



Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"



Resúmenes de Poster Divulgativos e Informativos Presentados en las XXXVIII Jornadas Científicas "Dr. Solón Suárez", 2015 del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Summaries of Posters Exhibited in the XXXVIII Scientific Meeting "Dr. Solon Suarez" Held in the National Institute of Hygiene "Rafael Rangel" in 2015

Laboratorio de Diagnóstico de Enfermedad de Chagas

Medina Echenagucia M, Rodríguez Lucena M, Cedeño Anare M

Dirección General de Salud Ambiental, Ministerio del Poder Popular para la Salud

Desde la fundación del Laboratorio de referencia nacional para el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas en el año 1967, las actividades ejecutadas por el personal profesional y técnico calificado garantizan la eficacia, eficiencia y efectividad del servicio en base a la prevención, control e integración con la comunidad y las instituciones bajo los aspectos: Asistencial, docencia, investigación, supervisión y confirmación diagnóstica para conocer la población expuesta y evaluar los resultados obtenidos en relación a la medida de lucha aplicada por el Programa de Prevención y Control de Enfermedad de Chagas (PPCECH). Se describen la toma de muestra sanguínea y métodos aplicados en el laboratorio, para las pruebas parasitológicas: examen al fresco y extendidos coloreados, así como métodos de concentración para determinar la presencia del parásito circulando en sangre periférica, para efectuar el diagnóstico serológico como la Inmunofluorescencia Indirecta, Hemoaglutinación Indirecta y ELISA se utilizan papel filtro y suero para determinar la presencia anticuerpos anti *Trypanosoma cruzi* de la población en estudio.
Palabras Claves: Enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, diagnóstico, población.

Confirmación / Validación retrospectiva determinación de Aflatoxinas Totales (G2, G1, B2 Y B1) en alimentos, usando columna de inmunoafinidad en equipo de HPLC y Post-Derivatización.

Moreno G, Rodríguez N, Moreno K.

Laboratorio de Investigación. Unidad de Contaminantes y Residuos Químicos. División de Control de Alimentos. Gerencia Sectorial de Registro y Control. Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Comprobar mediante una Confirmación/Validación retrospectiva la adecuación del método P-DARP-002 Determinación de Aflatoxinas Totales (G2,G1,B2 y B1) en Alimentos, usando Columna de Inmunoafinidad en Equipo de HPLC y Post - Derivatización, a través de una evidencia documentada y basada en los resultados obtenidos en el Laboratorio, con la información histórica de productos involucrados con el proceso en cuestión. Fueron evaluados los parámetros de interés descritos en la AOAC 991.31, a un nivel de enriquecimiento de 30 ng/g; Desviación Estándar de Repetibilidad Sr: 1,79; Desviación Estándar Relativa de Repetibilidad (RSDr): 7,31; Desviación Estándar de Reproducibilidad SR: 2,86; Desviación Estándar Relativa de Reproducibilidad (RSDR): 11,68 y Valores de HorRat: 0,43. Los resultados obtenidos por el laboratorio para ese nivel de enriquecimiento de 30,72 ng/g, fueron: Sr: 0,08; RSDr: 4,87; SR: 0,13; RSDR: 7,62; HorRat: 0,28 respectivamente. Adicionalmente, se evaluaron de acuerdo a la data histórica los parámetros de: Selectividad (< 30%), Efecto Matriz (columna inmunoafinidad), Linealidad (Curva de Calibración) ($r^2 > 0,99$), Precisión (Recuperación) (60-120), Limite de Detección (LD): $3xSD$ y Límite de Cuantificación (LQ): $10xSD$, con resultados obtenidos de 21% para selectividad, sin efecto matriz, con $R^2 > 0,999$, el porcentaje de recuperación 104,54%, LD: 0,055 y LQ: 0,184.

Se concluye que el método cumple con los parámetros de desempeños establecidos en la A.O.A.C., Manual de garantía de calidad analítica, MAPA-LANAGRO, el Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento (CE) N° 401/2006. Anexo II y siendo apto para el propósito de validación planteado.

Palabras claves: Aflatoxinas Totales, Validación Retrospectiva, Parámetros de Desempeño

Perspectivas Regulatorias para Especialidades Farmacéuticas Nanotecnológicas en la República Bolivariana de Venezuela

Segovia V Ofelia², Padrón Mabel³, Ibarz María T¹

1. Gerencia Sectorial de Registro y Control, 2. Departamento de Farmacotoxicología, 3. Coordinación Farmacéutica. Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

La nanomedicina es la aplicación de la nanotecnología a la disciplina de la medicina, sin embargo no se ha alcanzado por los diversos organismos científicos e internacionales de regulación un consenso para una definición, por lo cual se realizó un constructo para conceptualizar una Especialidad Farmacéutica (EF) con Nanotecnología: aquella que cuyo proceso de obtención y manufactura, incorporen dentro de sus propiedades o en su formulación al menos un principio activo o excipiente, atribuibles a la nanoescala (0–100nm), que le confieren al producto final una característica novedosa. El objetivo fue establecer las pautas regulatorias para el Registro Sanitario de Nanofármacos en EF en el país, realizándose una investigación documental sobre la materia y una revisión de la Normativa Vigente para el Registro Sanitario de EF, resultando el diseño de dos formularios digitalizados en Sistema Venezolano de Registro, Control de Medicamentos y Evaluación de Productos Sanitarios (SIVERC), indicando los requerimientos desde el punto de vista regulatorio, para estas EF en dos categoría: “Nuevo A” para principios activos no registrados y “Nuevo B” para los registrados, ya que cada EF es única y la liberación del compuesto activo depende de la tecnología empleada. Se concluye que el desarrollo de este tipo de nanomedicamentos y la evaluación de las nuevas generaciones de estructuras complejas, híbridas y de nanosimilares constituirán un desafío regulatorio, por ello es fundamental trabajar para cerrar las brechas científicas y normativas en las regulaciones existentes con la finalidad de asegurar la eficacia y seguridad de los nanomedicamentos.

Palabras claves: Nanomedicina, Especialidad Farmacéutica, Regulación, Formularios.

Detección de Galactomanano en un paciente VIH con Histoplasmosis: Reporte de un caso
García N¹, Ríos S², Dolande M¹, Capote AM¹, Ferrara G¹, Alarcón V¹, Panizo MM¹
1. Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, 2. Hospital Universitario de Caracas.

El antígeno de galactomanano se encuentra presente en la pared de varios hongos y en mayor proporción en el género *Aspergillus*. Su detección es importante en pacientes onco-hematológicos con neutropenia y la positividad de la prueba no es exclusiva para *Aspergillus*. Se trata de un paciente masculino de 33 años de edad, VIH, con impresión diagnóstica de histoplasmosis diseminada, pancitopenia severa y 20 días de neutropenia. Se realizó la prueba de galactomanano en suero por primera vez obteniendo un índice de 4,806 (Positivo $\geq 0,5$). Debido al valor obtenido, se indicó cultivo en sangre y médula ósea, además de los controles sucesivos semanales de galactomanano en suero, obteniéndose los siguientes resultados: en la segunda muestra se obtuvo un índice de 2,887 ya bajo tratamiento con anfotericina B, y en la 3era, 4ta y 5ta muestra se obtuvieron índices de 1,666; 1,713; 0,632, respectivamente. Se asoció al tratamiento voriconazol y en la 6ta muestra el índice fue 0,489; en la 7ma, 8va y 9na muestras fueron 0,221; 0,253 y 0,153, respectivamente. Durante la evolución clínica se aisló *Histoplasma capsulatum* en cultivo de médula ósea. El galactomanano fue capaz de detectar precozmente la presencia del hongo 15 días antes que el cultivo y permitió monitorear la efectividad del tratamiento. Es importante destacar que Venezuela es un país endémico para la histoplasmosis, por lo tanto, hay que tener precaución en la interpretación del antígeno de galactomanano en pacientes con SIDA.

Palabras claves: Galactomanano, histoplasmosis, VIH, Índice de galactomanano.

Generación, Almacenamiento y Distribución de Agua Purificada (PW) en el Departamento de Lavado y Esterilización del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”
Padrón Pedro, Briceño Feliciano, Hernández Elio, Alvarado Carlos.
Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, Gerencia Sectorial de Producción.

En la Planta de Agua, ubicada en el Departamento de Lavado y Esterilización, del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, es la encargada de producir Agua Purificada (PW), utilizando equipos de Osmosis Reversa (OR), este proceso previamente trata el agua, con filtros de arena y de carbón activado, para retener los sólidos en suspensión y extraer el cloro del agua. Seguidamente se realiza el intercambio de minerales, proceso realizado con filtros de resina Catiónica y anionica fuerte, para retirar principalmente el calcio y el magnesio contenido en esta agua previamente tratada. Este producto denominado agua desmineralizada es almacenada en tanques construidos en acero inoxidable, de diferentes capacidades y es distribuida por líneas de transferencia directa y bidones de plástico, a los diferentes laboratorios y unidades del Instituto, también son atendidas las solicitudes realizadas por entidades externas u otras instituciones, que requieren este tipo de insumo , para el lavado de material de vidrio, preparación de medios, cultivo y preparación de sustancias químicas. Para vigilar la calidad del agua desmineralizada y purificada, se realiza un control de análisis Físico-Químico y Microbiológico, a través de la Gerencia de Control de Calidad garantizando el proceso en todas las etapas de producción desde el pre-tratamiento y posterior almacenaje del agua producida en sus diversas modalidades.

Palabras claves: Agua, osmosis reversa, filtros, distribución.

Avanzando en la Producción del Toxoide Tetánico en Espromed Bio, C.A
Arzolay Gómez M D, Faría Mora M A.
Empresa Socialista para la Producción de Medicamentos Biológicos, Espromed Bio, C.A.

El tétanos es una enfermedad infecciosa grave, causada por la bacteria *Clostridium tetani*; este microorganismo es un bacilo estrictamente anaerobio esporulado. Esta enfermedad es prevenible por medio de la inmunización con vacunas que contienen toxoide tetánico, una neurotoxina modificada que induce la formación de una antitoxina protectora. En Venezuela, este antígeno fue elaborado desde hace más de 50 años por el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” mediante el uso del Fermentador Caracas, un equipo de limitada capacidad (40 litros). En la actualidad, la Empresa Socialista para la Producción de Medicamentos Biológicos se encarga de la producción del toxoide tetánico mediante la utilización de un fermentador anaeróbico con un volumen de trabajo de 500 litros. Para el inicio de la producción de la toxina tetánica bajo este sistema de fermentación, en el Área de Producción se están estandarizando los procesos previos a la elaboración de los lotes de consistencia. Dentro de los avances obtenidos podemos destacar la estandarización de la preparación y activación del medio Latham, optimización de los parámetros de purificación del toxoide tetánico y pruebas de escalamiento.

Palabras claves: *Clostridium tetani*, Toxoide Tetánico, vacunas.

Avances Tecnológicos del Proceso de Obtención de la Vacuna Pertussis en Venezuela.
Quintana Galindez N del M, *Quintero Montes de Oca Julio C, Martín Alexander Y L,
Zamora N C.
Empresa Socialista para la Producción de Medicamentos Biológicos, Espromed Bio, C.A.

Bordetella pertussis es la bacteria patógena causante de la tos ferina, una infección de las vías respiratorias superiores, que puede afectar a personas de cualquier edad y causar discapacidad permanente en los niños de menor edad e incluso la muerte. En 1906 fue aislado este patógeno por primera vez por Bordet y Gengou. En Venezuela (1956), el pionero en el desarrollo de la vacuna contra esta enfermedad fue el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, mediante métodos microbiológicos convencionales empleando botellas Roux. En 1989 se desarrolla e incorpora el método de producción utilizando fermentadores industriales cuya capacidad permitió obtener 3 millones de dosis por año. Actualmente en Espromed Bio C.A. se lleva a cabo el desarrollo del Antígeno Pertussis mediante altas tecnologías, tales como biorreactores, microfiltración, los cuales cuentan con sistemas CIP (Cleaning In Place) y SIP (Sterilization In Place). En particular, la producción de lotes experimentales ha permitido la optimización de los parámetros en cada etapa del proceso, dando cumplimiento a las normativas establecidas para la producción de biológicos. El área de producción de Vacuna Pertussis tiene una capacidad instalada de 50 millones de dosis anuales que serán empleadas en la formulación de la vacuna DPT, base de otras vacunas combinadas.

Palabras claves: *Bordetella pertussis*, biotecnología, vacuna, biológico.

**Desarrollo de las Soluciones de referencia requeridas en la calibración de los Conductímetros
Henriques De Faría JC, De Abreu Abreu MT, López de Álvarez RM, Mantilla Villarroel MY,
Soto Carpio SE, Vargas Figueras AY
Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”**

Desarrollo de las soluciones de referencia requeridas en la calibración de los conductímetros, que verifican la concentración de iones presentes, en la producción de agua para ensayos y análisis. La conductividad eléctrica es un parámetro utilizado para medir la concentración de iones en solución. Por ello, el agua destilada utilizada en los ensayos y análisis del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR) debe presentar rangos mínimos de conductividad medidos empleando conductímetros, los cuales requieren soluciones de referencia para su calibración periódica y efectiva. El objetivo consiste en desarrollar las soluciones de referencia de baja conductividad eléctrica, requeridas como patrones de referencia en el procedimiento de calibración de los indicadores de conductividad, las cuales no son producidas actualmente en el país y se desarrollarán en el Laboratorio de Metrología del INHRR.

Palabras claves: Soluciones, Referencia, Conductividad, Calibración, Conductímetros.

Creación de la Red de Diagnóstico de Aspergilosis invasora utilizando el Biomarcador Galactomanano en pacientes susceptibles

Dolande M^{1,2}, García N¹, Alarcón V¹, Martínez JR³, González K³, Borrero L⁴, Vierma H⁵, Reyes H⁶, Panizo MM¹, Ferrara G¹, Capote AM¹, Blanco MA², Fandiño C³, Torres L⁷, Lopes Colombo A⁸

1. Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, 2. Clínica Santa Sofía, Caracas, 3. Hospital Vargas de Caracas. 4. Complejo Hospitalario “Dr. Enrique Tejera”, Valencia, 5. Hospital de Clínicas Caracas, 6. Hospital “Dr. Domingo Luciani”, 7. Caracas, Sociedad Venezolana de Microbiología (Capítulo Metropolitano) Caracas, 8. Universidad Federal de São Paulo, Brasil.

El diagnóstico de la Aspergilosis invasora (micosis con alta tasa de morbimortalidad) por métodos convencionales es difícil, tardío y poco sensible. El antígeno galactomanano para *Aspergillus*, es el principal biomarcador capaz de diagnosticar precozmente aspergilosis por su alta sensibilidad. Implementar la red diagnóstica de aspergilosis detectando Galactomanano (GM) en pacientes susceptibles de presentar invasión tisular en 6 centros de salud a nivel nacional. Los centros de salud se seleccionaron por tener consulta especializada. Los recursos para proveer de equipos y reactivos a los centros fue por parte de la Sociedad Venezolana de Microbiología. Se realizó capacitación a microbiólogos sobre la ejecución e interpretación de la prueba, así como instrucciones sobre la toma, envío y conservación de muestras. Se realizó un taller para médicos y microbiólogos para lo cual se contó con un asesor internacional. Para la recolección de datos personales y clínicos del paciente se elaboró una ficha electrónica (aplicación android). Desde el mes de marzo a julio 2015, se han procesado 133 muestras (99 sueros, 30 Lavado bronco alveolar, 3 Liq. Pleural y 1 LCR), de los cuales en 67 (50,4%) resultaron GM positivo y 66 (49,6%) negativos. Los resultados obtenidos fueron enviados al laboratorio de referencia para analizar y evaluar la calidad, y eficacia de la prueba. Los datos preliminares han contribuido al conocimiento de ésta micosis utilizando como herramienta diagnóstica GM por primera vez en Venezuela. El diagnóstico oportuno, tiene impacto en la sobrevida de los pacientes, ya que se podrá indicar tratamiento dirigido basado en evidencia.

Palabras claves: aspergilosis invasora, Galactomanano, EORTC, Tratamiento antifúngico

Coinfección Histoplasmosis, Paracoccidioidomicosis y Tuberculosis en Paciente con Derrame Pleural

Pacheco Kayaspo DL¹, Echeverria Torres MA¹, Zhenia Fuentes A²

1. Escuela de Medicina José María Vargas de la Universidad Central de Venezuela

2. Servicio de Neumonología del Hospital Simón Bolívar, Complejo Hospitalario Dr. José Ignacio Baldo, El Algodonal. Caracas.

Introducción: El derrame pleural (DP) puede ser una forma de presentación de histoplasmosis pulmonar en niños, pacientes de edad avanzada y en inmunocomprometidos, principalmente VIH+. Se expone evolución de un caso de asociación de histoplasmosis, paracoccidioidomicosis y tuberculosis en paciente con DP.

Caso clínico: Paciente masculino de 76 años de edad, natural del estado Yaracuy, sin antecedentes patológicos conocidos, fumador, contacto de paciente tuberculoso. Con inicio de enfermedad actual 2 meses previos a su ingreso, caracterizado por tos seca, fiebre no cuantificada, disnea, dolor torácico de tipo pleurítico en hemitórax derecho, sudoración nocturna, y pérdida de peso de aproximadamente 20 kg, acude a CDI de donde es referido al servicio de neumología del Hospital José Ignacio Baldo, e ingresa con signos clínicos y confirmación imagenológica de derrame pleural derecho, clasificado como exudado por estudios citoquímicos del líquido pleural (LP). En la muestra enviada a la Sección de Micología Medica del IMT-UCV, se reporto presencia de levaduras intracelulares compatibles con *Histoplasma capsulatum* en LP, y en esputo levaduras multigemantes compatibles con *Paracoccidioides brasiliensis*, además de baciloscopia positiva. Permanece hospitalizado 29 días con tratamiento antituberculoso Esquema 1 y antimicóticos, con mejoría clínico radiológica.

Discusión: La tuberculosis es la primera causa de exudados pleurales en nuestro medio y se reporta que los hongos son responsables solo del 1% de los casos, además rara vez pueden ser evidenciados en liquido o biopsia pleural. En este caso pudo demostrarse etiología del DP por *Histoplasma capsulatum*, y coinfección con otras dos enfermedades granulomatosas, paracoccidioidomicosis y tuberculosis

Palabras claves: Tuberculosis, Histoplasmosis, Paracoccidioidomicosis.

**Campaña de Prevención en Salud en el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”:
Control del Dengue y Chikungunya**
**Figuera O, Guevara R, Rodríguez Y, Zambrano J, Brito Y, Monsalve I, Blanco Y, Pérez H,
Muñoz J, Sánchez H, Gómez J, Suarez M, Porras N**
Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 100 países han sido afectados por epidemias de dengue, problema grave para los países Suramericanos donde sus condiciones climáticas favorecen la predominancia de dos vectores: *A. aegypti* y *A. albopictus*, ambos transmisores de los virus Dengue y Chikungunya. La facilidad con la que se han esparcido estas patologías, se debe a los viajes frecuentes de personas a zonas afectadas por los virus; los fenómenos climáticos crean las condiciones ideales para la diseminación global de estos vectores. La urbanización no controlada provoca fallas en el suministro de agua y eliminación adecuada de residuos, generando la necesidad de mantener de forma continua campañas de Prevención y control de las patologías.

Actualmente los gobiernos Suramericanos se encuentran en alerta sanitaria por el incremento sostenido de casos de fiebre Chikungunya desde el primer caso autóctono en San Martín. En 1997, se reunió en Venezuela el *grupo de trabajo* para elaborar el *Plan continental* cuyo objetivo fue incrementar acciones de combate a los vectores para lograr su erradicación y eliminar la circulación del dengue y actualmente Chikungunya. Los lineamientos requieren la participación comunitaria y de centros de investigación efectivos que generen actividades informativas y modifiquen las prácticas humanas que propicien la eliminación de criaderos potenciales. En el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, se diseñó una Campaña informativa para la educación en salud de la comunidad mediante juegos didácticos, materiales impresos y audiovisuales promoviendo la erradicación del Dengue y el Chikungunya.

Palabras claves: Dengue, Chikungunya, vectores, criadero, prevención.

Sensibilización y Bloqueo de Placas de Poliestireno con Anti IgM Humana para las Técnicas de Mac Elisa

Muñoz J, Sánchez H, Figuera O

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

La técnica ELISA IgM fue descrita por primera vez en el año 1971 por dos equipos de trabajo, Engvall, Perlmann y Van Weernen, Shnnurs. El fundamento de la técnica es la capacidad que tienen algunos sustratos sólidos de unir inespecíficamente moléculas biológicas que pueden ser detectadas por un complejo enzimático que genera un producto coloreado medible por un espectrofotómetro o colorímetro. En los últimos años se han desarrollado diferentes sistemas inmunoenzimáticos, siendo la MAC ELISA de captura IgM la técnica más utilizada para el diagnóstico de infecciones agudas. Es una variante de la ELISA Sándwich “DAS” (Double Antibody Sandwich). En el 1999, Zambrano J. y colaboradores optimizaron la MAC ELISA, logrando disminuir los tiempos de Sensibilización y Bloqueo en los pozos de ensayo. En la sensibilización se fija una concentración de anticuerpos o antígenos en el fondo del pozo de poliestireno. La fijación de moléculas ocurre por interacción hidrofóbica e inespecífica y a partir de este paso, el resto de las reacciones ocurrirá de forma específica. Por último, en el bloqueo se fijan moléculas inertes al pozo sensibilizado, con la finalidad de impedir interacciones inespecíficas en el resto de la prueba, las soluciones de bloqueo comúnmente usados son gelatina, albumina bovina y la que usamos en el Laboratorio de Inmunoserología Viral es la leche descremada. La importancia de estos pasos previos a la MAC ELISA es garantizar la especificidad de la prueba y elimina la posibilidad de unión de otras moléculas al sustrato sólido.

Palabras claves: MAC ELISA, diagnóstico, sensibilización, bloqueo.