en el tiempo y un cierre de brechas con una medición inicial de 57%, una medición final de 90% con una mejora de 33%.

Grafico 1.



Gráfica 2.



Formación del talento humano: Los planes de capacitación permitieron fortalecer y asegurar una satisfactoria integración del talento humano al proceso, con 100%

de personal profesional capacitado, médico(a), enfermero(a), bacteriólogo(a), también se logró generar un acercamiento y vínculo con 128 pacientes pre quirúrgicos, con el fin de conocer sus expectativas y necesidades.

Eficacia clínica: En el año 2015 como resultado de la capacitación a los colaboradores y al control prospectivo, se disminuyó la transfusión sanguínea en un 29%, atendiendo el principio “la mejor transfusión sanguínea es la que no se realiza”.

Reporte de incidentes y disminución de reacciones adversas: Se fortaleció la cultura de reporte, registro y gestión de las fallas de atención, partiendo de la exhaustiva revisión de las condiciones de idoneidad de las muestras, el diligenciamiento de formatos de prescripción. Con el control durante el acto transfusional se aseguró que se transfunde el hemocomponente correcto, al paciente indicado, con la dosificación adecuada, instrucciones óptimas y en condiciones apropiadas de calidad, por medio de la verificación con la lista de chequeo pre transfusión sanguínea, lista de chequeo auditoria retrospectiva sanguínea y lista de chequeo auditoria concurrente disminuyendo los eventos transfusionales prevenibles.

Posibilidad de réplica y sustentabilidad en el tiempo. Esta experiencia es factible de adaptar e implementar en cualquier Servicio de Transfusión y/o Banco de sangre de la red pública y privada del país, ya que requiere únicamente del convencimiento del equipo de trabajo de realizar todas las actividades con autocontrol, basados en unos requisitos que ya se encuentran documentados y que han sido implementados con éxito en nuestra Institución. No se necesita personal especializado para la implementación, es una experiencia flexible puesto que el equipo de trabajo formula las estrategias para el cumplimiento del estándar. La experiencia no requiere de infraestructura ni equipos adicionales a los exigidos por la normatividad nacional.

Logro más importante: Es una propuesta voluntaria del equipo de trabajo, se centra en el mejoramiento continuo para ofrecer una atención excelente al paciente. Como experiencia centrada en el usuario ha hecho crecer al talento humano de la Institución profesionalmente ya que estamos trabajando un tema innovador a nivel Nacional e Internacional, haciéndonos sentir orgullosos y motivados de trabajar para nuestra entidad por nuestros pacientes.

El interés institucional, es replicar la experiencia en otras entidades de la Red pública y privada a nivel Distrital y Nacional, convocando a quien desee participar y transmitirle cómo se implementaron los requisitos de la AABB, adicionalmente exponer los resultados obtenidos desde el punto de vista organizacional y de la población beneficiada y de esta manera sensibilizar a los colaboradores del servicio transfusional, de las bondades de implementar este sistema de calidad, que sobrepasa los niveles de calidad nacional con el fin de prestar el servicio que el

paciente merece. Vale la pena explicar que no es necesario ser miembro de la AABB, para implementar los estándares ya que existe bastante documentación de fácil acceso para ser revisada y aplicada.

“Hoy en día, en la atención de salud, la seguridad y la calidad no son opciones: SON REQUERIMIENTOS ABSOLUTOS”.

NEVA VISIÓN DE LA SALUD EN EL MUNDO CAMBIANTE

Nuevo paradigma de la Bacteriología: un desafío para el cambio

Silvia Eugenia Campuzano Fernández

Bacterióloga, Magíster en Ciencias. Bogotá.

El profesional de la bacteriología, al igual que todas los demás profesionales de la salud, se ven enfrentados a un cambio que le está exigiendo la actual política de salud, no solamente en nuestro país, sino que está referido a un cambio a nivel mundial, que se ha venido desarrollando, en el cual se ha cambiado el pensamiento de salud versus enfermedad, por la concepción mucho más acertada de pensar en promoción de la salud y prevención de la enfermedad.

Es de anotar, que actualmente también se ha entendido claramente la intervención directa de los mediadores medioambientales en la calidad de vida de los individuos y por supuesto relacionados directamente con la calidad de la salud de las diferentes poblaciones.

Es así, que se ha determinado, que el bacteriólogo, quien es un profesional del laboratorio de diagnóstico, requiere un cambio sustancial en su quehacer, que consiste en aprovechar el avance tecnológico que está enfrentando y pase de ser un proveedor de datos analíticos, recolectados a través de las pruebas que se realizan en un equipo, a ser un prestador y comunicador sanitario, de información clínica útil. Esto significa que se debe cambiar el ejercicio profesional y la exigencia es, pasar de tener como eje central el estudio y el desempeño en la “técnica analítica”, y que debe pasar a ser un eje centrado en los individuos a los cuales les está haciendo un diagnóstico.

Para cumplir esta exigencia, implica que debe dar un nuevo sentido al avance tecnológico de lo analítico, para que desde su carácter de profesional especializado pueda aportar desde el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos y la correlación con un apoyo a los pacientes y a la población en general. (1)

La exigencia del mundo actual y consecuentemente desde las nuevas políticas de salud, se exige una reingeniería de los laboratorios de análisis clínicos, lo cual les permitirá readecuarse a los nuevos requerimientos y responder de forma adecuada a los nuevos protocolos que caracterizan el nuevo modelo tanto de la salud, como de la educación y del trabajo, con el fin de ofertar profesionales competentes, aptos para el desempeño laboral.

Solamente, desde este cambio, estará en condiciones de privilegiar el interés colectivo de la profesión y puede reforzar la solidaridad y la adhesión a un proyecto compartido, asumiendo sus propias y nuevas funciones profesionales, al interior de los servicios de salud propuestos, con el objetivo de contribuir a la salud de la sociedad.

Es así, que se requiere, desde la academia, reforzar la profundización de conceptos fisiopatológicos y de diagnóstico clínico, ambiental e industrial de las diversas condiciones que impactan en el bienestar y conservación de la salud de la comunidad desde todos los entornos, regionales o urbanos.

Sin duda alguna, al revisar las competencias específicas del bacteriólogo, se desprende que los ejes centrales de desempeño están direccionados desde las Ciencias Básicas como son la microbiología, la bioquímica, la inmunología, la genética, la biología molecular, entre otras que son punto de partida para el desarrollo de las nuevas tecnologías disponibles para el diagnóstico más exacto, eficiente y en menor tiempo, lo cual implica un reforzamiento en las capacidades de los profesionales en estas áreas del conocimiento.

Igualmente, se requiere el fortalecimiento de capacidades de comunicación, porque su hacer sale del laboratorio y requiere una intervención directa con las diversas comunidades, con las familias, con el médico y con otros profesionales que complementan las acciones multifactoriales que aseguran la oferta de calidad en salud de los individuos.

Esta comunicación tiene dos direcciones, de un lado le permite obtener información acerca de los pacientes en el caso de la clínica o también para comunicar o discutir resultados con homólogos, dado que la atención en salud es un ejercicio multidisciplinario que integra varias áreas del conocimiento y sus respectivos profesionales.

Su participación activa, desde la Atención primaria está centrada en la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud, principios orientadores de la Salud Pública y en el caso particular del Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, se refiere a la determinación de indicadores tempranos de marcadores que indican alteraciones de la salud, los que pueden ser evaluados con pruebas analíticas sencillas que dan reporte de la calidad de la salud del individuo.

Son pruebas rutinarias, simples, no invasivas que deben ser realizadas mínimo cada año y comprometen exámenes como hemograma, perfil lipídico, glicemia, creatinina. Se requiere educar a la población en esta cultura de prevención, para poder de manera temprana conocer posibles alteraciones. (1)

A manera de conclusión se entiende que a la vanguardia de los nuevos aspectos, que se proponen en la intervención en salud, se requiere impartir a los estudiantes de áreas de la salud, la capacitación que exige la lectura de la realidad actual y ser capaces de fomentar la creatividad individual en cada profesional.

Los nuevos paradigmas de la atención en salud y su proceso de modernización, requiere profesionales diferentes que respondan a las nuevas necesidades entre las que se consideran: ser capacitados en Gerencia de la Salud, Sistemas de Información, Epidemiología Social y Ambiental, Fundamentos de Ciencias Sociales, Contratación Administrativa y Conocimientos tecnológicos acordes a las nuevas necesidades de la salud.

Se requiere además un profesional al que se le estimule la investigación científica y la publicación de los resultados, la actualización y revisión bibliográfica, desde posiciones metodológicas críticas y enriquecedoras.

La participación de los profesionales en eventos científicos que sean coherentes con la resolución de problemáticas propias de su entorno.

Se pueden considerar tres edades de la microbiología representadas en

- 1.- Edad microscópica
- 2.- Edad patogénica
- 3.- Edad ecológica

Frente al conocimiento propio de la microbiología, si bien es cierto que los postulados de Koch y de Marshall 1992 siguen siendo válidos, es necesario entender que estamos frente a un avance tecnológico muy significativo que permite progresos espectaculares frente al conocimiento lo cual ha permitido el desarrollo de tecnologías de punta que han dado lugar a la comprensión de la Genómica y la Proteómica como nuevos desafíos y oportunidades de la microbiología.

Es así, que encontramos los proteomas y transcriptomas, como metodologías muy dinámicas, entendidas como que el transcriptoma es el perfil de transcripción de las células, es decir ARN mensajero y el proteoma un producto de la traducción de estos ARN mensajeros. (2)

La combinación del proteoma con la genética, la biología molecular, la bioquímica y la biofísica de las proteínas han generado unas técnicas de gran alcance, que han

permitido el estudio de mezclas complejas de las proteínas. Dentro de estas técnicas se consideran la electroforesis en geles de doble dimensión, de tinción altamente sensibles, de caracterización de proteínas mediante secuencia de la posición amino o carboxilo terminal y la utilización de espectrometría de masas dirigida a la identificación de proteína presentes en concentraciones picomolares, para dar cuenta el proteoma completo de las células.

Es importante tener claridad en la relación genoma – ambiente- fenotipo, lo cual aporta un sentido biológico a las ciencias clínicas y básicas.

Referencias

1. Guerrero R y Berlanga M. Universidad de Barcelona Dpto. de Microbiología y Parasitología sanitaria. 2012
2. Alejandro M. Atención en Bioquímica: el nuevo ejercicio profesional. Revista Bioquímica y Patología Clínica. Vol 73 N1 2009. U de Buenos Aires.
3. Perfil Profesional y Competencias de los Bacteriólogos. CNB- APROBAC 2014
4. Salas. P, Chamizo H, Responsabilidades del profesional en microbiología: compromisos y desafíos ante los cambios del sistema de atención. Revista de Ciencias Administrativas y Financieras de Seguridad Social. Vol. N° 1 San José de Costa Rica. 2002
5. Perea E. La microbiología clínica en el siglo XXI. Revista. Presente y futuro de la microbiología clínica. <http://www.elsevier.es.29/08.2016>.

Estudios de tiempos y movimientos en el laboratorio clínico

Sandra Medina Alba

Bacterióloga, Especialista en Microbiología Médica. Especialista en Administración Hospitalaria.
MSc en Docencia Universitaria. Especialista en Calidad de prestación de Servicios de Salud.
Directora de Laboratorio Clínico a Domicilio 24 Horas. Bogotá.

Un **estudio de tiempos y movimientos**, es una técnica de eficiencia en el negocio, que combina el trabajo de Estudio de Tiempos realizado por Frederick Winslow Taylor, junto con el trabajo de Estudio de Movimientos de Frank y Lillian Gilbreth.

Posterior a su primera introducción, el estudio de tiempos se desarrolló en la dirección de establecer tiempos estándar, mientras que el estudio de movimientos evolucionó en una técnica para mejorar los métodos de trabajo. Ambas técnicas, fueron integradas y mejoradas en un método ampliamente aceptado y sobre todo aplicable para la mejora y actualización de sistemas de trabajo. Esta integración, acoplada a la mejora de sistemas de trabajo, es conocida como Ingeniería de métodos y es aplicada hoy en día tanto a la industria como a organizaciones, que otorgan servicios tales como: bancos, escuelas y hospitales. Actualmente, se aplica en el Laboratorio Clínico.

El estudio de tiempos, es una observación directa y continua, de una tarea utilizando un dispositivo preciso para medir el tiempo (por ejemplo: cronómetro con lectura decimal, cronómetro electrónico asistido por computadora o una cámara de video) para grabar el tiempo que toma completar la tarea a estudiar. Este método es comúnmente usado cuando:

- Existen ciclos de trabajo repetitivos de corta o larga duración.
- Se desempeña una gran variedad de trabajo desigual.
- Cuando los elementos del proceso de control son parte del ciclo de trabajo.

Los tres criterios son aplicables al Laboratorio Clínico.

Los estudios de tiempo adecuados, están basados en repetidas observaciones, de tal forma que los movimientos realizados de manera diferente para la misma tarea, por uno o varios trabajadores, se puedan grabar y así determinar los valores que son realmente repetitivos y medibles. Los buenos estudios nunca se analizan solo una vez.

Los hermanos Gilbreth hicieron uso de conocimientos científicos, para desarrollar un método de estudio fundamentado en el análisis de movimientos de trabajo, el cual consiste en filmar los detalles de la actividad realizada por el trabajador y su postura corporal mientras se toma el tiempo. Se le fue encomendado a los Gilbreth probar que el estudio de movimientos de manera particular y la administración científica de manera general, incrementan la producción industrial en maneras que mejoran y no le restan importancia al poder de la salud física y mental de los trabajadores.

A continuación se muestra el procedimiento desarrollado por Mikell Groover para un estudio de tiempos directo y su similitud con el trabajo de un laboratorio clínico (LC):

Definir y documentar el método estándar (LC: la técnica para realizar las diferentes pruebas que componen un examen):

1. Dividir la tarea en elementos de trabajo. (LC: exámenes, pruebas, fase pre, pos y analítica).
2. Cronometrar los elementos de trabajo para obtener el tiempo observado para la tarea. (LC: Tiempo de realización de las pruebas o fase analítica)
3. Evaluar el ritmo del trabajador relativo al desempeño estándar (clasificación del desempeño), para determinar el tiempo normal.
4. Aplicar un margen de error al tiempo normal para calcular el tiempo estándar. Los márgenes de factores necesarios en el trabajo son añadidos para calcular el tiempo estándar de la tarea. (LC: 13%)

La calidad en los servicios de salud, es un proceso continuo e interminable que debe ser constantemente monitoreado, en vista de que implica un desarrollo cultural, tecnológico, científico y humano, tanto de quien recibe los servicios como de quien

los ofrece. Brindar servicios de calidad, requiere un conocimiento amplio o específico en alguna de las ramas del saber, aunado a una actitud positiva, alimentada por un ambiente favorable, de creatividad y compromiso, con lo que se hace y para quien se hace. Desde esta perspectiva, la calidad de servicios, presupone hacer las cosas bien, desde la primera vez, a tiempo, todo el tiempo, mejorando continuamente, satisfaciendo al usuario y llenando las posibilidades de la población, incluso tratando de sobrepasarlas.

La meta fundamental de los laboratorios clínicos, es proporcionar datos confiables a los pacientes, de tal forma que puedan contribuir al diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades. A la gerencia pública al igual que a la privada, se le ha asignado la responsabilidad de ofrecer bienes y servicios de calidad, que satisfagan las expectativas de los clientes. Una empresa sea pública o privada, que no cumple con esa misión, probablemente, dejará de ser competitiva y a un corto plazo dejará de ser una organización atractiva para los clientes y una organización sin clientes colapsa.

Los servicios de salud se deben prestar de una manera profesionalmente competente, si las relaciones interpersonales no son adecuadas, se corre el riesgo de que la atención sea menos eficaz produciendo un usuario insatisfecho, la competencia profesional contempla la capacidad del desempeño de los funcionarios, la falta de competencia profesional ocasiona errores de importancia que pueden poner en peligro la seguridad del paciente. Y ¿quién trabaja con agrado y de buen humor, cuando se siente sobrecargado, cuando permanentemente se está comparando con sus compañeros de trabajo y cuando está poco estimulado con largas jornadas laborales?

La efectividad es importante en la prestación de servicios de salud; la calidad permite alcanzar las expectativas y necesidades que el servicio se plantea. Varios aspectos que entran en juego cuando se trata de las dimensiones de la calidad: el tiempo de espera (real y percibido); el tiempo o duración de la atención; la interacción con el personal; la información orientadora que se proporciona, la distribución física de los diferentes servicios del laboratorio clínico y el movimiento de pacientes en la recepción, registro y entrega de resultados entre otras.

La calidad en el campo de la salud incluye la aplicación de la Ciencia Médica y su tecnología para el mayor beneficio posible. Muchas veces, los trabajadores de la salud, tienden a confundir conceptos y creen que la satisfacción de los pacientes tiene que ver con el trato amistoso y compasivo por parte del personal, dejando al lado la excelencia a nivel técnico y personal.

La aplicación de los estudios de tiempos y movimiento en el Laboratorio clínico nos va a permitir conocer el número de Bacteriólogos que requerimos para que realicen su trabajo con la calidad que el paciente merece, equilibrar las cargas laborales,

cumplir con su jornada laboral sin excederse y conocer el tiempo real de realización de las pruebas para realizar un estudio de costos.

“La calidad de su servicio depende de la calidad de su personal”

“las personas dan buen servicio cuando están conformes con lo que hacen”

RESISTENCIA MICROBIANA

Mecanismos de resistencia, epidemiología y detección en *Staphylococci* y *Enterococci*. Nuevos retos.

Jinnethe Cristina Reyes Manrique

Bacterióloga, Magíster en Microbiología. PhD en Ciencias Biológicas. Bogotá.

Los microorganismos multi-resistentes son importantes patógenos humanos, que causan infecciones asociadas tanto al cuidado de la salud como a la comunidad. Entre bacterias Gram positivas se encuentran principalmente, *Staphylococcus aureus* Resistentes a la Meticilina (SARM) y *Enterococcus* Resistentes a Vancomicina los cuales han sido designados como graves amenazas públicas por parte de los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en USA y por la Organización Mundial de Salud (OMS). De hecho, SARM y ERV son las principales causas de infecciones asociadas a la salud en los Estados Unidos, con sugieren que causan más de 12.000 muertes por año; en Colombia y América Latina la prevalencia que se presenta en estos dos microorganismos se ha presentado de forma diferente a los USA, en Colombia cerca del 30% presentan resistencia a meticilina, siendo estos relacionados principalmente al clon USA300 variante Latinoamericana con características de ser multi-sensibles. La resistencia a VAN en enterococos en nuestro país está cercana al 10%, aunque esta prevalencia puede variar de hospital a hospital de acuerdo al uso de antibióticos y sus propias características.

Las bases genéticas y bioquímicas de resistencia a los antibióticos en las bacterias Gram positivas son diversas y con frecuencia se diferencian dentro de los géneros y/o especies. Los mecanismos de resistencia más importantes clínicamente en bacterias Gram positivas, están relacionados o hacen énfasis en los antimicrobianos más relevantes utilizados para el tratamiento de infecciones graves causadas por estos microorganismos. La resistencia a los antibióticos de primera línea es un fenómeno en evolución en estos patógenos Gram-positivos. A pesar de la disponibilidad de nuevas moléculas para el tratamiento de infecciones causadas por estos microorganismos, los enfoques terapéuticos óptimos quedan por ser

establecidos. La inmensa plasticidad genética de las bacterias Gram positivas clínicamente más relevantes plantea retos importantes para el diseño de estrategias para reducir el desarrollo de resistencia. Nuevos compuestos pueden estar disponibles, sin embargo, la respuesta bacteriana de adaptación es probable que surja en el ámbito clínico. Por lo tanto, los esfuerzos para optimizar el uso de antibióticos con el espectro de bacterias Gram positivas e identificar nuevos mecanismos de resistencia debe ser prioridad clínica.

Por último, la detección e interpretación de los mecanismos de resistencia se convierten en un reto cada día teniendo en cuenta el comportamiento de estas bacterias. La implementación de nuevas técnicas en la evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana ha sido limitada, sin embargo, con la introducción en la última década con las tecnologías de secuenciación todo ha sido muy diferente. Es probable que tengamos al frente, la revolución más importante en el área de la microbiología y de las enfermedades infecciosas ya que podremos tener información en menor tiempo mucho más completa. Es definitivo, que podremos tener una medicina real, entre el laboratorio y el medico donde el total beneficiario será el paciente.

Vigilancia de bacterias Gram positivas y Gram negativas resistentes a antibióticos, desde el laboratorio de Microbiología.

Claudia Rocío Castañeda Ramírez

Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Magister en Ciencias Biomédicas. Cali.

A través de la historia, las enfermedades infecciosas de origen bacteriano han sido la causa de un porcentaje considerable de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Sin embargo, en la era antibiótica con el desarrollo de fármacos antibacterianos, se disminuyó considerablemente el impacto de estas entidades infecciosas.

La interacción micro-ambiental entre bacterias y antibióticos permitió que se desarrollaran mecanismos de resistencia que impedían cada vez más, la acción adecuada de los fármacos antibióticos. Por lo general, estos mecanismos de resistencia están codificados por genes que se dan tanto por transmisión vertical como por transmisión horizontal.

Actualmente, las infecciones intrahospitalarias se constituyen como uno de los principales problemas en salud, teniendo mayor relevancia aquellas originadas por bacterias resistentes. Desde hace varios años se ha sugerido que el término “multirresistentes” se asigne a las bacterias que son resistentes a más de un grupo de antibacterianos, generalmente utilizados en el tratamiento de éstas infecciones.

En este punto, se debería considerar a aquellas bacterias que de base presenten resistencias intrínsecas o naturales, en conjunto con los mecanismos adquiridos de resistencia a antibacterianos.

Se debe recordar que estas expresiones de resistencia aparecen como consecuencia y/o intervención de mecanismos codificados a nivel cromosomal o por elementos genéticos móviles. Esto último genera mayor relevancia clínica, pues la diseminación del elemento móvil predispone a los brotes intrahospitalarios.

Se ha demostrado que es muy pertinente realizar cultivos de vigilancia epidemiológica o tamizaje para conocer la situación real de la resistencia antibacteriana en las instituciones hospitalarias.

Es importante tener en cuenta que los resultados de los cultivos diagnósticos de muestras clínicas representa sólo una parte del problema.

La realización de estos tamizajes se deben considerar como un pilar en la prevención del desarrollo de infecciones intrahospitalarias y por supuesto de la diseminación de mecanismos de resistencia.

Es un hecho, que día a día se debe crear conciencia de la re-emergencia que están generando las bacterias resistentes a antibióticos como agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas, especialmente en Infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS).

Por lo tanto, se debe revisar detalladamente el papel del laboratorio de microbiología en la vigilancia de diferentes grupos bacterianos, abordando los diferentes fenotipos de sensibilidad tanto en bacterias Gram negativas como en bacterias Gram positivas, teniendo como guías las pruebas estandarizadas propuestas por CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) del 2016, las cuales rigen nuestro actual proceder en la lectura interpretada de antibiogramas.

Sin embargo, sería extenso incluir todos los agentes etiológicos bacterianos en ésta revisión, por lo tanto nos concentraremos en los de mayor impacto, teniendo en consideración que la resistencia puede deberse a la coexistencia de varios mecanismos, tales como la producción de beta-lactamasas (AmpC, metaloenzimas, BLEE, entre otras), alteraciones de la permeabilidad y expresión de bombas de expulsión activa.

Por lo tanto, la vigilancia se debe enfocar en los dos grupos: bacterias Gram negativas y bacterias Gram positivas y se debe considerar las técnicas más apropiadas y disponibles para la confirmación de los perfiles de resistencia según corresponda.

Lo anterior en el contexto del denominado grupo ESKAPE o ESCAPE, estas siglas incluyen originalmente a:

E: *Enterococcus faecium/faecalis* resistente a glicopéptidos

S: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

K: *Klebsiella pneumoniae* productora de B-lactamasas de espectro extendido

A: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems

P: *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenems

E: *Enterobacter* spp., resistente a cefalosporinas de 3ra generación y carbapenems.

La sigla **ESCAPE**, propone una modificación, donde la **C** corresponde a *Clostridium difficile* y la letra **E**, incluye todas las Enterobacterias productoras de Carbapenemasas.

Una vez definido, cuales bacterias revisten una vigilancia mayor, debemos reconocer los métodos que permiten la detección de los diferentes microorganismos. Estos métodos comprenden tanto técnicas microbiológicas convencionales, a partir de cultivo de muestras clínicas, como métodos moleculares que reflejan finalmente un mejor tiempo de oportunidad en el resultado.

Entre los métodos de cultivo convencional, se debe reconocer desde las técnicas de rastreo actuales apoyadas en el uso de medios selectivos y diferenciales, hasta las pruebas confirmatorias validadas por CLSI. La metodología convencional tiene la ventaja de permitir la preservación de las cepas estudiadas para realización de estudios posteriores.

En cuanto a los métodos moleculares, se debe tener en cuenta su accesibilidad y disponibilidad al interior de las instituciones hospitalarias, reconociendo previo a esto, la detección en tiempos más cortos.

Es fundamental, que tanto el microbiólogo clínico como el médico tengan claridad y puedan diferenciar que microorganismos se deben vigilar y cuáles de ellos requieren un manejo de aislamiento del paciente.

Finalmente, debe quedar claro el compromiso del microbiólogo clínico, quien está en la capacidad de realizar aportes de calidad, oportunos y eficientes que se reflejen de manera inmediata en la toma de decisiones al interior de cada institución en conjunto con los comités de infecciones.

Aunque cada vez es más grande la diferencia entre la expresión de mecanismos de resistencia bacteriana y el número de antibióticos disponibles, aún se puede impactar desde el laboratorio de microbiología hacia la clínica, en la prevención y disminución del uso y abuso de antibióticos en nuestro sistema, así como en la prevención de la diseminación de bacterias multiresistentes.

MICOLOGÍA Y ZONOSIS

Enfermedad fúngica invasora

Pilar Rivas Pinedo

Bacterióloga, Magíster en Microbiología. Bogotá.

La enfermedad fúngica diseminada o invasora (EFI) afecta habitualmente a tejidos (tanto superficiales como profundos), órganos (tanto vísceras huecas como parénquimas sólidos) y a líquidos orgánicos estériles (incluyendo la sangre). Pueden agruparse en dos categorías clínico-micológicas: las EFI oportunistas y las EFI endémicas. Aunque la lista de microorganismos patógenos causales de EFI oportunista aumenta día a día, *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii* y *Aspergillus* spp., son los patógenos más frecuentemente implicados. La EFI endémica se asocia a determinadas áreas geográficas del continente americano y asiático, donde se encuentra el hábitat natural de sus agentes causales: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* spp., *B. dermatitidis* o *Talaromyces (Penicillium) marneffeii*.

A pesar de la mejora en los métodos diagnósticos y de la introducción y uso de nuevos antifúngicos en la última década, las micosis invasoras (o sistémicas) siguen aumentando su incidencia en pacientes inmunodeprimidos u hospitalizados con graves enfermedades de base, originando elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Entre los pacientes con mayor riesgo para desarrollar una EFI, destacan los inmunodeprimidos por quimioterapia de sus enfermedades neoplásicas (con o sin neutropenia), los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (RTPH) o de órgano sólido (RTOS), los tratados con dosis altas y prolongadas de corticoides u otros inmunosupresores, los pacientes infectados por el VIH sin tratamiento antirretroviral, los intervenidos de cirugía gastrointestinal, los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes que reciben nuevas terapias biológicas, los prematuros, los pacientes de edad avanzada y los enfermos en situación crítica.

La lista de microorganismos patógenos causales de EFI aumenta constantemente, aunque *Candida* spp., *C. neoformans*, *P. jirovecii* y *Aspergillus* spp., son los más frecuentemente implicados, otros patógenos emergentes se aíslan cada vez con más asiduidad: hongos levaduriformes (*Trichosporon* spp., *Saccharomyces* spp., *Rhodotorula* spp. o *Saprochaete* spp.), hongos hialinos (*Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Scedosporium* spp., *Scopulariopsis* spp., *Paecilomyces* spp. o

Trichoderma spp.), hongos demateáceos (*Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Curvularia* spp., *Cladophialophora* spp., *Exophiala* spp. o *Exserohilum* spp.) o mucorales (*Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp., *Lichtheimia* spp. antes *Absidia* spp., o *Cunninghamella* spp.). Las infecciones causadas por estos nuevos patógenos van desde infecciones localizadas en piel, tejidos blandos, huesos, articulaciones o senos nasales, hasta infecciones generalizadas o muy graves como peritonitis, neumonías, lesiones cerebrales o incluso fungemia.

La distribución de los agentes patógenos causantes de EFI oportunista varía en función de las condiciones previas de los pacientes y de la unidad de hospitalización, tal y como se ha observado en diferentes estudios multicéntricos.

El diagnóstico microbiológico convencional, mediante técnicas adecuadas, rápidas y confiables, es el paso esencial para el establecimiento de la etiología infecciosa. En la actualidad junto a la identificación del agente etiológico, también se incluye la determinación de la sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos y la utilización de los métodos de tipado molecular que permitan la diferenciación intra-específica de los diferentes aislamientos. En el diagnóstico de la EFI se están produciendo avances importantes que permiten un diagnóstico más eficiente, mediante el uso de biomarcadores o criterios genómicos y/o proteínómicos, donde la rapidez en la obtención de este diagnóstico es un aspecto fundamental, ya que permite el inicio de un tratamiento antifúngico específico, el uso adecuado de los protocolos de manejo y limita el posible desarrollo de resistencia antifúngica.

Virus de la Leucosis Bovina. ¿Una zoonosis asociada a cáncer de seno?

María Fernanda Gutiérrez Fernández

Bacterióloga, Magíster en Biología, PhD en Ciencias Biológica. Profesora titular
Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá.

El Virus de la Leucosis Bovina (BLV) es un los retrovirus exógeno que infecta una alta población de ganado tanto lechero como de carne alrededor del mundo, produciendo una alteración tanto de la inmunidad celular como humoral en el hospedero. La enfermedad con la que se asocia es con una leucocitosis crónica que le da aproximadamente entre el 30% y el 70% del ganado infectado y que puede fácilmente desencadenar en una leucemia enzoótica bovina en un bajo porcentaje de casos. El curso de la enfermedad es lento y puede quedarse persistiendo toda la vida en el animal bien sea sin sintomatología aparente, con problemas de leucosis crónica o con el desarrollo de la leucemia (1-4).

Este virus fue aislado por primera vez en 1969. Desde ese momento se ha tratado de evaluar la posible transmisión al humano a través del consumo de derivados cárnicos o lácticos de animales infectados. Sin embargo, para ese entonces no se

lograron encontrar anticuerpos contra el BLV en suero humano, lo cual llevó a sentar el precedente de que el BLV no era transmisible a humanos y que no existe una patología en el hombre atribuida a este virus. Con el paso del tiempo y el desarrollo de técnicas más sensibles para detectar anticuerpos, Buehring, y col en el 2003 realizaron de nuevo ensayos de inmunodifusión en agar, ELISA e inmunoblot para detectar la presencia de anticuerpos contra la proteína viral p24 en 257 sueros humanos, encontrándose reactividad en el 74% de los individuos (5). Aunque la reactividad presentada por este anticuerpo es específica frente a la p24 derivada del BLV, lo que significa que no son anticuerpos de reacción cruzada frente a otros retrovirus, los anticuerpos detectados reconocen tanto la proteína nativa como desnaturalizada por calor, sugiriendo que la sensibilización pudo haber ocurrido tanto con el virus completo como por proteínas virales presentes en la carne cocida o en la leche pasteurizada. Este hecho no descarta la posibilidad que el consumo de productos derivados de una vaca infectada, que no hayan sufrido un proceso previo de cocción, podrían ser fuente importante de contaminación con el BLV, constituyéndose esto en un problema zoonótico de importancia en salud pública.

A nivel pecuario, el BLV produce un importante impacto económico dado por la reducción en la producción de leche, el aumento en el número de abortos en el hato, la imposibilidad de negociar con los animales infectados, la imposibilidad de cruces con otros animales para el mejoramiento de las especies y la imposibilidad de transportar o exportar estos animales. A nivel ganadero llama la atención el alto porcentaje de ganado que es seropositivo para anticuerpos contra el virus BLV, con cifras en USA de 89% de seropositividad y en Colombia del 42,7% (2, 6-9).

La transmisión de la infección por BLV ocurre por contacto con sangre infectada de tal manera que 2.500 linfocitos de vaca infectada que pasen a una vaca sana son suficientes para lograr la infección del individuo [12]. Existen también reportes de transmisión por otras secreciones, por contacto con herramientas o instrumentos utilizados en el manejo de varios animales de manera simultánea sin desinfección previa para cada animal y por la leche materna de la vaca a sus terneros. En caso de que el ganado sea utilizado para consumo de carne, se ha observado que esta carne puede contener linfocitos B infectados, de tal manera que un individuo puede ingerir el virus bien sea a través de la leche o la carne proveniente del animal infectado (5, 8).

La presencia de anticuerpos en humanos puede ser atribuida al consumo de productos bovinos que tenga el virus presente como por ejemplo en carnes cocidas o productos lácteos tratados con calor, el cual inactiva el virus, sin embargo, lo cual no le resta su capacidad de activador de la respuesta inmune.

Ahora bien, la detección de la presencia de segmentos génicos propios del BLV se realiza mediante la prueba de PCR clásica. Teniendo en cuenta que el BLV es un

retrovirus que se inserta como provirus en el genoma celular, las pruebas de laboratorio implican la obtención de este DNA para su amplificación.

Aceptando que BLV podría encontrarse asociado a cáncer de seno humano u otro tipo de cánceres(10), en la PUJ se realizó en el año 2005 un estudio piloto buscando antígeno viral gp51 en tejidos de tumor mamario humano, encontrando 8% de positividad(11). A comienzos del año 2009, este mismo grupo, en asociación con la UDCA adelantó un proyecto en busca de un segmento del gen gag, encontrando resultados positivos en más del 25% de los tejidos estudiados, tejido mamario positivos para cáncer de seno y tejido mamario obtenido por biopsia, sospechoso de cáncer de seno pero negativo por diagnóstico patológico(12). Estos antecedentes, que requieren continuar con estudios para obtener mayor evidencia, muestran la presencia de genoma viral y de expresión de proteína de envoltura en este cáncer y generan duda sobre la presencia de este virus en tejido no canceroso, exento de cualquier patología de seno.

Otro de los interrogantes que se desprenden es la capacidad del BLV de pasar de células bovinas a infectar células humanas, para lo cual es importante conocer si los segmentos del genoma viral presentes en tejido mamario sano y en tejido patológico, con y sin neoplasia, son iguales a los segmentos virales presentes en la vaca. Por último, urge la necesidad de establecer la relación de este BLV circulante en ganado bovino y humano, con secuencias obtenidas en los bancos de genes.

Teniendo en cuenta los resultados preliminares que suponen la presencia viral en tejido mamario, con el proyecto que se está desarrollando actualmente se espera confirmar este hallazgo buscando no sólo uno sino tres genes virales y no sólo en tejido con patología de mama sino en tejido sano así como en leche recién ordeñada, carne lista para el consumo humano y sangre de vaca seropositiva para BLV. Los resultados obtenidos de las secuencias serán el insumo para determinar la relación filogenética entre los BLV obtenidos de humano y de bovinos. Con todos estos resultados se espera entender los mecanismos moleculares de adaptación del virus en tejido humano.

Referencias

1. Buehring, G.C., Shen, H.M., Jensen, H.M., Choi, K.Y., Sun, D., and Nuovo, G. 2014. Bovine Leukemia Virus DNA in Human Breast Tissue. *Emerging Infectious Diseases* 20:772 - 782.
2. Trainin, Z., Brenner, J., Meiom, R., and Ungar-Waron, H. 1996. Detrimental effect of bovine leukemia virus on the immunological state of cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 54:293-302.
3. Isaacson, J., Flaming, K., and Roth, J. 1998. Effects of long-term infection with bovine immunodeficiency virus and/or bovine leukemia virus on antibody and lymphocyte proliferation responses in cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 64:249-266.
4. Yakobson, B., Brenner, J., Ungar-Waron, H., and Trainin, Z. 2000. Cellular immune response cytokine expression during the initial stage of bovine leukemia virus (BLV) infection determines the disease progression to persistent lymphocytosis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious disease* 23:197-208.

5. Buehring, G., Philpott, S., and Yeon Choi, K. 2003. Humans have antidodies reactive with Bovine leukemia Virus. *AIDS research and human retrovirus* 19:1105-1113.
6. De Paoli, P., and Carbone, A. 2013. Carcinogenic viruses and solid cancers without sufficient evidence of causal association. *int. J. of cancer*.
7. Murakami, K., Kobayashi, S., Konishi, M., Kameyama, K.-i., Yamamoto, T., and Tsutsui, T. 2011. The recent prevalence of bovine leukemia virus (BLV) infection among Japanese cattle. *Veterinary Microbiology* 148:84-88.
8. Suzuki, T., and Ikeda, H. 1998. The mous homolog of the BLVR is closely related to the gamma subunit of adaptor-related protein complex AP-3, not associated with the cell surface. *Journal of Virology*. 72:593-599.
9. Ortiz, D., Sánchez, A., Tobón, J., Chaparro, Y., and Gutiérrez, M. 2016. Leucosis Bovina Enzootica, Enzotic bovine leukosis, epidemiological indicators for establishing control and prevention measures. . *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health* 8:35-43.
10. Buehring, G.C., Shen, H.M., Jensen, H.M., Jin, D.L., Hudes, M., and Block, G. 2015. Exposure to Bovine Leukemia Virus Is Associated with Breast Cancer: A Case-Control Study. *PloS One*, 10: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0134304>.
11. Ochoa-Cruz, A., Uribe, A., and Gutierrez, M. 2006. Estudio del potencial zoonótico del virus de la leucosis bovina y su presencia en casos de cáncer de seno. *Universitas Scientiarum* 11:31-40.
12. Mesa, G., Ulloa, J.C., Uribe, A.M., and Gutierrez, M.F. 2013. Open Journal of Medical Microbiology. Bovine Leukemia Virus Gene Segment Detected in Human Breast Tissue. 3:84-90.

Enfermedades zoonóticas desde el laboratorio.

Adriana del Pilar Pulido-Villamarín.

Bacterióloga y Laboratorista Clínico. Magíster en Microbiología.
Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Ciencias. Departamento de Microbiología. Bogotá.

Antecedentes

Etimológicamente las zoonosis significan *zoo*: animal y *gnosis*: enfermedad; por lo tanto, estas han sido definidas como las enfermedades y/o infecciones transmitidas de los animales hacia los humanos, con variaciones como las antropozoonosis cuando la transmisión se da de humano a animal o las saproozoonosis cuando en dicha transmisión hay intervención del medio ambiente, de un alimento o de un vector.

Históricamente, las zoonosis han evolucionado de la mano del ser humano y de los animales, desde la interpretación que se da en los textos bíblicos cuando se habla de las 10 plagas de Egipto y con Hipócrates, que fue uno de los primeros en hablar de esta interacción (Pappas, 2011), seguido por los grandes científicos de los siglos XVII - XVIII época en que la microbiología comenzó a ser tenida en cuenta como una ciencia, donde se encuentran Redi, Koch y Pasteur entre muchos otros.

Desde hace algunos años a nivel mundial y aún hoy día en Colombia, la salud humana y la salud animal han estado desligadas y parecen tomar rumbos diferentes

sin tener conciencia del lazo tan estrecho que une las dos especies. De manera interesante, desde el año 1961 la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), posicionaron y establecieron sus relaciones de trabajo en lo referente a las enfermedades zoonóticas (OMS, 2004). En apoyo a estas decisiones institucionales, la Organización Mundial de Comercio (OMC) en 1994, sugiere a la OIE el hecho de controlar las enfermedades que pueden ser transmitidas mediante el comercio internacional, luego de lo cual el ente rector publicó en 2005, el Código terrestre y el Código acuático donde se establecen normas de control, y adicionalmente publicó el Manual terrestre y el Manual acuático donde se recopilan los métodos de referencia para el diagnóstico veterinario y los requerimientos de calidad para las vacunas (Vallat, 2008). Posteriormente la misma OMC, instaura el acuerdo sobre la Aplicación de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias (MSF), relacionando el concepto de zoonosis al control y vigilancia de la salud humana, animal y vegetal; involucrándose en este proceso la Comisión del Codex Alimentarius con las normas de referencia internacional en seguridad sanitaria de los alimentos (Slorach, 2008).

Adicionalmente, en 2004, en la 72ª Sesión general de la OIE, se hizo énfasis en los desafíos que a nivel mundial los organismos involucrados con salud pública deben tener en cuenta gracias a la emergencia y reemergencia de enfermedades muchas de ellas con características zoonóticas (King, 2004), atribuidas seguramente al cambio climático, al manejo indiscriminado de los antibióticos, a los cambios culturales y tecnológicos de la humanidad y a la migración humana alrededor del mundo, entre otras. Unificados y relacionados todos los aspectos anteriormente descritos en torno la salud pública, la OMS formuló el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) en 2005, cuya finalidad es “...prevenir la propagación internacional de enfermedades, proteger contra esa propagación, controlarla y darle una respuesta de salud pública proporcionada y restringida a los riesgos para la salud pública y evitando al mismo tiempo las interferencias innecesarias con el tráfico y el comercio internacionales.” (OMS, 2005; Schneider *et al.*, 2011).

A nivel nacional, el Decreto 3039 de 2007 (Min Protección, 2007) en el que se reglamenta lo relacionado con el Plan Nacional de la Salud Pública para el cuatrenio 2007-2010 y en el actual plan Decenal de Salud Pública 2012 - 2021, las zoonosis son reconocidas como una de las 10 prioridades nacionales de salud “*Enfermedades transmisibles y zoonosis*”

Etiologías zoonóticas

Actualmente la aparición de nuevas enfermedades y la reaparición de algunas que estaban aparentemente controladas (muchas de ellas con características zoonóticas), ha hecho que sea necesario el uso de términos como enfermedades emergentes y reemergentes. Los agentes etiológicos relacionados con procesos zoonóticos corresponden a cerca del 61% de los patógenos humanos conocidos

(Schneider et al., 2011; Akritidis, 2011), estos pueden ser de origen bacteriano, parasitario (helminto y/o protozooario), fúngico, viral e incluso priónico. (Anexo 1).

Situación colombiana para algunas zoonosis

Para Colombia, el plan de intervención está enfocado en patologías como: Rabia, Leptospirosis, Encefalitis Equina Venezolana y del Este, Enfermedades Endoparasitarias (Fasciola, Cisticercosis, Toxoplasma, Giardia, Criptosporidium), Enfermedades Ectoparasitarias (Pulgas, Piojos, Ácaros), Hongos, Enfermedades transmitidas por vectores y accidente ofídico (MinProtección et al., 2010); dejando sin mencionar otras enfermedades de control y reporte que a nivel mundial tienen gran implicación en salud pública como lo son trichinellosis y tuberculosis zoonótica, entre muchas otras.

El Instituto Nacional de Salud (INS), en sus boletines epidemiológicos en el capítulo de zoonosis, reporta eventos sobre accidente ofídico, leptospirosis y vigilancia de rabia animal y humana; recientemente (2016) se han reportado casos de encefalitis equinas. En el caso específico, sobre la situación de leptospirosis a la semana epidemiológica 30 de 2016, habían sido notificados "... al Sivigila 1.452 casos de leptospirosis; 270 casos confirmados por laboratorio, 21 casos confirmados por nexo epidemiológico y 1.161 casos sospechosos..." (INS, 2016); datos donde se evidencia que solamente 19,6% de los casos notificados han sido confirmados por laboratorio, con lo anterior surge el gran interrogante ¿Qué ha ocurrido con los 1.161 casos sospechosos?. Desde el área veterinaria para la misma semana epidemiológica, el Instituto Agropecuario (ICA) en su boletín epidemiológico, no había reportado ningún caso de leptospirosis animal.

Aunque para los años anteriores al 2016, en los reportes epidemiológicos no se había hecho referencia a la situación de las encefalitis equinas, a la semana 30 de 2016 "...A la fecha han ingresado al Sivigila 10 casos probables en estudio, notificados por el municipio de Montería, departamento de Córdoba (un caso), por los municipios de Bucaramanga, Floridablanca y Piedecuesta, departamento de Santander (ocho casos) y por el municipio de Yopal, departamento de Casanare (un caso en estudio)." (INS, 2016), por su parte el ICA, en dicha semana reporta "...4. Continua epidemia de Encefalitis Equina del Este en el departamento de Casanare." (ICA, 2016). Situación que evidencia la importancia en la interacción interinstitucional y multidisciplinaria.

Adicionalmente, cabe resaltar que en los mismos reportes epidemiológicos se hace referencia a las Enfermedades Transmitidas por Vectores y a las Enfermedades Transmitidas por Alimentos y Agua (ETA), cuyas etiologías pueden ser de diverso tipo microbiológico y son reconocidas como enfermedades zoonóticas de interés en salud pública; en el caso específico de las ETA, muchas de ellas son de tipo bacteriano provenientes de alimentos de origen animal, como es el caso de la salmonelosis y la enterocolitis, entre muchas otras.

Diagnóstico por el laboratorio para algunas zoonosis.

Leptospirosis. Esta patología es causada por la espiroqueta *Leptospira interrogans* y que clínicamente puede cursar con cuadros leves como un ligero resfriado hasta cuadros sistémicos graves y crónicos como la Enfermedad de Weil y el Síndrome Pulmonar Hemorrágico asociado a leptospirosis. Generalmente en esta enfermedad predominan la insuficiencia hepática y renal, por presencia de complejos inmunes en los tejidos, además de la colonización renal por parte de la bacteria; sin embargo, características clínicas como la ictericia, la hematuria y los picos febriles entre otros, hacen que esta patología haga parte del Síndrome Febril Agudo causado por diferentes agentes etiológicos, entre ellos el virus del dengue.

Debido a la variedad en la sintomatología y por su similitud con otras patologías, clínicamente se reconoce la amplia dificultad diagnóstica, por lo que es clave contar con una buena anamnesis, especialmente indagando por la presencia de factores de riesgo como las costumbres y actividades laborales/recreacionales del paciente y las características de su domicilio, pues claramente es reconocida una transmisión ocupacional en trabajadores agropecuarios (cultivadores, cuidadores de animales, veterinarios de campo y/ plantas de beneficio etc) además de la transmisión recreacional (nadadores) y domiciliaria (plagas como roedores que contaminan alimentos).

Definitivamente, para lograr esclarecer la etiología de esta patología es necesario contar con ayudas diagnósticas de laboratorio que permitan conducir al médico hacia el diagnóstico definitivo mediante una correcta correlación. Inicialmente es indispensable contar con el reporte del hemograma, de las pruebas de función hepática (BLR, ALT-AST) y renal (BUN-Creatinina), y el parcial de orina acompañado por un análisis en campo oscuro, que, este último a pesar de su escasa especificidad y sensibilidad comienza a dar indicio de la excreción renal de la bacteria. Por último y de acuerdo con lo establecido por la OMS, la prueba de oro que brinda un diagnóstico definitivo es la Aglutinación Microscópica o Microaglutinación (MAT) (OMS, 2003) que consiste en observar en campo oscuro la aglutinación por unión antígeno-anticuerpo frente a los serovares más comunes de *L. interrogans*. El cultivo microbiológico, en medio EMJH (Ellinghausen McCullough Johnson Harris) ha dado buenos resultados sin embargo, el riesgo de escaso crecimiento y amplia contaminación son las limitantes más importantes, por lo que se han venido implementando otras técnicas como ELISA indirecto, Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) y técnicas moleculares como PCR.

Brucellosis. También conocida como Fiebre ondulante o Fiebre de Malta, es causada por un cocobacilo Gram negativo del género *Brucella* spp cuyas diferentes especies (*B. abortus*, *B. mellitensis*, *B. suis*, etc) pueden ocasionar en el ser humano cuadros asintomáticos, cuadros inespecíficos desde leves con características ondulantes hasta cuadros crónicos de afectación sistémica pero con localizaciones

ostearticulares y neurológicas, entre otras. De manera similar a la patología anteriormente descrita, la sintomatología inespecífica dificulta el diagnóstico, por lo que conocer la exposición a factores de riesgo (veterinarios, granjeros, consumo de alimentos de origen animal, etc) es importante. Adicional a esto y de acuerdo con la OMS, se debe contar con ayudas diagnósticas generales como el hemograma y la prueba de Rosa de Bengala que se constituye un tamiz de diagnóstico, el cultivo microbiológico en medios de enriquecimiento y selectivos dadas las exigencias nutricionales del microorganismo y las pruebas serológicas como la prueba de aglutinación en tubo (SAT) y/o la prueba del 2-Mercapto-etanol permitirán un diagnóstico definitivo, alternativamente se ha venido implementando el uso de PCR (FAO et al., 2006).

ETAs y Parasitosis. Microbiológica y epidemiológicamente, el diagnóstico de estas patologías está también asociado al conocimiento de las costumbres y condiciones (nutricionales, inmunológicas e incluso sociales) del paciente. En el caso específico de las ETA, dado su comportamiento poblacional es necesario comenzar con una investigación de campo, donde es indispensable obtener muestras de los alimentos posiblemente implicados, de los manipuladores de alimentos relacionados con el caso y obviamente de los pacientes asintomáticos y enfermos; cuando se presentan casos aislados, también, una correcta y completa anamnesis es indispensable. De manera general, el examen clínico dada la sintomatología inespecífica, va a ofrecer un sin número de diagnósticos diferenciales que con ayudas diagnósticas como los cultivos y aislamientos microbiológicos, análisis coprológicos/coproscoánicos y la aplicación de pruebas serológicas y moleculares, permitirán el hallazgo del diagnóstico definitivo. La elección de la prueba diagnóstica dependerá de la ubicación anatómica y del tipo de patógeno implicado.

Conclusiones

Las enfermedades zoonóticas, son patologías infecciosas causadas por una gran variedad de microorganismos que inducen en los pacientes síntomas inespecíficos que dificultan el diagnóstico definitivo, por lo que es indispensable hacer uso de pruebas de laboratorio específicas.

Adicionalmente, en ocasiones, el desconocimiento de este tipo de patologías, lleva a que solamente se realice un diagnóstico clínico siendo notificadas como casos sospechosos o enfermedades con etiología indeterminada como ocurre con los síndromes febriles agudos, epidemiológicamente esto representa un sub-registro y lleva al desconocimiento la situación real de las zoonosis.

Todo lo anteriormente expuesto, lleva una invitación al trabajo conjunto, al trabajo interdisciplinario en torno al concepto de "One Health, Una sola salud", pues como lo indica la OIE "la salud humana y la sanidad animal son interdependientes y están vinculadas a los ecosistemas en los cuales coexisten" (OIE. 2014)

Referencias

1. Akritidis N, 2011. Parasitic, fungal and prion zoonoses: an expanding universe of candidates for human disease. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(3): 331-335
2. Boseret G, Losson B, Mainil JG, Thiry E, Saegerman C, 2013. Zoonoses in pet birds: review and perspectives. *Veterinary Research* 2013, 44:36-53.
3. FAO, OIE, WHO, 2006. Brucellosis in humans and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7. <http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf>
4. Cabello CC, Cabello CF, 2008. Zoonosis con reservorios silvestres: Amenazas a la salud pública y a la economía. *Rev Méd Chile* 136: 385-393.
5. Gilbert L, 2010 Altitudinal patterns of tick and host abundance: a potential role for climate change in regulating tick-borne diseases?. *Oecologia* 162:217–225
6. Hamer SA, 2010 Interaction among invading ticks, wildlife and zoonotic pathogens. Doctor of Philosophy. Michigan State University.
7. ICA, 2016. Boletín epidemiológico semanal de alertas para acción inmediata. Semana epidemiológica número 30 de 2016 (24 julio - 30 julio). <http://www.ica.gov.co/getattachment/5872657a-955f-4297-9eb8-25284eec084c/30.aspx>
8. INS, 2016. Boletín epidemiológico Semana epidemiológica número 30 de 2016 (24 julio - 30 julio). <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2016%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2030.pdf>
9. King LJ, 2004. Enfermedades zoonóticas emergentes y reemergentes: desafíos y oportunidades. En: 72ª Sesión Comité Internacional. OIE, 2004. <http://www.oie.int/doc/ged/D696.PDF>
10. Min Protección, 2007. Decreto número 3039 de 2007. http://salud.univalle.edu.co/pdf/plan_desarrollo/decreto_3039_de_2007_plan_nacional_de_salud_publica_2007.pdf
11. MinProtección, INS, INVIMA, ICA, 2010. Plan de acción nacional e intersectorial para la prevención, vigilancia y control de algunas zoonosis y manejo del accidente ofídico en Colombia (Pani-zoo). <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/PLAN%20DE%20ACCION%20ZOOZONOSIS.pdf>
12. OIE, 2014. WHO-OIE Operational Framework for Good governance at the human-animal interface: Bridging WHO and OIE tools for the assessment of national capacities. http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Media_Center/docs/pdf/WHO_OIE_Operational_Framework_Final2.pdf
13. OMS, 2003. Human leptospirosis guidance for diagnosis, surveillance and control. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42667/1/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf
14. OMS, 2004. 57ª asamblea mundial de la salud. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/21377/1/A57_28-sp.pdf
15. OMS, 2005. Reglamento sanitario internacional. 2Ed. Ginebra. http://www.who.int/ihr/IHR_2005_es.pdf
16. Pappas G, 2011. Of mice and men: defining, categorizing and understanding the significance of zoonotic infections. *Clinical Microbiology and Infection* 17 (3): 321-325.
17. Schneider MC, Aguilera XP, Smith RM, Moynihan MJ, Barbosa da Silva J, Aldighieri A, Almiron M, 2011. Importance of animal/human health interface in potential Public Health Emergencies of International Concern in the Americas. *Rev Panam Salud Pública* 29(3): 371-379
18. Slorach SA, 2008. Papel de los Servicios Veterinarios en materia de seguridad sanitaria de los alimentos. En: Inocuidad de los alimentos en los procesos de producción animal. OIE Boletín 2008-1: 3-8 http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/International_Standard_Setting/docs/pdf/ES_role_20des_20services_20veterinarie_20securite_20sanitaire_20des_20aliments.pdf
19. Trevejo RT, Barr MC, Robinson RA, 2005. Important emerging bacterial zoonotic infections affecting the immunocompromised. *Veterinary Research*. 36: 493–506

20. Vallat B. 2008. Acceso a los mercados regionales y mundiales para todos: nueva prioridad de la OIE. En: Inocuidad de los alimentos en los procesos de producción animal. OIE Boletín 2008-1: 1-3.

Anexo 1. Listado de algunos microorganismos y organismos causantes de enfermedad zoonótica.

Tipo de Agente	Nombre	Comentarios
Bacteriano	<i>Leptospira interrogans</i>	A pesar de una aparente especificidad de hospedero todos los serovares son potencialmente zoonóticos.
	<i>Brucella</i> spp.	A pesar de una aparente especificidad de hospedero todas las especies son potencialmente zoonóticas.
	<i>Salmonella</i> spp.	A pesar de una aparente especificidad de hospedero todos los serogrupos son potencialmente zoonóticos.
	<i>Campylobacter jejuni</i>	
	<i>Escherichia coli</i> O157:H7	
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	
	<i>Listeria monocytogenes</i>	
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	
	<i>Mycobacterium</i> spp.	Complejo Tuberculoso con <i>M. bovis</i> y Complejo <i>Mycobacterium avium</i> ; además <i>M. marinum</i> , <i>M. genavense</i>
	<i>Rhodococcus equi</i>	
	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	
	<i>Ehrlichia ewingii</i>	
	<i>Bartonella henselae</i>	
	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	
	<i>Rickettsia prowazekii</i> y <i>R. typhi</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>		
<i>Bacillus anthracis</i>		
<i>Chlamydia psittaci</i>		
Parasitario - Protozoario	<i>Trypanosoma</i> spp.	Especialmente <i>T. cruzi</i> y <i>T. brucei</i>
	<i>Toxoplasma gondii</i>	
	<i>Babesia</i> spp.	
	<i>Balantidium coli</i>	
	<i>Blastocystis hominis</i>	
	<i>Cryptosporidium parvum</i>	
	<i>Giardia</i> spp.	A pesar de una aparente especificidad de hospedero todas las especies son potencialmente zoonóticas
Parasitario – Helminto Nemátodos	<i>Leishmania</i> spp.	
	<i>Trichinella</i> spp.	
	<i>Toxocara</i> spp.	
	<i>Angiostrongylus</i> spp.	
	<i>Ancylostoma</i> spp.	
	<i>Anisakis</i> spp.	
	<i>Dirofilaria</i> spp.	
	<i>Gnathostoma</i> spp.	
	<i>Thelazia</i> spp.	
	Parasitario – Helminto Céstodo	<i>Diphyllobothrium</i> spp.
<i>Echinococcus</i> spp.		
<i>Taenia</i> spp.		
Parasitario – Helminto Tremátodo	<i>Fasciola</i> spp.	
	<i>Paragonimus</i> spp.	
	<i>Clonorchis sinensis</i>	
	<i>Opisthorchis</i> spp.	
	<i>Basidiobolus ranarum</i>	
Fúngico	<i>Cryptococcus neoformans</i>	
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	
	<i>Malassezia</i> spp.	
	<i>Microsporium</i> spp.	
	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	
	<i>Penicillium marseffii</i>	
	<i>Sporothrix schenckii</i>	
	<i>Trichophyton</i> spp.	
	Viral	Hantavirus
Virus Hendra		
Virus Ebola		
Influenza H5N1		
Influenza H9N2		
Virus Nipah		
Virus del mono		
Virus del SRAS		
Encefalitis equina venezolana		
Virus de la Rabia		
Fiebre del Nilo (Arbovirus)		
Bomavirus aviar		

Fuentes: Trevejo *et al.*, 2005; Cabello & Cabello, 2008; Gilbert, 2010; Hamer, 2010; Akritidis, 2011; Boseret *et al.*, 2013