

## Resumen de conferencia

# Entendiendo los procesos de ensamblaje y remodelación de la pared celular fúngica para el diseño de estrategias novedosas en el tratamiento de las micosis

Gustavo A. Niño Vega\*

*Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.*

En hongos patógenos de humanos, la pared celular es la primera interfase de contacto en la interacción hongo-hospedero, la cual puede definir, a través de diferentes mecanismos, si la micosis se desarrolla o no. La importancia de la pared celular para la supervivencia de la célula fúngica, así como el hecho de que los componentes estructurales de la misma son requeridos para la integridad del hongo, pero no se encuentran presentes en el hospedero humano, hacen de sus mecanismos de síntesis el foco de estudios en busca de tratamientos antifúngicos más específicos y efectivos.

A diferencia de la estrategia clásica de enfocarse en las síntesis de componentes de la pared celular, las cuales ocurren dentro de la célula, la presente propuesta cambia de perspectiva enfocándose en las enzimas extracelulares envueltas en la remodelación de la pared celular fúngica, las cuales estarían mucho más accesibles para un futuro desarrollo de compuestos dirigidos a disminuir (o aumentar) la actividad de dichas enzimas, y en consecuencia, producir cambios en la pared celular que podrían desenmascarar a los componentes inmunogénicos de la misma, permitiendo al sistema inmune del hospedero la eliminación del agente infeccioso.

Como organismo modelo para explorar esta estrategia usamos *Sporothrix schenckii*, uno de los agentes conocidos de la esporotricosis, micosis subcutánea de humanos y otros mamíferos, para el que contamos con información de la composición y mecanismos de síntesis de su pared celular, así como con herramientas de manipulación genética ya probadas en el mismo. Además, desde 2014 tenemos su genoma disponible. Nos hemos enfocado en solo uno de los componentes de la pared celular de *S. schenckii*, el  $\beta$ -glucano, componente estructural de la pared. Por un análisis previo del proteoma de la pared celular de las células levaduriformes de *S. schenckii*, hemos identificado cuatro  $\beta$ -glucanasas

que podrían tener un papel en la remodelación del  $\beta$ -glucano de la pared. Además, hemos identificado las secuencias de sus posibles genes estructurales en el genoma de *S. schenckii*. En la presente charla, revisaremos las estrategias que hemos usado en este proyecto.

El presente trabajo ha sido apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), México, dentro del programa Ciencia de Frontera 2019/proyecto N° 170701.

**Palabras clave:** pared fúngica, ensamblaje, remodelación, estrategias de tratamiento de las micosis, *Sporothrix schenckii*,  $\beta$ -glucano,  $\beta$ -glucanasas

\*Correspondencia:  
Email: [gustavo.nino@ugto.mx](mailto:gustavo.nino@ugto.mx)



**Gustavo A. Niño Vega:** Licenciado en Biología. Universidad Central de Venezuela. Doctorado. Biología Molecular y Celular, Universidad de Aberdeen, Escocia, Reino Unido. Posdoctorado. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Venezuela. Investigador Asociado. IVIC, Venezuela. 1999 - 2010. Investigador Asociado Titular. IVIC, Venezuela. 2010 - 2016. Profesor Titular e Investigador a tiempo completo. Departamento de Biología, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México. Enero 2016 - presente. Línea de investigación principal: Investigación en biología molecular de hongos patógenos. Estudio de factores de virulencia en hongos patógenos.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3760-5620>.  
Web of Science Researcher ID: M-5333-2018

## Resumen de conferencia

---

### *Pneumocystis*: más allá de la neumonía

Enrique Calderón Sandubete\*

*Instituto de Biomedicina de Sevilla. Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. Sevilla, España*

---

*Pneumocystis jirovecii*, conocido previamente como *Pneumocystis carinii* sp. f. *hominis* es un hongo atípico, con tropismo pulmonar que causa neumonía grave en sujetos inmunodeprimidos. Sería con la eclosión de la epidemia de SIDA cuando este microorganismo adquiriría notoriedad al ocupar un lugar prominente como uno de los mayores problemas de salud pública a escala mundial. En la actualidad, la neumonía por *Pneumocystis* (PcP) se mantiene todavía como un importante problema sanitario con una alta morbilidad y mortalidad entre los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los infectados por el VIH. Sin embargo, hoy día la relevancia de esta infección trasciende el campo de la patología oportunista VIH. En las últimas décadas el aumento de los pacientes sometidos a inmunodepresión farmacológica como tratamiento de patologías autoinmunes o como requisito para los trasplantes, así como la mayor agresividad de los protocolos terapéuticos en oncología y hematología, ha originado un aumento importante de las infecciones por este patógeno en pacientes inmunodeprimidos sin infección por VIH, cuyo control constituye un importante reto médico.

No obstante, actualmente el interés por este microorganismo trasciende a los sujetos inmunodeprimidos y cada vez más datos apuntan a que conocemos sólo la punta del iceberg de las manifestaciones que la infección por *Pneumocystis* puede producir en el hombre. El desarrollo de técnicas moleculares muy sensibles ha permitido demostrar la presencia de este microorganismo en sujetos sin manifestaciones clínicas ni radiológicas de neumonía utilizando muestras biológicas que no requieren técnicas invasivas para su obtención como el esputo, los lavados orofaríngeos o los aspirados nasofaríngeos. Esta situación ha sido denominada infección subclínica, estado de portador o colonización y ha despertado un gran interés, tanto por las implicaciones clínicas que pudiera tener como por su importancia para entender el ciclo completo de la infección por *P. jirovecii* en la especie humana.

En este último aspecto, se ha podido demostrar con métodos moleculares, tanto en modelos animales como en

el hombre, que los huéspedes inmunocompetentes colonizados por *Pneumocystis* pueden actuar como reservorios y fuentes de transmisión del microorganismo a sujetos susceptibles. Por otra parte, las técnicas moleculares también han servido para confirmar la capacidad de *P. jirovecii* de transmitirse verticalmente por vía transplacentaria en la especie humana, como se había demostrado previamente en el conejo.

Estudios seroepidemiológicos han demostrado que un alto porcentaje de la población infantil ha tenido contacto con este microorganismo, cuya primoinfección en los niños pequeños puede manifestarse como una infección respiratoria aguda. Se ha comprobado que los lactantes colonizados por *Pneumocystis* presentaban un aumento en la producción de moco en el tejido pulmonar, que podría deberse a la capacidad de *Pneumocystis*, observada en modelos animales, de activar el gen C1Ca3 expresado en las células caliciformes productoras de moco. Por otra parte, en los recién nacidos prematuros se ha demostrado la relación entre la primoinfección por *Pneumocystis* y el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio neonatal y displasia broncopulmonar.

Las técnicas moleculares también han permitido mostrar en los últimos años datos que implican a *P. jirovecii* como un patógeno potencialmente importante en enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC. En este sentido, varios estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes se encuentran colonizados por *Pneumocystis*, con una prevalencia que varía del 10% al 40% según las áreas geográficas y la técnica de identificación empleada. Un trabajo de nuestro grupo ha demostrado que los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8) se encuentran más elevados en los pacientes con EPOC colonizados por *Pneumocystis* que en los que no lo están, lo cual apoyaría su participación en la respuesta inflamatoria de la EPOC.

Otros estudios, tanto en modelos animales como en el hombre, han aportado evidencias del posible papel de la colonización por *P. jirovecii* en la fisiopatología de la EPOC. En este sentido, se ha podido comprobar en un modelo de desarrollo de enfisema en ratones sometidos al

humo del tabaco, que la colonización por *Pneumocystis* acelera el proceso, y en otro modelo animal de macacos inmunodeprimidos que produce obstrucción en el flujo aéreo y desarrollo de enfisema, con aumento local de citoquinas inflamatorias en el tejido pulmonar. En esta misma línea, se ha podido comprobar que la prevalencia de colonización en los pacientes con EPOC tiene una correlación directa con la gravedad de la obstrucción espirométrica, siendo mayor en estadios avanzados de la enfermedad. No obstante, la información existente sobre los efectos de la colonización por *Pneumocystis* en el ser humano es aún limitada. Los datos disponibles muestran que la neumonía por *Pneumocystis* constituye todavía un importante problema mundial de salud pública, que no afecta sólo a los pacientes con SIDA, y que la colonización/infección por *P. jirovecii* podría desempeñar un papel importante en algunas enfermedades humanas, hasta ahora no sospechado y muy poco estudiado. Todo ello justifica que resulta imprescindible continuar investigando sobre la infección por *Pneumocystis* en el ser humano.

**Palabras clave:** *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por *Pneumocystis*, VIH, EPOC, diagnóstico molecular, colonización.

\*Correspondencia:

Email: [ecalderon@us.es](mailto:ecalderon@us.es)



**Enrique Calderón Sandubete:**

Doctor en Medicina y Cirugía.  
Máster en Metodología de  
Investigación Clínica.

Especialista en Medicina Interna  
en el Hospital Universitario  
Virgen del Rocío de Sevilla  
(España). Profesor Titular de  
Medicina y Vicedecano de  
Innovación de la Facultad de

Medicina de Sevilla. Jefe de Grupo en el CIBER en  
Epidemiología y Salud Pública. Investigador Responsable del  
Instituto de Biomedicina de Sevilla. Hospital Universitario  
Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. Académico  
Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de  
Cádiz. Co-Editor Jefe de Revista Clínica Española. Ex -  
Presidente de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna.  
Investigador principal en diferentes proyectos de investigación  
de ámbito nacional e internacional y autor de más de 200  
publicaciones en revistas científicas.

## Resumen de conferencia

---

### Diagnóstico de histoplasmosis en pacientes VIH: experiencia en la implementación de la prueba de antígeno

Narda Medina\*

Consultora Internacional Programa Especial de Resistencia a los Antimicrobianos de la Organización Panamericana de la Salud – Guatemala

---

La histoplasmosis, una infección endémica en Latinoamérica, es causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*, cuyo nicho natural son suelos enriquecidos con excretas de aves o murciélagos. La inhalación de microconidias puede provocar infección pulmonar, que en pacientes con VIH puede diseminarse a órganos como el bazo y el hígado. La presentación clínica varía según el estado inmunológico del paciente. En personas con VIH, la histoplasmosis diseminada es común y puede presentarse con síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general y pérdida de peso. Este espectro clínico dificulta el diagnóstico diferencial con otras enfermedades como la tuberculosis. El diagnóstico de la histoplasmosis ha evolucionado, con técnicas que incluyen cultivo e histopatología, detección de anticuerpos y antígeno, y métodos basados en la PCR. Sin embargo, cada método tiene limitaciones.

El cultivo y la histopatología, aunque considerados métodos de referencia son lentos y tienen baja sensibilidad. La detección de anticuerpos, aunque útil para identificar una respuesta inmune, puede ser limitada en pacientes inmunocomprometidos. Por otro lado, la detección de antígeno de *H. capsulatum* se ha convertido en el método preferido, debido a su alta sensibilidad y especificidad, así como su capacidad para proporcionar resultados rápidos y útiles para el monitoreo del tratamiento. A pesar de estos avances, el acceso a pruebas de detección de antígeno sigue siendo limitado en algunos países. Sin embargo, se han realizado esfuerzos para incluir estas pruebas en listas de diagnóstico esencial y guías clínicas, lo que podría mejorar el acceso y la atención para pacientes con histoplasmosis, especialmente aquellos con VIH.

En resumen, el diagnóstico de la histoplasmosis presenta desafíos, pero también oportunidades para mejorar la detección y el manejo de esta enfermedad potencialmente mortal. La integración de programas que puedan abordar el diagnóstico rápido de infecciones oportunistas es una alternativa importante. En Guatemala, se implementó un programa de tamizaje para infecciones oportunistas que

conllevó las siguientes acciones: (i) establecimiento de un programa de educación continuada, (ii) introducción de un programa de tamizaje diagnóstico de las principales infecciones oportunistas fúngicas, y (iii) seguimiento de los casos. El programa para tamizaje para infecciones oportunistas incluyó el diagnóstico de: i) histoplasmosis, ii) criptococosis, iii) tuberculosis y iv) micobacterias no-tuberculosas. Se incluyeron a tres grupos de pacientes, independientemente de su estado de inmunodepresión celular: i) pacientes de reciente diagnóstico de VIH, ii) pacientes que abandonaron la TARV y retornaron a la atención (retornos) y iii) pacientes en TARV con sospecha clínica de una infección oportunista (pacientes en ARV). El programa lo desarrolló y coordinó un laboratorio central de diagnóstico (Diagnostic Laboratory Hub «DLH»), para una red de 13 unidades que atienden a pacientes con VIH en el país. Este enfoque de tamizaje también permitió identificar pacientes con múltiples infecciones y facilitó el inicio seguro de la terapia antirretroviral. Se concluyó que las pruebas de detección de antígenos de *Histoplasma* y *Cryptococcus* deberían considerarse como referencia para el diagnóstico de estas infecciones en personas con VIH, y se destacó la subestimación previa de la carga de histoplasmosis y criptococosis en Guatemala, así como posiblemente en otros países de la región. Además, se resaltó el impacto particular de la enfermedad avanzada por VIH en el país, con una de las tasas más altas a nivel mundial.

**Palabras clave:** histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*, VIH, prueba de antígeno, programa de tamizaje, infecciones oportunistas.

---

\*Correspondencia:

Email: [medinanar@paho.org](mailto:medinanar@paho.org)



**Narda Medina:** Licenciada en Microbiología Clínica. Universidad de San Carlos de Guatemala (Guatemala). Maestría en Ciencias en Microbiología y Salud Pública. Universidad de Alcalá (Madrid, España). Candidata a Doctor en Microbiología y Parasitología. Universidad Complutense (Madrid, España). Coordinador de Investigación y Desarrollo. Asociación de Salud Integral, Ciudad de Guatemala.

Equipo de Salud Global. Subdivisión de Enfermedades Micóticas, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), Atlanta Georgia. Consultor Internacional del Programa Especial de Resistencia a los Antimicrobianos (Micología). Prevención, Control y Eliminación de Enfermedades Transmisibles (CDE). Organización Panamericana de la Salud.

## Resumen de conferencia

### Epidemiología, clínica y diagnóstico de la Paracoccidioidomicosis

José Pereira Brunelli\*

Centro de Especialidades Dermatológicas. Ministerio de Salud Pública de Paraguay. La Asunción, Paraguay.

El objetivo de esta presentación es proporcionar una visión general exhaustiva de la paracoccidiomicosis, abordando su etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y opciones de tratamiento. Además, se pretende destacar la importancia de la identificación precisa de la especie de *Paracoccidioides*, así como la diferenciación de esta enfermedad de otras patologías con manifestaciones similares. Al finalizar, los asistentes deberían tener un conocimiento sólido de esta micosis sistémica, incluyendo sus factores de riesgo, métodos de diagnóstico y opciones terapéuticas disponibles. La paracoccidiomicosis (PCM), también conocida como "blastomicosis sudamericana" o "enfermedad de Lutz-Splendore", es una micosis sistémica causada por el hongo *Paracoccidioides*. Su primer caso fue reportado por Adolfo Lutz en 1908, seguido por importantes descubrimientos y avances en el diagnóstico y tratamiento a lo largo de los años. *Paracoccidioides spp.* comprende varias especies, como: *P. brasiliensis*, *P. lutzii*, *P. americana*, *P. restrepiensis*, *P. venezuelensis*, y dos especies nuevas, que no crecen en los cultivos, que son: *P. cetii* y *P. lobogeorgii* (antes *L. loboii*). La distribución geográfica está restringida a América Latina, con Brasil teniendo el mayor número de casos. La incidencia varía, con Brasil y Colombia mostrando los rangos más altos. *Paracoccidioides* se encuentra en el suelo y puede infectar a humanos y animales, especialmente en áreas rurales con condiciones climáticas específicas.

La PCM afecta principalmente a hombres adultos mayores de 30 años, con una proporción de aproximadamente 22:1 en comparación con las mujeres. Factores como el tabaquismo, el alcoholismo, la desnutrición y la ocupación agrícola aumentan el riesgo de infección. La inhalación de propágulos del hongo puede desencadenar la infección, que puede manifestarse con diversas formas clínicas, donde la forma más común es la forma crónica que puede producir desde una infección pulmonar primaria hasta afectación de diferentes órganos y sistemas. El diagnóstico se realiza mayormente mediante microscopía, con la observación de levaduras multibrotantes de 10 a 40  $\mu\text{m}$ . También se realizan cultivos, pruebas serológicas y técnicas moleculares, con énfasis en la identificación precisa de la especie. Es importante diferenciar la PCM de otras

enfermedades con manifestaciones similares, como la leishmaniasis, histoplasmosis y tuberculosis.

El tratamiento incluye antifúngicos como el itraconazol, con diferentes opciones según la gravedad de la enfermedad y la disponibilidad de los fármacos. En conclusión, la paracoccidiomicosis es una enfermedad micótica sistémica endémica que ha sido objeto de estudio y avances significativos en el diagnóstico y tratamiento desde su primer reporte en 1908. La variedad de especies de *Paracoccidioides* y su distribución geográfica restringida a América Latina, subrayan la importancia de comprender su ecología y epidemiología para abordar eficazmente la enfermedad. Los factores de riesgo resaltan la necesidad de medidas preventivas y educativas en las poblaciones vulnerables. La diversidad de manifestaciones clínicas y la importancia del diagnóstico preciso hacen hincapié en la necesidad de un enfoque multidisciplinario y la utilización de diversas técnicas de laboratorio.

Por último, el tratamiento con antifúngicos, aunque efectivo, debe adaptarse a la gravedad de la enfermedad y la disponibilidad de medicamentos, destacando la importancia de la investigación continua en este campo para mejorar los resultados clínicos y reducir la carga de la enfermedad.

**Palabras clave:** Paracoccidioidomicosis, diagnóstico, tratamiento, factores de riesgo, micosis sistémica.

\*Correspondencia:

Email: [jose\\_pereira15@hotmail.com](mailto:jose_pereira15@hotmail.com)



**José Pereira Brunelli:**

Bioquímico Clínico de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción. Especialista en Bacteriología Clínica en la Universidad Nacional del Nordeste – Argentina. Alumno de Maestría en Micología Médica – Universidad Nacional del

Nordeste, Argentina. Miembro y Embajador en Paraguay de ISHAM. Socio fundador y miembro de la Comisión directiva

actual de la Red Iberoamericana de Investigación en Micología. RIIMICO. Miembro de Grupo del Consorcio de Educación e Investigación para el estudio de las Micosis. Jefe de Laboratorio

de Microbiología del Centro de Especialidades Dermatológicas, San Lorenzo Paraguay.

## Resumen de conferencia

# Impacto del uso del MALDI-TOF MS en la identificación de hongos levaduriformes y filamentosos a nivel clínico

Giuseppe Antonio Ferrara Valvano\*

*Referencia Laboratorio Clínico – República Dominicana*

Los patógenos fúngicos representan una gran amenaza para la salud pública, ya que están volviéndose cada vez más comunes y resistentes al tratamiento, por lo tanto, la identificación rápida y confiable es crucial para el inicio de un tratamiento adecuado en pacientes con enfermedades fúngicas, especialmente en las formas invasivas que afectan a pacientes críticamente enfermos e inmunosuprimidos con una alta mortalidad. Históricamente, la identificación de levaduras y hongos filamentosos se ha basado en una combinación de características fenotípicas y morfológicas, pero la identificación a nivel de especie en sentido estricto (*sensu stricto*) no se puede obtener únicamente utilizando métodos fenotípicos y requiere de métodos moleculares, los cuales no están ampliamente disponibles en los laboratorios de micología. En los últimos años, la proteómica se ha convertido en un método rápido para la identificación de microorganismos, representada por el MALDI-TOF MS, de sus siglas en inglés Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry, cuyo acrónimo significa: espectrometría de masas de tiempo de vuelo, ionización y desorción láser asistida por matriz. Con esta metodología los microorganismos se transfieren a una placa, en donde se coloca una matriz orgánica encima de estos. Luego se ionizan con un láser de nitrógeno para separar las moléculas ionizadas, que se aceleran a través de un campo magnético, migrando con una velocidad acorde a su relación masa-carga ( $m/z$ ) en un tubo de vacío, y al final un detector mide el tiempo de vuelo y su abundancia. En este método, las proteínas desconocidas son hidrolizadas en pequeños péptidos, cuyas masas absolutas se determinan mediante un espectrómetro de masas, creando un espectro de proteínas desconocido que se compara con una base de datos de espectros de referencia.

La identificación se basa entonces en la similitud del espectro del desconocido con el espectro de referencia. El MALDI-TOF MS ha tenido un impacto significativo en la identificación de levaduras y hongos filamentosos en laboratorios clínicos y de investigación, ya que permite una identificación rápida y precisa de microorganismos

basada en perfiles proteicos únicos, ofreciendo una identificación confiable, reduciendo el tiempo para el diagnóstico y permitiendo una identificación precisa a nivel de especie, lo que es crucial para el tratamiento adecuado de las infecciones fúngicas. Aunque el uso del MALDI-TOF MS es altamente aceptado para identificar levaduras, todavía existen algunos problemas cuando se trata de hongos filamentosos. Esto se debe primero a que poseen una pared celular más robusta, compuesta principalmente por glucanos y quitina; en segundo lugar, tienen una morfología que cambia rápidamente (micelio/conidios), lo que también da como resultado espectros diferentes; en tercer lugar, las bibliotecas de referencia de hongos disponibles comercialmente no son tan completas como las bacterianas y de levaduras actualmente.

En conclusión, la identificación precisa a nivel de especie de levaduras y hongos filamentosos, particularmente dentro de complejos de especies crípticas, es altamente factible con el uso del MALDI-TOF MS. La amplia disponibilidad de esta plataforma en escenarios de diagnóstico clínico tendrá un impacto significativo en los resultados de los pacientes, al permitir la identificación e inicio más rápido de una terapia adecuada, convirtiéndose claramente en una de las herramientas esenciales en los laboratorios de micología médica, reduciendo significativamente los tiempos de respuesta en los procesos de identificación.

**Palabras clave:** MALDI-TOF MS, identificación de levaduras y hongos filamentosos, proteómica, espectrometría de masas

\*Correspondencia:

Email: [gferrara1971@gmail.com](mailto:gferrara1971@gmail.com)



**Giuseppe Antonio Ferrara Valvano.**  
Licenciado en Bioanálisis. UCV.  
Especialista en bacteriología clínica.  
Especialista en micología médica.  
Magíster en Sistemas de la Calidad.  
Como Bioanalista, se ha desarrollado en el ámbito público y privado desde hace 27 años. Actualmente trabaja como Supervisor Técnico del Departamento de Micología de Referencia Laboratorio

Clínico en República Dominicana Se ha desempeñado como docente e investigador, al igual que en la formación y capacitación de estudiantes de pre y postgrado.

## Resumen de conferencia

---

### Antifúngicos ¿Qué evaluar? ¿Qué informar? Enfoque desde el genotipo

Guillermo García Efron\*

*Universidad Nacional del Litoral CONICET - Argentina*

---

Aunque no tan ubicua como las pruebas de sensibilidad a los antibacterianos, la evaluación de la sensibilidad a los antifúngicos se está convirtiendo en una herramienta de creciente importancia en los laboratorios de microbiología clínica. En la actualidad, hay distintos métodos estandarizados basados en técnicas de microdilución en caldo y difusión en agar utilizando discos de papel embebidos en antifúngicos. Además, existen otros métodos comerciales disponibles que incluyen la difusión en agar utilizando tiras con gradientes de concentraciones (por ejemplo, Etest), microdiluciones preparadas (Sensititre®) y métodos automatizados (VITEK®).

El objetivo de estas pruebas debe ser la determinación de resultados de manera confiable, que permitan orientar la terapia antifúngica, generar datos epidemiológicos y establecer la tasa de resistencia a los antifúngicos. En muchos países existen barreras para realizar las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, dentro de las que destacan los recursos limitados. Por todo esto, el objetivo de esta presentación será demostrar que los laboratorios deben considerar no solo el método de evaluación a utilizar, sino también establecer si es necesario evaluar todos los antifúngicos y como se interpretan y se informan los resultados. Es decir, intentaremos responder: ¿qué evaluar?, ¿cómo interpretar? y ¿cómo informar? Muchos de estos interrogantes se pueden responder desde un enfoque genético, conociendo los mecanismos de resistencia.

*Antifúngicos disponibles:* en la actualidad hay 5 clases de antifúngicos aprobados y disponibles para uso sistémico. De ellos, las alilaminas (por ejemplo terbinafina) solo tienen utilidad en infecciones superficiales. El resto incluye los polienos (ejemplo anfotericina B), los análogos de pirimidinas (5-FC), los azoles y las equinocandinas.

*¿Qué sensibilidades hay que evaluar prioritariamente?:* en el caso de la anfotericina B, la resistencia secundaria es un fenómeno raro. Por el

contrario, se conocen especies que no responden adecuadamente a los tratamientos con este polieno como *Aspergillus terreus*, *Clavispora (Candida) lusitaniae*, *Candida auris* y especies del complejo *Candida haemuli (haemulonii)*. Por lo que, en este caso, es fundamental realizar una buena identificación taxonómica del agente. Por su parte, la fluocitocina, tiene un uso limitado al tratamiento de la Criptococosis junto con anfotericina B. Por lo que la evaluación de la sensibilidad a este antifúngico se justifica en *Cryptococcus* spp. La evaluación de la sensibilidad a los azoles y las equinocandinas figura como indicación en las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (*Infectious Diseases Society of America*, IDSA) de manejo y tratamiento de las infecciones por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., lo que demuestra que la evaluación de la sensibilidad a estos antifúngicos en estas especies es muy importante. Así, para las infecciones causadas por levaduras (*Candida* spp. y géneros antes conocidos como *Candida* spp.), se recomienda la evaluación de la sensibilidad a los azoles en todo aislamiento obtenido de sangre y sitio normalmente estéril. Para el caso de las equinocandinas, se recomienda la evaluación de la sensibilidad en pacientes con tratamiento previo con equinocandinas, especialmente si la infección fue causada por *Nakaseomyces glabratus (Candida glabrata)* o *Candida parapsilosis* complex. Por su parte, para el caso de *Aspergillus*, la evaluación de la sensibilidad inicial es recomendada solo para azoles, en los pacientes que no hayan respondido adecuadamente a un tratamiento con estas drogas (teniendo en cuenta que hay aislamientos ambientales resistentes que pueden infectar a nuestros pacientes). Tanto para azoles como para las equinocandinas, se conocen muchos de los mecanismos moleculares de resistencia.

Existe una estricta relación fenotípica en cuanto a la resistencia. Así que, conociéndolos, podemos anticipar el patrón de sensibilidad/resistencia de una cepa en

particular. Este hecho puede ser útil para limitar al mínimo la cantidad de pruebas de evaluación de sensibilidad y usar algunos antifúngicos como marcadores subrogantes de los demás. Esto reduce complejidad y costos. ¿Cómo interpretar? En la actualidad, tanto el CLSI como el EUCAST tienen publicados una serie de puntos de corte clínicos y epidemiológicos que sirven para interpretar resultados de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM).

Hay que tener en cuenta que estos puntos de corte son especie-antifúngico dependiente y no pueden extrapolarse entre especies, por lo que la identificación correcta previa es indispensable. Para los métodos comerciales, los puntos de corte a utilizar son los que aporta el fabricante y no pueden utilizarse los puntos de corte de una metodología para interpretar otra. ¿Cómo informar? En las últimas versiones de los documentos del CLSI, se publicaron tablas con todos los puntos de corte clínicos y epidemiológicos disponibles para cada especie y un anexo de qué resultado informar según el sitio de aislamiento. En la presentación se dará un mayor detalle de este punto. Mensaje final. En Latinoamérica están circulando cepas con todos los mecanismos de resistencia descritos en la bibliografía. La evaluación de sensibilidad es subutilizada lo que implica un riesgo para nuestros pacientes. Se conocen relaciones estrictas geno/fenotipo que pueden utilizarse para reducir costos y tiempos de respuesta, por

lo que estas determinaciones podrían realizarse rutinariamente en laboratorios latinoamericanos.

**Palabras clave:** antifúngicos, sensibilidad a los antifúngicos, azoles, equinocandinas, polienos, relación feno-genotípica, concentración inhibitoria mínima, CLSI, EUCAST.

---

\*Correspondencia:

Email: [ggarcia@unl.edu.ar](mailto:ggarcia@unl.edu.ar)



**Guillermo García Effron:** Bioquímico (Universidad Nacional del Litoral, UNL. Santa Fe, Argentina). Doctor en Microbiología (Universidad Complutense de Madrid). Investigador Principal CONICET. Profesor Asociado (UNL). Director de la carrera de Doctorado en Ciencias Biológicas (UNL).

Director del Laboratorio de Micología y Diagnóstico Molecular (Facultad de Bioquímica – UNL). Santa Fe, Argentina. Consultor del subcomité de antifúngicos del CLSI. Vicepresidente del grupo de escritura de la nueva versión del documento M27 de CLSI para la evaluación de la sensibilidad a los antifúngicos. Presidente de la filial Santa Fe de la Asociación Argentina de Microbiología. Embajador para Argentina del ISHAM y de GAFFI.

## Resumen de conferencia

---

### Indicadores de gestión de calidad aplicados en el área de microbiología

María Victoria Méndez\*

*Escuela de Bioanálisis, Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela*

---

El laboratorio de microbiología juega un papel importante en el diagnóstico de los agentes etiológicos de enfermedades infecciosas, en la detección de la resistencia a antimicrobianos, y en el control y manejo epidemiológico de las enfermedades infecciosas, por lo tanto, es necesario aplicar el debido control de calidad para la validez de los resultados en las distintas fases (preanalíticas, analíticas y post analíticas). En ese sentido, para garantizar la confiabilidad y validez de los resultados se aplican los sistemas de gestión de la calidad, que abarcan todos los aspectos fundamentales del laboratorio, desde su infraestructura hasta los procesos diagnósticos que se aplican. Por otra parte, las normas que rigen los procesos de la gestión de la calidad, ISO 9001 (calidad de los productos y servicios) y la ISO 15189 (aseguramiento de la calidad de los laboratorios clínicos), conciben el ciclo PHVA (planificar, hacer, verificar y actuar), y buscan dar respuesta a los problemas relacionados con los procesos y la gestión de proyectos, para implementar las mejoras continuas y minimizar los errores. El manual QMS12 del Instituto para los Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) promueve la aplicación de indicadores para el mejoramiento del laboratorio.

Los indicadores de calidad son herramientas que permiten cuantificar la calidad de un aspecto seleccionado de la atención comparándolo con un criterio definido. El análisis de indicadores consiste en evaluar la actividad del laboratorio para detectar desviaciones y aplicar los correctivos, por lo que su implementación requiere de una estrategia, objetivos y metas. Existen una amplia variedad de indicadores que monitorizan la productividad, la relación coste/efectividad, el grado de utilización y calidad. Asimismo, los indicadores de calidad permiten analizar la eficacia del laboratorio en las tres fases a los fines de mantener los estándares de calidad. Relacionado con las metas, por ejemplo, se ha propuesto que la tasa de

contaminación en hemocultivos no debe exceder el 3%, mientras que en muestras de orina para urocultivo no debe ser superior al 25%. Entre las recomendaciones para la construcción de indicadores se sugiere utilizar pocos indicadores, aplicar un instrumento de recolección de datos, en un periodo de tiempo definido, que sean medibles e interpretables, es decir, que permitan tomar decisiones y acciones correctivas en los casos de las no conformidades.

Algunos indicadores para la etapa preanalítica están relacionados con el momento de la toma y envío de la muestra al laboratorio (recolectores, tiempo de transporte, contaminación, volumen de recolección, y rechazo de muestras entre otros), mientras que, para la fase analítica, los indicadores evalúan los errores sistemáticos y resultados inaceptables en los controles de calidad interno y externo. Los indicadores de la fase post analítica son el tiempo de respuesta laboratorio para las solicitudes urgentes, la exactitud en el reporte y el tiempo de demora en la entrega de los resultados. Otros indicadores incluyen la satisfacción de los usuarios y las discrepancias entre exámenes microscópicos, citoquímicos y resultados de los cultivos bacteriológicos. Finalmente, los indicadores de gestión de la calidad muestran el buen funcionamiento en los laboratorios de microbiología y será política del laboratorio que áreas y fases del proceso requieren de análisis y correctivos.

**Palabras clave:** indicadores de gestión de calidad, microbiología, validez, eficacia, eficiencia, exactitud, confiabilidad

---

\*Correspondencia:

Email: [mvmendezster@gmail.com](mailto:mvmendezster@gmail.com)



**María Victoria Méndez:** Licenciada en Bioanálisis (Universidad Central de Venezuela). Doctora en Ciencias. Mención Microbiología (Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas). Profesora Titular de la Universidad de Carabobo. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la

Salud-Sede Aragua. Consultora Externa de CALILAB Perú 2020-2022 para el área de Biología Molecular y Control de Calidad en Microbiología. Asesora de SAIXX Technologies Venezuela. Tutora de trabajos de pregrado y postgrado en el área de resistencia a antibióticos y estudios de epidemiología molecular en centros de salud del Estado Aragua. Indicadores de calidad en el laboratorio de microbiología. Publicaciones en revistas científicas nacionales e internacionales

## Resumen de conferencia

# Implementación de la Norma ISO 20658:2023 para la garantía de la calidad de la fase preanalítica

Adriana Méndez\*

*Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela*

El laboratorio clínico juega un papel fundamental en el diagnóstico, tratamiento, estratificación del riesgo y monitoreo de las enfermedades que afectan a la población [1], ya que proporciona información valiosa que sustenta una parte importante de las decisiones médicas [2]. Al ser una de las herramientas diagnósticas más utilizadas por el clínico, la validez de los resultados reportados es indispensable para garantizar el adecuado cuidado del paciente, por lo que se deben mantener estándares rigurosos en todas las fases del proceso general del laboratorio. De esta forma, la liberación de un resultado inapropiado puede tener un impacto negativo directo en la calidad, los costos, en la reputación del laboratorio y, aún más importante, en la seguridad de los pacientes atendidos [3].

La fase preanalítica, que incluye desde la solicitud de la prueba por parte del médico hasta la preparación de la muestra para su análisis, es una de las etapas más críticas en el proceso general del laboratorio. La mayoría de los errores ocurren en la fase preanalítica (46% -68,2%); en ella participan toda una serie de actores (Médico, paciente, enfermera, recepcionista, mensajero, asistentes y profesional del laboratorio), lo que implica que algunas de las actividades desarrolladas se encuentran fuera del control directo del laboratorio.

La gestión adecuada de esta fase es esencial para garantizar la calidad y la confiabilidad de los resultados, minimizando los errores y evitando la presentación de eventos adversos que pueden afectar la seguridad del paciente [4-6]. Como parte de los esfuerzos internacionales por establecer las bases para garantizar la estandarización de la fase preanalítica, el Comité Técnico ISO 212 - Laboratorios clínicos y sistemas de diagnóstico *in vitro*, desarrolló un documento que establece directrices y requisitos para la fase preanalítica en los laboratorios clínicos, con el objetivo de mejorar la calidad y la consistencia en el manejo de las muestras.

La nueva versión de la norma ISO 20658, publicada en mayo del 2023, representa una evolución en los aspectos

relacionados al proceso normativo, por lo que cambia de especificación técnica a norma internacional ISO [7]. Entre los aspectos a destacar, la norma establece diferentes escenarios en los cuales se puede desarrollar la recolección de muestras, entre los que se encuentran entornos hospitalarios, paciente ambulatorio, unidades temporales o móviles, consultorios médicos o clínicas, domicilios y muestras recolectadas por el propio paciente, algunas de ellas desarrolladas en ambientes independientes del laboratorio clínico.

La norma contiene un conjunto de requisitos y recomendaciones de buenas prácticas a cumplir, para minimizar la probabilidad de liberar resultados inadecuados a los pacientes [7]. Su objeto y campo de aplicación ahora se limitan a las actividades que ocurren antes de que el laboratorio reciba las muestras para su análisis, no incluyendo la fase preanalítica intra-laboratorio. Contiene 24 requisitos y un total de 319 debe, que implican aspectos de obligatorio cumplimiento para las organizaciones que deseen demostrar cumplimiento con el estándar. Se encuentra estrechamente alineada con la norma ISO 15189:2022, dedicada a definir requisitos para la calidad y competencia de los laboratorios clínicos, la cual la incluye como referencia normativa y con la que comparte aspectos estructurales [7].

Los primeros 3 capítulos no contienen requisitos y desarrollan el alcance, las referencias normativas y los términos y definiciones. Estos últimos relacionados con aspectos generales, particulares y de bioseguridad. A continuación, en el capítulo 4, establece requisitos generales, íntimamente relacionados con la conducta ética, relacionados con la imparcialidad, la confidencialidad y aspectos relativos a los pacientes y al personal. En su capítulo 5 incluye requisitos relacionados con la estructura, incorporando elementos relacionados con la organización como entidad legal, el director y las responsabilidades y actividades que se desarrollan en las instalaciones de recolección de muestras. Considera además todos los aspectos relacionados con los recursos,

incluyendo en el capítulo 6 lo relativo al personal, las instalaciones y condiciones ambientales donde se lleva adelante la recolección de las muestras y los equipos, así como los reactivos y consumibles necesarios para la adecuada operación [7]. El capítulo 7 establece los requisitos del proceso, considerando aspectos como la selección y la solicitud de las pruebas, la información a pacientes y usuarios, la identificación y la recepción de los pacientes, la preparación del paciente para el análisis, recolección de muestras, extracción de muestra de sangre, identificación de las muestras, estabilidad e integridad de las muestras, empaquetado y transporte y una serie de requisitos relacionados a la prevención y control de infecciones. Finalmente, en el capítulo 8, se detallan los requisitos relacionados con el sistema de gestión, incluyendo la evaluación del proceso preanalítico, la retroalimentación de los usuarios y el personal y la satisfacción del cliente [7].

La norma cuenta con 4 anexos en su contenido, 2 normativos, los cuales contienen requisitos, y 2 informativos dedicados a los desinfectantes a utilizar y la obtención de otros tipos de muestras diferentes a la sangre, entre las que se encuentran muestras provenientes del tracto respiratorio, semen, heces, orina, LCR y otros líquidos, hematología y coagulación, citologías, biopsias y tejidos, inmunohematología y microbiología. Dentro de los aspectos a destacar, relacionados al área de microbiología, la norma contempla requisitos que buscan asegurar la identificación rápida y precisa de los agentes infecciosos, determinación de la susceptibilidad a medicamentos dirigidos contra cada tipo de agente y el adecuado monitoreo de infecciones [7].

La estandarización del proceso preanalítico en el área de la microbiología busca fundamentalmente disminuir la probabilidad de contaminación o degradación de las muestras con disminución de la viabilidad del agente, sobrecrecimiento de microorganismos que enmascaren la realidad en la que se encuentre el paciente y muestras mal manejadas que requieran repetición, lo que finalmente retrasa el diagnóstico y tratamiento, afectando negativamente la salud del paciente [7].

Debemos recordar que no hay metodología capaz de reportar resultados válidos y clínicamente relevantes a partir de una mala muestra. La adecuada gestión de la fase preanalítica, guiada por las directrices de la norma ISO 20658:2023, aseguran la obtención de muestras representativas del estado del paciente, y con ello, la capacidad del laboratorio de proporcionar información precisa, confiable y oportuna para la toma de decisiones, lo que repercutirá de forma directa en la calidad de la atención médica [7]. La Norma ISO 20658:2023 es una herramienta valiosa que contiene directrices para gestionar el proceso preanalítico de forma eficaz y segura, tanto para el laboratorio, los pacientes y la protección del medio ambiente.

**Palabras clave:** Norma ISO 20658:2023, garantía de la calidad, fase preanalítica, recolección de muestras clínicas, diagnóstico microbiológico.

\*Correspondencia:

Email: [ma.calidadlab@gmail.com](mailto:ma.calidadlab@gmail.com)

## Referencias

- Hernández Betancourt J, Serrano Barrera O. Consideraciones sobre la integración del laboratorio al método clínico. *MediSur*. 2016; 14:600-4. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2016000500018&lng=es&tng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000500018&lng=es&tng=es).
- Pérez VV. El Laboratorio Clínico en el sistema asistencial. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2011; 37:111-2. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-el-laboratorio-clinico-el-sistema-S1138359311000840>
- Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44:750-9. Doi: 10.1515/CCLM.2006.123
- Plebani M, Carraro P. Mistakes in a STAT laboratory: types and frequency. *Clin Chem*. 1997; 43:1348-51. [https://www.researchgate.net/profile/Paolo-Carraro2/publication/13953586\\_Mistakes\\_in\\_a\\_stat\\_laboratory\\_Types\\_and\\_frequency/links/550bcd220cf265693cef9947/Mistakes-in-a-stat-laboratory-Types-and-frequency.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Paolo-Carraro2/publication/13953586_Mistakes_in_a_stat_laboratory_Types_and_frequency/links/550bcd220cf265693cef9947/Mistakes-in-a-stat-laboratory-Types-and-frequency.pdf)
- Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem*. 2007; 53:1338-42. <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=f123e8baf9876de17936b0c40aa763cdb75efd86>
- Kalra J. Medical errors: impact on clinical laboratories and other critical areas. *Clin Biochem*. 2004; 37:1052-62. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.08.009
- Organization for Standardization. Medical laboratories - Requirements for collection, transport, receipt, and handling of samples (ISO 20658). First edition 2023-05. Switzerland: Organization for Standardization; 2023. <https://www.iso.org/obp/ui/en/#iso:std:80035:en>



**Adriana Méndez:** Docente universitario y Bioanalista asistencial egresada de la Universidad Central de Venezuela (UCV), con más de 28 años de experiencia en el área de rutina, bacteriología y emergencia. Especialista y Magister en Sistemas de la Calidad de la Universidad Católica Andrés Bello. Diplomado en Gestión Estratégica del Departamento de Emergencias (UCV). Directora General de M&A Calidad en Laboratorio Clínico. Auditor Interno de la norma ISO 9001:2015 certificado por el ERCA. Experto técnico de SENCAMER para la evaluación del esquema de acreditación de la norma ISO 15189. Miembro de la Comisión de Calidad de la Escuela de Bioanálisis Presidente del Comité Técnico CT46 de Salud, secretaria del SC3 Laboratorio Clínico y Coordinadora del subgrupo de Trabajo de Aseguramiento de la Calidad del Grupo de trabajo de Laboratorio clínico de SENCAMER Asesor Externo del Grupo Corporativo Loginca para la capacitación y entrenamiento de profesionales del Bioanálisis en el área de Aseguramiento de la Calidad y el manejo del Software de Gestión de datos Experto Unity Real Time (BIORAD) Asesor externo de la empresa de consultoría y asesoría en calidad Fernández Consulting (Panamá).

## Resumen de conferencia

---

### Control microbiológico en las áreas farmacéuticas y sistemas críticos auxiliares

Ana Estella Carvajal\*

*Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela*

---

Los requerimientos relativos al control microbiológico son muy diferentes entre las áreas de fabricación de productos estériles y no estériles; lo mismo sucede con las medidas de prevención de la contaminación. Sin embargo, las fuentes de la contaminación microbiana son prácticamente las mismas.

El agua y las personas constituyen la fuente primaria de la contaminación. En las personas residen enormes cantidades de microorganismos que viven en y dentro de nosotros en armonía; los mecanismos naturales de renovación de la piel permiten la liberación de bacterias asociadas a las células que la componen. De igual forma, las bacterias que residen en nuestra boca, garganta y nariz son liberadas al ambiente con las partículas de saliva, la cual contiene proteínas, carbohidratos y electrolitos que las protegen. Piel y saliva son vehículos para los microorganismos residentes en nuestro cuerpo; a dichos vehículos los llamamos partículas.

Las partículas van al aire y luego sedimentan, unas más rápidamente que otras, dependiendo de su tamaño. En las áreas o salas de fabricación su eliminación o dilución va a depender de los equipos de ventilación y aire acondicionado, que deben ser diseñados e instalados para garantizar la limpieza del aire y las condiciones ambientales de una sala de fabricación de productos estériles. Mientras más susceptible es el producto a la contaminación, más limpia y con menos partículas debe estar la sala. Esta condición de limpieza es la base para la clasificación de las áreas, muy bien descrita en los lineamientos internacionales.

En la fabricación de los no estériles es opcional tener áreas clasificadas para su elaboración, pero el control de parámetros como la humedad relativa y la temperatura sí debe ser implementado, pues cuando hay incrementos importantes, se favorece el desarrollo de los microorganismos y el riesgo de contaminación.

La otra fuente primaria de la contaminación es el agua, principalmente por bacilos gramnegativos no

fermentadores y son temidos por su capacidad de formación de biopelículas y por vivir en medios con muy bajo contenido de nutrientes. Estas características les confieren a los microorganismos del agua una gran ventaja frente a nuestros intentos de controlarlos, por lo que es necesario implementar programas de desinfección frecuentes tanto del agua de alimentación como del sistema de pretratamiento, generación y distribución. El secreto es la constancia.

Los sistemas críticos auxiliares son todos los que puedan afectar la calidad del producto, tanto microbiológica como fisicoquímica. Gases como el aire comprimido o nitrógeno, que estén en contacto con el producto, pueden contener esporas bacterianas o de hongos y contaminar los productos si no se instalan filtros que retengan partículas; esta filtración es muy eficiente, por lo que es posible disminuir la frecuencia de las pruebas microbiológicas de los gases, demostrándolo con los resultados.

El monitoreo ambiental es la herramienta para verificar el estado de control microbiológico del aire de acuerdo con su concentración de partículas no viables y viables. Lo mismo sucede con el agua, vapor limpio y gases. La eficacia de los métodos de control de la contaminación se determina mediante la evaluación de las tendencias. Los resultados se organizan y grafican para poder apreciar mejor dicha tendencia, que de ser positiva, el equipo de aseguramiento de la calidad debe introducir cambios en los métodos de control. Como paso inicial a la implementación de cualquier cambio, se deben caracterizar los aislamientos involucrados en el incremento de las tendencias, para determinar la fuente de la contaminación y así aplicar las acciones correctivas pertinentes. La respuesta frente a un bacilo grampositivo esporulado no es igual a la de un coco grampositivo.

El control microbiológico ambiental es un eterno ciclo de aplicación de medidas, ensayos y evaluación de resultados, debido a la ubicuidad de los microorganismos

y a su fin último, que es mantenerse vivo a través del tiempo.

**Palabras clave:** control microbiológico ambiental, áreas farmacéuticas, sistemas críticos auxiliares, fabricación de productos estériles y no estériles.

---

\*Correspondencia:

Email: [anestella.carvajal@gmail.com](mailto:anestella.carvajal@gmail.com)



**Ana Estella Carvajal:** Farmacéutico, egresada de la Universidad Central de Venezuela, con mención en Microbiología Aplicada. Maestría en Biotecnología en el Instituto de Ciencia y Tecnología de la Universidad de Manchester, Reino Unido. Se desempeñó como Microbiólogo del Departamento de Microbiología de Medicamentos y Cosméticos del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” durante 19 años. Actualmente es asesora de laboratorios farmacéuticos, empresas fabricantes de cosméticos y de dispositivos médicos.

## Resumen de conferencia

### Virometría de flujo: pensando en el futuro

Soriuska Mayora\*

*Instituto de Inmunología "Dr. Nicolás E. Bianco C". Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.*

Las infecciones virales han formado parte de los grandes acontecimientos de la historia humana, ya que han sido un problema de salud pública que ha afectado a la sociedad a distintos niveles. Durante mucho tiempo se han tratado de desarrollar métodos diagnósticos que puedan ser implementados a gran escala, con el objeto de identificar nuevas infecciones y prevenir altas tasas de contagios.

Entre los ensayos utilizados habitualmente, para detectar partículas víricas, se encuentran los basados en un acercamiento serológico, el cual estudia la respuesta inmune a la infección a través de la cuantificación de las inmunoglobulinas como productos de la respuesta. Un gran ejemplo de estos son los ensayos en placa y los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA), los cuales, a pesar de ser el estándar de oro y funcionar muy bien, no son tan flexibles cuando se trata de multiplexar un experimento.

La biología molecular representa una de las herramientas más novedosas, sensibles y específicas para el estudio de infecciones virales. Aunque la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tiene el mayor nivel de sensibilidad para la detección de virus, requiere de mucho tiempo (de 1 a 4 h) y está sujeta a contaminación. Recientemente, han aparecido equipos de pruebas rápidas dirigidas a ácidos nucleicos, que pueden completar la prueba desde la recogida de la muestra hasta su finalización en 10 a 20 min, pero el límite de detección (LDD) es de dos a tres órdenes de concentración superior al de la PCR normal, por lo que no resultan muy sensibles. Es necesario un gran avance para superar la actual relación de compromiso entre el LDD y velocidad [1].

Los citómetros de flujo se han utilizado para detectar partículas víricas basándose en la dispersión de la luz desde 1979; sin embargo, las limitaciones de resolución restringían esta aplicación a partículas víricas muy grandes. El desarrollo de colorantes de ácidos nucleicos a principios de la década del 2000 favoreció la detección, sin embargo, esta técnica de tinción genómica sólo puede

detectar virus de ADN de mayor tamaño. En 2014 se utilizaron por primera vez anticuerpos para detectar glicoproteínas virales de superficie mediante parámetros de dispersión frontal y lateral, naciendo así el término "Virometría de flujo" acuñado por Griver *et al.* Desde entonces se han desarrollado muchas técnicas de virometría de flujo fluorescente, en las que las proteínas de la superficie viral se marcan directamente con un anticuerpo conjugado con colorante fluorescente o indirectamente con un anticuerpo secundario fluorescente [2].

#### ¿El tamaño es un problema?

Tradicionalmente, el tamaño de las partículas víricas ha dificultado el análisis de los virus mediante citometría de flujo, ya que los virus suelen estar dentro del rango de ruido de los instrumentos de la mayoría de los citómetros.

Los recientes avances en el campo de la citometría de flujo han permitido detectar micropartículas, cuyo tamaño oscila entre 100 nm y 1000 nm. Estas micropartículas pueden ser componentes de las células, por ejemplo, exosomas, o intrusos de las células, como pequeñas bacterias o virus. Arakelyan, *et al* (2013), emplearon la captura de viriones en nanopartículas magnéticas (MNP) con anticuerpos conjugados con fluoróforos contra gp120, como estrategia para resolver el problema del tamaño [3].

#### Estrategias para la detección de partículas virales

El primer enfoque consiste en la detección de andamio: esta forma de tinción de virus utiliza microesferas o nanopartículas cargadas con anticuerpos, para aislar primero las partículas víricas. Las microesferas carboxiladas pueden acoplarse con anticuerpos específicos de una proteína de la superficie vírica para que se unan a los virus.

En el segundo enfoque se encuentra la detección de ácidos nucleicos, cuyo procedimiento general de tinción requiere que el virus se encuentre en cultivo, se fije y

luego se congele. A continuación, el virus congelado se descongela y se trata con detergente a baja concentración (Triton X-100 al 0,1%) en presencia de SYBR Green-I o SYBR Gold a 80 C [4].

Un tercer enfoque consiste en emplear marcadores lipofílicos fluorescentes, en el caso de los virus con envoltura (DiD, DiO, DiI), o el marcaje directo de partículas o proteínas virales.

### Aplicaciones

La virometría de flujo tiene potencial como herramienta para varias aplicaciones. Estas incluyen la cuantificación de virus, la discriminación de poblaciones virales de entornos o la determinación de la glicoproteína viral y la topografía lipídica de partículas virales. Con la llegada de la virometría de flujo se hizo posible la clasificación viral, lo cual permitió a los investigadores separar los virus en función de su tamaño y relacionar este tamaño con la infectividad por primera vez, así como discriminar entre diferentes micropartículas virales.

### Conclusiones

La virometría de flujo es una herramienta apasionante para la detección rápida y la caracterización de virus. En entornos clínicos, tiene un excelente potencial para la detección rápida y de alto rendimiento de partículas víricas. En los laboratorios, tiene utilidad en la cuantificación y caracterización de virus para la investigación biológica.

**Palabras clave:** virometría de flujo, detección de partículas virales, caracterización de virus, cuantificación de virus.

\*Correspondencia:

Email: [SoriuskaMayora@gmail.com](mailto:SoriuskaMayora@gmail.com)

### Referencias

1. Yasuura M, Tan ZL, Horiguchi Y, Ashiba H, Fukuda T. Improvement of sensitivity and speed of virus sensing technologies using nm- and  $\mu$ m-scale components. *Sensors (Basel)*. 2023; 23:6830. [Doi: 10.3390/s23156830](https://doi.org/10.3390/s23156830).
2. Lippé R. Flow virometry: a powerful tool to functionally characterize viruses. *J Virol*. 2018; 92:e01765-17. [Doi: 10.1128/JVI.01765-17](https://doi.org/10.1128/JVI.01765-17)
3. Arakelyan A, Fitzgerald W, Margolis L, Grivel J-C. Nanoparticle-based flow virometry for the analysis of individual virions. *J Clin Invest*. 2013; 123:3716-27. [Doi: 10.1172/JCI67042](https://doi.org/10.1172/JCI67042).
4. Soni N, Pai P, Krishna Kumar, GR, Prasad V, Dasgupta S, Bhadra B. A flow virometry process proposed for detection of SARS-CoV-2 and large-scale screening of COVID-19 cases. *Future Virol*. 2020 ; 15 :525-32. [Doi : 10.2217/fvl-2020-0141](https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0141)



**Soriuska Mayora:** Licenciatura en Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV). Maestría en Inmunología Básica. Instituto de Inmunología UCV "Dr. Nicolás Bianco". (2021). (2019-2023) Coordinadora del servicio de laboratorio clínico. Instituto de Inmunología UCV "Dr. Nicolas E. Bianco C". (2015 - actual)

Especialista en Citometría de flujo con 7 años de experiencia en el campo y participación en investigaciones científicas y el laboratorio asistencial para el diagnóstico de enfermedades. (2018 - 2022) Docente Investigador Cátedra de Microbiología II Unidad de Biotecnología. Facultad de Farmacia UCV. Responsable Técnico y Coordinador de diferentes proyectos de investigación.

## Resumen de conferencia

### Micosis por definición: nadando entre reinos

María Mercedes Panizo\*

*Cátedra de Epidemiología. Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Embajadora para Venezuela de la American Society for Microbiology. Presidente de la Sociedad Venezolana de Microbiología. Caracas, Venezuela.*

La micología y la parasitología médicas son ramas de la microbiología que se sustentan en las ciencias morfofuncionales, teniendo en común el estudio de organismos eucariotas y su enfoque en que son agentes causales de enfermedades infecciosas. De hecho, en algunas universidades, suelen estudiarse juntas a nivel de pregrado y postgrado. La micología médica estudia levaduras y hongos filamentosos que evolucionaron de manera sucesiva con el reino animal. La parasitología médica convencionalmente se ocupa sólo de los parásitos eucariotas, como son los protozoos, helmintos (trematodos, cestodos, nematodos) y los artrópodos. Como eucariotas, los hongos y los parásitos tienen como mínimo un núcleo con una membrana nuclear, retículo endoplásmico, mitocondrias y aparato de Golgi.

Los hongos y los parásitos tienen una gran plasticidad, es decir, una gran capacidad para adaptarse a las condiciones del medio ambiente, modificando sus características fenotípicas, ajustando su crecimiento según la temperatura y humedad, y evadiendo el sistema inmune de su hospedero, complicando su identificación y tratamiento, entre otras. Esto los convierte en microorganismos muy versátiles a nivel genético, fisiológico y ecológico, pues la plasticidad asegura su supervivencia.

A nivel filogenético, varios hongos se comportan como patógenos obligatorios, sobre todo de mamíferos, donde son capaces de evadir las respuestas inmunitarias del hospedero. Este estilo de vida es típico y común de los parásitos y la patogénesis parece surgir del comensalismo, comportándose generalmente como patógenos facultativos.

Ante esta situación, es importante recordar que, evolutivamente hablando, aquellas especies de hongos más parecidas en su morfología serán más cercanas a nivel genético, ya que las semejanzas morfológicas obedecen a criterios de relaciones filogenéticas. Además,

la taxonomía tradicional, basada casi exclusivamente en caracteres morfológicos, (bastante cercana a la realidad), no tiene en cuenta aspectos evolutivos.

Los reinos Fungi (Mycota) y Protista comparten un ancestro común o clado, es decir, son de origen monofilético, con un antepasado común que abarca a todas las especies que evolucionaron a partir de él. Por esta razón, y gracias a los estudios realizados con biología molecular, estos reinos han intercambiado microorganismos entre sí, manteniendo a estos últimos en un limbo taxonómico que prácticamente los mantiene nadando entre reinos. Una muestra de esto son *Rhinosporidium seeberi* y *Pneumocystis jirovecii*.

#### ***Rhinosporidium seeberi***

Este microorganismo actualmente se clasifica como un parásito, pero por mucho tiempo fue clasificado y estudiado como un hongo. Es el responsable de la rinosporidiosis, una enfermedad del tejido mucocutáneo, cutáneo y subcutáneo que produce reacciones inflamatorias granulomatosas crónicas, afectando a humanos y animales, entre estos últimos a caballos, perros y, en menor medida, ganado vacuno, gatos, zorros y aves. La enfermedad se presenta más comúnmente en zonas tropicales, especialmente en India y Sri Lanka.

Cuenta con una larga historia de incertidumbres taxonómicas que data de más de 100 años, sin embargo, a finales del siglo XX, finalmente se clasificó dentro de los Mesomycetozoa, compartiendo el “clado DRIP”, con *Dermocystidium*, el agente productor de las rosetas, *Ichthyophonus* y *Psorospermium*, parásitos que infectan principalmente a los peces, lo que sugiere que *Rhinosporidium* se adaptó de hospederos acuáticos para infectar posteriormente a mamíferos y aves.

*Rhinosporidium seeberi* es un microorganismo no cultivable en medios convencionales. Su complejo ciclo de vida se ha descrito con base en sus características morfológicas en los tejidos, observadas al microscopio de

luz con la coloración de hematoxilina-eosina, donde destacan los estadios de desarrollo de esporangios juvenil, intermedio y maduro, por lo que el examen histopatológico sigue siendo la base del diagnóstico de esta enfermedad. El diagnóstico diferencial se debe realizar con *Coccidioides* sp., *Emmonsia crescens* y *Prototheca wickerhamii*.

En resumen, *Rhinosporidium seeberi* tiene características microscópicas que concuerdan con las características de los Mesomicetozoos, pero no con las de los miembros de los hongos inferiores o de los ascomicetos, por lo tanto, es un parásito eucariota único, taxonómica y filogenéticamente diferente de los hongos, pero con características morfológicas semejantes a las de estos últimos.

### ***Pneumocystis jirovecii***

La neumonía por *Pneumocystis* (PCP) en humanos es causada por el patógeno eucariota oportunista *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis*), que fue reclasificado de protozoario a hongo porque la composición de su pared celular y sus secuencias genéticas son más similares a las de los hongos. La PCP es la infección oportunista definitoria del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) más común e importante en estos pacientes.

*Pneumocystis* es un hongo atípico no cultivable, por lo que la comprensión adecuada de su ciclo de vida se ha visto obstaculizada por la falta de un sistema de cultivo *in vitro* confiable. Sin embargo, mediante el uso de técnicas moleculares y modelos experimentales de neumonía en animales inmunodeprimidos, el conocimiento sobre la patogénesis y fisiopatología complejas de esta infección fúngica ha avanzado a pasos agigantados en las últimas décadas, lo que ha llevado a una mejor investigación epidemiológica, diagnóstico, prevención y tratamiento de la infección por *P. jirovecii*.

Carlos Chagas en 1909 fue el primero en observar los quistes de *Pneumocystis* en cobayos inoculados con sangre proveniente de pacientes infectados con *Tripanosoma cruzi*. Antonio Carinii hizo observaciones similares en pulmones de ratas infectadas con *Tripanosoma lewisi*. Ambos identificaron erróneamente esos quistes como nuevas formas evolutivas de *Tripanosoma*. La incertidumbre sobre la clasificación taxonómica de *Pneumocystis* se mantuvo hasta 1988, cuando el análisis de ARNr aportó pruebas claras de la naturaleza fúngica de *Pneumocystis* y lo clasificó en la división Ascomycota. Estudios posteriores descubrieron muchos otros aspectos sobre este microorganismo, incluida la existencia de múltiples especies de

*Pneumocystis* con tropismo pulmonar, que colonizan mamíferos y demuestran una alta especificidad por el hospedero (estenoxenismo).

El ciclo de vida de *P. jirovecii* posee dos fases: asexual y sexual. En la fase asexual, el trofozoíto (ascospora o forma trófica amebode, haploide, de 1 a 4 µm de diámetro, irregular y que a menudo aparece en grupos) se replica por mitosis y fisión binaria. La fase sexual ocurre en los pulmones del hospedero, donde la forma prequística haploide se conjuga y produce un cigoto o esporocito (quiste o asco temprano), que posteriormente se transforma en asca o quiste maduro, el cual consiste en varios cuerpos intraquísticos o esporas de 5 a 8 µm de diámetro, que emergen después de que el cigoto experimenta meiosis y mitosis posterior, lo que da como resultado ocho ascosporas haploides (esporozoitos).

El diagnóstico de laboratorio de PCP es un procedimiento de dos pasos que implica la recolección de muestras respiratorias y la detección de *P. jirovecii* por métodos indirectos, ya que no existe ningún sistema *in vitro* para obtener de forma rutinaria aislamientos de *Pneumocystis* de pacientes para uso clínico. El diagnóstico de PCP se basa en la demostración microscópica de los microorganismos característicos por: 1) coloraciones como el Papanicolaou modificado, Giemsa, azul de toluidina O (TBO), la coloración histológica de metenamina de plata de Gomori-Grocott (GMS) y la inmunofluorescencia directa e indirecta; 2) la detección molecular del ADN.

### **Conclusiones**

*R. seeberi* y *P. jirovecii* han presentado dificultades en su clasificación taxonómica desde su descubrimiento, por lo que se consideran microorganismos en transición, que siguen manteniéndose en el límite, nadando entre los reinos Protista y Fungi, pues ambos conservan características morfológicas propias de los mismos, aunque genéticamente se han podido clasificar como parásito y hongo, respectivamente.

Ambos son ejemplos notables de especificidad por sus hospederos, pues han coevolucionado con los mismos y su plasticidad denota una gran capacidad de adaptación, sumado a que no se cultivan en medios convencionales y que su identificación se realiza por métodos indirectos.

**Palabras clave:** micología, parasitología, plasticidad, reino Fungi, reino Protista, *Rhinosporidium seeberi*, *Pneumocystis jirovecii*.

\*Correspondencia

Email: [mmpanizo@gmail.com](mailto:mmpanizo@gmail.com)

## Referencias

- Wrzosek M, Ruszkiewicz-Michalska M, Sikora K, Damszel M, Sierota Z. The plasticity of fungal interactions. *Mycol Progress*. 2017; 16:101-8. Doi: [10.1007/s11557-016-1257-x](https://doi.org/10.1007/s11557-016-1257-x).
- Naranjo-Ortiz MA, Gabaldon T. Fungal evolution: major ecological adaptations and evolutionary transitions. *Biol Rev*; 2019; 94:1443-76. Doi: [10.1111/brv.12510](https://doi.org/10.1111/brv.12510).
- Vilela Raquel, Mendoza Leonel. The taxonomy and phylogenetics of the human and animal pathogen *Rhinosporidium seeberi*: A critical review. *Rev Iberoam Micol*. 2012; 29:185-99. Doi: [10.1016/j.riam.2012.03.012](https://doi.org/10.1016/j.riam.2012.03.012).
- Sina M. Adl, David Bass, Christopher E. Lane, Julius Luke, Conrad L. Schoch, Alexey Smirnov, *et al*. Revisions to the classification, nomenclature, and diversity of eukaryotes. *J Eukaryot Microbiol*. 2019; 66:4-119. Doi:[10.1111/jeu.12691](https://doi.org/10.1111/jeu.12691).
- Medrano FJ, Delgado-Cuesta J, Calderon EJ. Chapter 139. Pathogenesis of *Pneumocystis* infection. In: Tang Y-W, Hindiyeh MY, Liu D, Sails A, Spearman P, Zhang J-R (Eds). *Molecular Medical Microbiology*. Volume 5. Third ed. Chennai, India: Academic Press; 2024.
- Panizo MM, Ferrara G, García N, Moreno X, Navas T, Calderón E on behalf of the Venezuelan Group for the Study of *Pneumocystosis* belonging to the Iberoamerican *Pneumocystosis* Network (IBEROPNEUMOCYSTIS). Diagnosis, burden and mortality of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Venezuela. *Curr Fungal Infect Rep*. 2020; 14:29-39. Doi: [10.1007/s12281-020-00377-4](https://doi.org/10.1007/s12281-020-00377-4).
- Panizo MM, Ferrara G, García N, Moreno X, Navas T, Calderón E on behalf of the Venezuelan Group for the Study of *Pneumocystosis* belonging to the Iberoamerican *Pneumocystosis* Network (IBEROPNEUMOCYSTIS). Epidemiology of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Venezuela. *Cur Fungal Infect Rep*. 2020; 14:21-8. Doi: [10.1007/s12281-020-00376-5](https://doi.org/10.1007/s12281-020-00376-5).



**María Mercedes Panizo:** Licenciada en Bioanálisis (Universidad Central de Venezuela, UCV). Especialista en Micología Médica (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, INHRR). Magister Scientiarum en Micología (Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda, UNEFM). Magister en Sistemas de la Calidad (Universidad Católica Andrés Bello, UCAB). Profesora de la Cátedra de Epidemiología, Escuela de Bioanálisis, UCV. Consultora y especialista de producto, Servicios Hospitalarios MCG, C.A. Experto técnico de Fondonorma. Embajadora para Venezuela de la Sociedad Americana para la Microbiología (ASM). Presidente de la Junta Directiva Nacional-Sociedad Venezolana de Microbiología.

## Resumen de conferencia

---

### Sistema de vigilancia epidemiológica del virus papiloma humano en Venezuela

Maira Ávila\*

*Laboratorio de Genética Molecular. Instituto de Oncología y Hematología. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS).  
Caracas, Venezuela*

---

Actualmente es conocido que el cáncer de cuello uterino está asociado a una infección persistente por virus papiloma humano (VPH) de alto riesgo oncogénico. En Venezuela esta patología representa la segunda causa de muerte oncológica en mujeres, en edades comprendidas entre los 29 y 69 años. En el año 1993 se inicia el trabajo de la línea de investigación para el estudio del VPH, con la creación del Laboratorio de Genética Molecular del Instituto de Oncología y Hematología adscrito al Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS).

El laboratorio ha funcionado como centro de referencia a nivel regional y nacional para el diagnóstico molecular de la infección por VPH en mujeres atendidas en distintos centros de salud pública, alcanzando a evaluar más de 8.000 muestras. Posteriormente en el año 2008, en el marco de Misión Ciencias y con el apoyo del Ministerio de Ciencia y Tecnología, se creó la Red para el estudio del VPH, conformado por diferentes grupos de investigación, entre los cuales destacan: la Universidad de los Andes, la Universidad de Oriente y la Universidad del Zulia, entre otros. La creación de esta red tuvo como finalidad, generar espacios de intercambio de experiencias y conocimientos, así como también ofrecer a las comunidades una respuesta frente a la problemática existente en torno a la salud sexual y además abarcar principalmente los componentes de prevención, divulgación e investigación acerca del VPH y cáncer de cuello uterino.

Considerando que el cáncer de cuello uterino en nuestro país es un importante problema de salud pública y de acuerdo con la estrategia propuesta por la Organización Mundial de la Salud en el año 2020, para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino, basado en tres pilares fundamentales, la vacunación, la detección y el tratamiento, se introdujo en el año 2022 el proyecto

titulado: sistema de vigilancia epidemiológica del virus papiloma humano asociado al cáncer de cuello uterino en Venezuela, aprobado ese mismo año por el Ministerio de Ciencia y Tecnología.

Este proyecto tiene como objetivos: desarrollar un sistema digital de registro de casos con VPH y su relación con lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino; mejorar la cobertura de los programas de detección VPH en lesiones cervicales a nivel nacional; empoderar a las mujeres en el conocimiento sobre la infección por VPH y sus consecuencias en la salud femenina y familiar; y por último, apoyar al MPPS a desarrollar e implementar un plan nacional para la reducción y eliminación del cáncer de cuello uterino en Venezuela.

Hasta el momento, con este proyecto se han atendido a más de mil mujeres de distintos estados del país, a las cuales se les ha realizado citología y el diagnóstico de la infección por VPH. Un aspecto para resaltar es que antes de la toma de muestras a las mujeres que serán atendidas, realizamos una actividad de sensibilización que contempla un curso de actualización dirigido a los médicos y enfermeras de la institución acerca de la biología del virus, los métodos moleculares de detección, las lesiones de cuello uterino asociadas a la infección por VPH y vacunas.

Así mismo, cuando se realizan los abordajes territoriales, se lleva a cabo una sensibilización en las comunidades, que contempla: impartir conocimientos acerca del virus, la manera cómo se puede prevenir la infección, cuáles son los factores de riesgo y se destaca la importancia de acudir al médico para la detección oportuna de una lesión de cuello uterino, sobre la base de que esta patología es prevenible y curable cuando se detecta a tiempo.

En este sentido, la experiencia más exitosa ha sido la formación de 30 promotores de salud en la comuna 5 de

marzo, ubicada en la parroquia El Valle, en Caracas. Para esta formación se incluyeron tres módulos de 3 horas cada uno, donde se abordaron temas sobre: las diferentes infecciones de transmisión sexual haciendo énfasis en el VPH, cómo puede transmitirse el virus, cuáles son los factores de riesgo y las consecuencias de la infección. Se informó también acerca de las vacunas como una estrategia en la prevención de la infección.

Con la visión integral del sistema de vigilancia epidemiológica del VPH en Venezuela, que comenzó como un estudio piloto y que debería escalar a nivel nacional, se podrán determinar los principales genotipos de VPH, la prevalencia de estos en las distintas regiones del país y su asociación con la presencia de lesiones en cuello uterino. Todo esto con la finalidad de que las mujeres que participen en el estudio tengan un diagnóstico preciso y oportuno tanto de la infección por VPH como de las lesiones precancerosas que eventualmente pudieran progresar hacia cáncer de cuello uterino.

**Palabras clave:** sistema de vigilancia epidemiológica, cáncer de cuello uterino, virus papiloma humano,

genotipos de VPH, citología, riesgo oncogénico, salud sexual femenina.

---

\*Correspondencia:

Email [avimaira@gmail.com](mailto:avimaira@gmail.com)



**Maira Ávila:** Bióloga Celular. Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela (UCV). Jefe del Laboratorio de Genética Molecular del Instituto de Oncología y Hematología, adscrito al Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Profesora de la Facultad de Odontología, UCV. Participación en proyectos de investigación: 11.

Conferencias dictadas: 60. Coordinadora del proyecto FONACIT titulado: Sistema de vigilancia epidemiológica de VPH y su vinculación con el cáncer de cuello uterino en Venezuela, desde el año 2022. Publicaciones Nacionales e Internacionales: 60. Trabajos enviados a congresos nacionales e internacionales: 80. Área de experticia: biología molecular, virología, microbiología e inmunología.

## Resumen de conferencia

---

### La vacunación contra el VPH en el mundo: avances, desafíos y recomendaciones

María Correnti\*

*Laboratorio de Genética Molecular. Instituto de Oncología y Hematología. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS).  
Caracas, Venezuela*

---

El cáncer cervicouterino (CU), es una de las principales causas de muerte de las mujeres y es causado por el virus del papiloma humano (VPH). El VPH genital es un virus común, que se transmite de persona a persona por el contacto directo con la piel durante la actividad sexual.

La mayoría de las personas sexualmente activas contraerá el VPH en algún momento de su vida. Existen alrededor de 40 tipos de VPH que pueden infectar las zonas genitales de los hombres y las mujeres. La mayoría de los tipos de VPH no causan síntomas y desaparecen por sí mismos, pero algunos pueden causar cáncer de cuello uterino en las mujeres y otros cánceres menos frecuentes como los de ano, pene, vagina, vulva y orofaringe.

El cáncer de cuello uterino es el tipo más común de cáncer causado por los genotipos 16 y 18 considerados de alto riesgo oncogénico (AR), que son responsables del 70% de los casos en todo el mundo, y si se consideran también los VPH 31, 33, 45, 52 y 58, estos siete tipos son responsables del 90% de los casos de CU. Los VPH de bajo riesgo (BR) incluyen el VPH6 y el VPH11, que causan el 90% de las verrugas anogenitales.

Los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de vacunas para la prevención de la infección producida por varios genotipos del VPH que causan la mayoría de los CU. Actualmente se cuenta con 5 vacunas a nivel mundial: Cervarix, que incluye dos genotipos de AR, 16 y 18; Gardasil, con cuatro genotipos, dos de AR (16 y 18) y dos de BR (6 y 11). En 2014 la (FDA) aprobó la vacuna nonavalente Gardasil 9, que previene la infección por: los VPH 6, 11, 16, 18 y 31, 33, 45, 52, 58. La India desarrolló la vacuna tetravalente Cervavac, dirigida a VPH 16, 18, 6 y 11, y China cuenta con la vacuna Cecolin, que cubre los genotipos 16, 18, 31 y 43. Todas estas vacunas son preventivas, no curativas, siendo el objetivo reducir la incidencia de patologías asociadas a VPH, para ser usadas como prevención primaria de patología maligna asociada

a dicha infección.

La vacuna contra el VPH es más eficaz si se administra entre los 9 y 14 años, de preferencia antes del inicio de la vida sexual; no puede tratar o curar la infección existente por el VPH. De todas maneras, las niñas que ya son sexualmente activas deben recibir la vacuna si están dentro del grupo de edad recomendado. Los estudios han demostrado que la vacuna es muy eficaz para prevenir los tipos de VPH objetivo, así como los problemas de salud más comunes que estos causan. Las investigaciones indican que la protección que ofrece la vacuna es de larga duración, ya que no muestran evidencia de que la protección disminuya con el tiempo. En cuanto a la seguridad, los eventos adversos reportados en estos estudios fueron leves, como dolor en el lugar donde se administró la inyección, fiebre, mareos y náuseas.

La vacuna también ha sido aprobada para usarse en niños y hombres. Se encontró que es segura y eficaz en los niños y hombres de 9 a 26 años. El Comité Asesor sobre Prácticas de Vacunación recomienda vacunar de rutina a los niños de 11 o 12 años con una serie de dosis. Otra decisión importante basada en las evidencias fue ampliar el rango etario de vacunación en mujeres, y que la vacuna puede ser aplicada aun si la mujer es positiva para la presencia de la infección por VPH. Una observación importante es que no debe ser aplicada en mujeres embarazadas.

Aunque inicialmente el esquema de vacunación propuesto fue de tres dosis en el intervalo de 6 meses, posterior a varios estudios se concluyó que dos dosis administradas hasta los 14 años eran eficaces para sostener los títulos de anticuerpos. Se recomiendan tres dosis a partir de los 15 años, así como en casos especiales de pacientes inmunosuprimidos o que portan VIH. Actualmente, los estudios evidenciaron la posibilidad de que una dosis única aplicada en niñas y niños entre 9 y 14

años es eficaz para producir una respuesta inmunitaria tanto humoral como celular óptima. Apuntalados por estos estudios, ya varios países han adoptado este nuevo esquema de vacunación que promete ser más equitativo, ya que facilita el suministro de la vacuna, la distribución y los costos, sobre todo para los países de ingresos bajos y medios, concluyendo en una mayor cobertura en la población.

**Palabras clave:** cáncer de cuello uterino, virus papiloma humano, vacunación, riesgo oncogénico, genotipos de VPH.

---

\*Correspondencia:

Email: [tina.correnti@gmail.com](mailto:tina.correnti@gmail.com)



**María Correnti:** Doctor en Ciencias de la Universidad Central de Venezuela (UCV). Especialista en las áreas de Inmunología y Biología Molecular. Desde 1992 se ha desempeñado como jefa del Laboratorio de Genética Molecular del Instituto de Oncología y Hematología adscrito al Ministerio del Poder

Popular para la Salud, encargada del diagnóstico molecular de infecciones virales asociadas a cáncer. Actualmente asesora del laboratorio. Ha sido docente investigadora alcanzando la categoría de Profesora Titular. Docente investigadora de la UCV categoría Titular. Se ha desempeñado como directora del Instituto de Investigaciones Odontológicas Raúl Vincentelli, durante 5 años. Tutora de 30 tesis de maestría y doctorado y autora de 130 publicaciones científicas. Galardonada con la máxima Orden José María Vargas, categoría Corbata, en la UCV. Ha sido galardonada en la categoría: Premio Especial Mención Ciencias de la Salud a la Amplia Trayectoria de la Mujer en la Ciencia, por la Presidencia Bolivariana de Venezuela y el Ministerio para la Ciencia y la Tecnología en su Edición XIX. Premio “Dr. Humberto Fernández Morán” 2023.

## Resumen de conferencia

---

### La enfermedad diarreica infantil: ¿por qué es aún un problema de salud pública?

Esmeralda Vizzi\*

*Laboratorio de Biología de Virus, Centro de Microbiología y Biología Celular. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas. Venezuela.*

---

La enfermedad diarreica aguda es la tercera causa de mortalidad en niños menores de 5 años a escala mundial. Las condiciones de malnutrición y pobreza contribuyen a agravar el problema, especialmente en países de bajos y medianos recursos. La enfermedad diarreica aguda puede tener múltiples causas, siendo la infecciosa, la principal. La gastroenteritis de origen viral es la primera durante la infancia, en particular aquella causada por rotavirus, adenovirus, calicivirus y astrovirus, y se transmiten de persona a persona por la vía fecal-oral.

La introducción y uso ampliado de las vacunas orales vivas atenuadas contra el rotavirus ha generado sin duda alguna un efecto positivo en salud, causando una disminución de las tasas de muerte y hospitalización por diarrea. El impacto de estas vacunas sobre la circulación o sustitución de tipos de rotavirus antes endémicos, la aparición de variantes o mutantes de escape, y el papel de otros virus entéricos en la etiología de las diarreas, se desconoce.

Es plausible que se verifique un cambio en la morbimortalidad, el manejo clínico y el diagnóstico de las diarreas por otras causas. Entre ellas están las ocasionadas por adenovirus humanos, comúnmente involucrados en afecciones gastrointestinales clínicamente similares a las provocadas por otros agentes, pero de entidad más leve y autolimitantes. Por ende, la verdadera carga de la enfermedad podría estar siendo subestimada. Los tipos 40 y 41 de la especie F han sido descritos con mayor frecuencia en gastroenteritis pediátrica, con mayor predominio del F41 en todo el mundo. Son de gran interés debido al creciente vínculo con infecciones persistentes y morbilidad en sujetos inmunocomprometidos, el uso como vectores para la transferencia de genes y la reciente asociación sospechosa del adenovirus F41 con hepatitis aguda grave pediátrica de origen desconocido.

Con el fin de comprender la epidemiología y la evolución de estos agentes virales y su impacto en la

salud de los venezolanos, en el Laboratorio de Biología de Virus, del Centro de Microbiología y Biología Celular, del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), se evaluaron más de 600 muestras de heces de niños con gastroenteritis aguda, recolectadas en tres ciudades del país entre el año 2001 y el 2013. La detección del genoma de adenovirus se realizó mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y las muestras positivas fueron procesadas mediante análisis con endonucleasas de restricción para la identificación de los tipos 40 y 41 de la especie F.

El análisis detectó adenovirus en el 19,5% de las muestras, la mayoría procedentes de pacientes no hospitalizados menores de dos años, y entre las cepas virales predominó la especie F del tipo 41. A lo largo del periodo estudiado se observó un aumento progresivo y significativo en la tasa de detección de adenovirus, particularmente mayor en los niños vacunados contra el rotavirus que en los no vacunados, lo cual sugiere un cambio en el patrón etiológico de las gastroenteritis agudas infantiles sucesivo a la introducción de esta vacuna en Venezuela, que debe ser monitoreado.

El análisis filogenético del gen del exón de la cápside viral, obtenido de muestras positivas escogidas en forma aleatoria, demostró una elevada similitud entre los adenovirus circulantes en diferentes ciudades del país a lo largo del tiempo y una gran similitud de los tipos F40 y F41 con los adenovirus reportados en otras partes del mundo, confirmando la continua y amplia circulación de este virus en Venezuela. El estudio destaca la importancia de las infecciones por adenovirus, la participación significativa del tipo F41 como causa de gastroenteritis aguda infantil en Venezuela, y la importancia de monitorear mediante vigilancia genómica los agentes virales distintos al rotavirus, aún después de la introducción de la vacuna, a fin de comprender la epidemiología y la evolución de estos agentes virales.

Dado su potencial epidémico, la inexistencia de una vacuna y la elevada capacidad de diseminación de este virus, las medidas de higiene, el acceso al agua potable, saneamiento, desinfección y aislamiento son factores que deben ser contemplados en el diseño de estrategias de salud pública durante las etapas de control, para reducir el riesgo de enfermedad.

**Palabras clave:** adenovirus, gastroenteritis, filogenia, vacuna rotavirus, Venezuela.

---

\*Correspondencia:

Email: [evizzi.al@gmail.com](mailto:evizzi.al@gmail.com)



**Esmeralda Vizzi Alaimo:** La Dra. Esmeralda Vizzi Alaimo, es egresada de la Università degli studi di Palermo (Italia) donde obtuvo su Licenciatura en Ciencias Biológicas, Especialización y Doctorado en Microbiología. Es Investigador Asociado-Titular en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), adscrita al Laboratorio de Biología de Virus (CMBC) desde el 2001. Actualmente es Jefe de Laboratorio y Jefe del Centro de Microbiología y Biología Celular, del IVIC. Sus intereses de investigación se fundamentan en el estudio de la biología molecular de los rotavirus y virus adicionales que causan gastroenteritis, el análisis de la diversidad genética, la epidemiología molecular y relación filogenética con aislados de diferentes entornos, marcadores de infección y la susceptibilidad del hospedero a infecciones virales. Ha liderado varios proyectos de investigación, publicado 40 artículos en revistas científicas, la mayoría internacionales, y ha efectuado numerosas presentaciones de trabajos en congresos nacionales e internacionales, además de conferencias. Es docente del Postgrado en Ciencias, mención Microbiología, del Centro de Estudios Avanzados (IVIC), y ha sido tutor de varias tesis de Maestría y Doctorado. Es miembro editorial y revisor ad hoc de revistas nacionales e internacionales, miembro de varias sociedades científicas y ha recibido diferentes galardones por el trabajo realizado

## Resumen de conferencia

---

### Rotavirus: vigilancia y prevención

Rosabel González\*

*Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Laboratorio de Enfermedades Entéricas de la Infancia. Caracas, Venezuela.*

---

El objetivo de esta conferencia es describir y comparar las características epidemiológicas de la infección por Rotavirus en el mundo y en Venezuela durante dos períodos de tiempo: antes de la introducción de la vacuna antirotavirus (período prevacuna) y luego de su introducción (período posvacuna). En el caso de Venezuela, se analizaron los resultados obtenidos de dos sistemas de vigilancia de la infección desarrollados en la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera de la ciudad de Valencia del estado Carabobo, durante los años 2001-2007 (pre-vacuna) y 2007-2014 (pos-vacuna).

El Rotavirus pertenece al género *Rotavirus* de la familia *Reoviridae*. La partícula completa del virus mide aproximadamente 100 nm de diámetro y tiene una estructura altamente organizada que consiste en tres capas proteicas concéntricas: la capa externa, la intermedia y la interna, que engloba el material genético que es ARN de doble cadena y que tiene la particularidad de estar dividido en 11 segmentos, que codifican para seis proteínas estructurales (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 y VP7) y seis no estructurales (NSP1-NSP6).

El Rotavirus continúa siendo la causa más común e importante de muerte y enfermedad por diarrea aguda en la población infantil. Es determinante el hecho de que la incidencia de la infección por el virus es muy similar en todas las regiones del mundo, indicando esta característica que las mejoras e intervenciones en salubridad ambiental no interfieren con su transmisión, de esta forma, prácticamente todos los niños son infectados por el Rotavirus antes de cumplir los 5 años. Además, los estudios han demostrado que la probabilidad de sufrir una infección por el virus disminuye con la edad, siendo el grupo etario con más frecuencia de infecciones el menor de 5 años, lo que señala la adquisición de inmunidad homotípica (luego de la primera infección) y

posteriormente heterotípica (al sufrir más de una infección). Estas características de la infección sentaron las bases para la creación de vacunas, con el fin de disminuir principalmente las muertes por el virus. Hoy en día, en el mundo, los estudios postvacunas demuestran una disminución entre el 43%-76% (según la región) en las muertes ocasionadas por el virus y un impacto importante en las diarreas con algún grado de severidad.

Venezuela es un país pionero en el estudio de la infección por Rotavirus. Los estudios realizados antes de la introducción de la vacuna (2001-2005) demostraron que el virus causaba el 24,5% de las diarreas infecciosas y el 32% de los eventos con algún grado de severidad. Además, se determinó durante este período que el grupo infantil más afectado por el virus es el menor de un año y que los eventos se caracterizaban (de forma significativa) por presentar deshidratación, vómitos y fiebre.

Asimismo, se demostró durante el período prevacuna en el estado Carabobo, que la infección presentaba un comportamiento que se repetía de forma similar años tras año: una de alta frecuencia de eventos, que se iniciaba en noviembre y terminaba en abril de cada año, en la cual los valores para la incidencia de la enfermedad superan la media anual, y otra etapa de baja incidencia, desde mayo hasta octubre, con valores por debajo de la media anual. Este hallazgo demostró definitivamente la estacionalidad de la infección por Rotavirus en el estado Carabobo, contrario a lo publicado por algunos estudios que indicaban la falta de estacionalidad en los países tropicales. Por otro lado, durante el período posvacuna, el sistema de vigilancia establecido en la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera demostró una disminución significativa y progresiva en el número de eventos por Rotavirus, a medida que se incrementaba la cobertura de la vacuna. Además, se logró establecer la

perdida de la estacionalidad a partir del año 2011, mostrando la infección un comportamiento aleatorio.

La vigilancia de la infección por Rotavirus sienta las bases para futuras investigaciones y para la aplicación de medidas de prevención y control oportunas.

**Palabras clave:** Rotavirus, vigilancia, prevención, vacuna, diarrea, estacionalidad

\*Correspondencia:

Email: [gonzalezrosabel58@gmail.com](mailto:gonzalezrosabel58@gmail.com)

### Referencias

- Blazevic V, Malm M, Arinobu D, Lappalainen S, Vesikari T. Rotavirus capsid VP6 protein acts as an adjuvant *in vivo* for norovirus virus-like particles in a combination vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12:740-8. [Doi:10.1080/21645515.2015.1099772](https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1099772).
- Cohen AL, Platts-Mills JA, Nakamura T, Operario DJ, Antoni S, Mwenda JM, *et al.* Aetiology and incidence of diarrhoea requiring hospitalization in children under 5 years of age in 28 low-income and middle-income countries: findings from the Global Pediatric Diarrhea Surveillance network. *BMJ Glob Health.* 2022; 7:e009548. [Doi:10.1136/bmjgh-2022-009548](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009548).
- González Chávez R. Estacionalidad de la infección por rotavirus en Venezuela: relación entre la incidencia mensual de rotavirus y los índices pluviométricos. *Invest Clin.* 2015; 56:254-63. <https://ve.scielo.org/pdf/ic/v56n3/art03.pdf>



**Rosabel González:** Licenciada en Biología. Universidad Central de Venezuela. PhD. Doctorado en Ciencias de la Salud Universidad Central de Venezuela. Directora de Investigación del Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Coordinadora de la sección de Enfermedades Entéricas de la Infancia del Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Publicaciones nacionales e internacionales: Monografías: 4; Publicaciones en Revistas Nacionales: 17; Publicaciones en Revistas Internacionales: 20. Tutora de 25 tesis de postgrado. 65 trabajos presentados en congresos. 34 conferencias nacionales y 4 internacionales (Organización Panamericana de la Salud). Miembro del Comité Nacional de Certificación del Polio.

## Resumen de conferencia

---

### *Escherichia coli* diarreogénicas: un ejemplo de la plasticidad de *E. coli*

Rosabel González\*

Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Laboratorio de Enfermedades Entéricas de la Infancia. Caracas, Venezuela.

---

*Escherichia coli* coloniza el sistema gastrointestinal de los niños a las pocas horas de nacer y por lo general establece con su huésped humano una coexistencia con beneficios mutuos. Sin embargo, existen cepas de *Escherichia coli* altamente adaptadas que han adquirido atributos de virulencia específicos, que causan un amplio espectro de enfermedades entre las cuales se encuentra la diarrea aguda. Estos atributos de virulencia frecuentemente están codificados por elementos genéticos que pueden movilizarse entre diferentes cepas creando nuevas combinaciones de virulencia. Sin embargo, sólo las mezclas más exitosas son las que persisten hasta volverse específicas.

De esta forma, surgieron las cepas de *Escherichia coli* que causan diarrea (DEC) y que se han clasificado por los momentos en seis categorías: *Escherichia coli* enteropatógena (ECEP), *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC), *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), *Escherichia coli* enteroagregativa (EAEC), *Escherichia coli* enteroinvasiva (ECEI), y *Escherichia coli* adherente difusa (DAEC). El propósito de este trabajo es realizar un resumen sobre los factores de virulencia de los distintos patotipos de DEC, y sus características epidemiológicas en la población infantil.

EPEC se caracteriza por presentar una isla de patogenicidad llamada LEE que contiene todos los genes necesarios para originar la lesión llamada “borramiento de los enterocitos”, la cual además de la pérdida de las microvellosidades del enterocito, se caracteriza por una acumulación de actina en la zona de adherencia. ECEP también presenta un plásmido llamado EAF que contiene genes para la síntesis del pili tipo IV, el cual permite la adherencia inicial de la bacteria al enterocito y la posterior formación de las típicas microcolonias. Sin embargo, la existencia o no de este plásmido clasifica a la ECEP en

dos grupos: la ECEP-típica (tECEP) que presenta la isla de patogenicidad LEE y el plásmido EAF, y las ECEP-atípicas, las cuales se caracterizan por poseer solo la isla de patogenicidad LEE.

Las cepas de STEC/EHEC se definen por su capacidad para sintetizar la toxina Shiga (Stx), la presencia de la isla de patogenicidad LEE y una serie de factores de adherencia. ETEC presenta genes plasmídicos para la producción de las toxinas termo-lábil (It) y termo-estable (sta). EAEC se caracteriza por su capacidad de adherirse al enterocito en un patrón agregado y la formación de biopelículas, sin embargo, el papel de este patotipo, como agente causal de diarrea, no está definido. ECEI presenta características que no la distinguen de las cepas de *Shigella*, por lo que es propio en estas cepas el plásmido invasivo pINV y los antígenos de invasión (Ipa). La DEC tiene la capacidad de adherirse a los enterocitos de forma difusa, pero, al igual que la EAEC su papel como agente causal de diarrea no está definido.

Respecto al impacto de las DEC en la población infantil, los estudios epidemiológicos realizados en distintas partes del planeta muestran que los patotipos de DEC más importantes son la ETEC y la ECEP, teniendo además la ETEC un impacto muy importante en la mortalidad infantil. En Venezuela, los estudios efectuados indican que ECEP es el principal agente causal de diarrea aguda en la población menor de 2 años, disminuyendo su incidencia con la edad, lo que sugiere una respuesta inmune protectora generada por la infección.

*Escherichia coli* es un microorganismo muy versátil con una gran capacidad de adquirir elementos genéticos móviles. Esta característica complica la inclusión de una determinada cepa dentro de un patotipo, y muestra como en todos los seres vivos, el proceso evolutivo del microorganismo.

**Palabras clave:** *Escherichia coli* diarreogénicas, plasticidad, *E. coli* enteropatógena, *E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enterotoxigénica, *E. coli* enteroagregativa, *E. coli* enteroinvasiva, *E. coli* adherente difusa, factores de virulencia, patotipos.

\*Correspondencia:

Email: [gonzalezrosabel58@gmail.com](mailto:gonzalezrosabel58@gmail.com)

### Referencias

- Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2:123-40. Doi: [10.1038/nrmicro818](https://doi.org/10.1038/nrmicro818).
- González R, Díaz C, Mariño M, Cloralt R, Pequeneze D, Pérez-Schael I. Age-specific prevalence of *Escherichia coli* with localized and aggregative adherence in Venezuelan infants with acute diarrhea. *J Clin Microbiol*. 1997; 35:1103-7. Doi: [10.1128/jcm.35.5.1103-1107.1997](https://doi.org/10.1128/jcm.35.5.1103-1107.1997).
- Platts-Mills JA, Liu J, Rogawski ET, Kabir F, Kabir F, Lertsethtakarn P, Sigua M, *et al*. Use of quantitative molecular diagnostic methods to assess the etiology, burden, and clinical characteristics of diarrhea in children in low-resource settings: a reanalysis of the MAL-ED cohort study. *Lancet Glob Health*. 2018; 6:e1309-e1318. Doi:[10.1016/S2214-109X\(18\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30349-8).



**Rosabel González:** Licenciada en Biología. Universidad Central de Venezuela. PhD. Doctorado en Ciencias de la Salud Universidad Central de Venezuela. Directora de Investigación del Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Coordinadora de la sección de Enfermedades Entéricas de la Infancia del Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Publicaciones nacionales e internacionales: Monografías: 4; Publicaciones en Revistas Nacionales: 17; Publicaciones en Revistas Internacionales: 20. Tutora de 25 tesis de postgrado. 65 trabajos presentados en congresos. 34 conferencias nacionales y 4 internacionales (Organización Panamericana de la Salud). Miembro del Comité Nacional de Certificación del Polio.

## Resumen de conferencia

---

### La concentración mínima inhibitoria de los antibióticos: interpretación y relevancia clínica

Carolina Macero\*

*Departamento de Microbiología. Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela*

---

La aparición de resistencia en algunos microorganismos, incluidas cepas previamente susceptibles, ha aumentado el interés en la dosificación y administración de los antimicrobianos, aunado a la urgencia de evaluar formas de reducir la propagación global de la resistencia bacteriana -reconocida como un problema de salud pública a nivel mundial- y permitir seleccionar el antimicrobiano más eficaz durante la fase inicial de la infección.

Como parte fundamental de los informes microbiológicos, las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se basan en probar la capacidad de un fármaco para inhibir el crecimiento microbiano *in vitro*, en condiciones experimentales estandarizadas. Dentro de éstas, el método de difusión con discos permite obtener la categoría de sensible, intermedio, sensible dosis dependiente y resistente de un antimicrobiano, según el agente infeccioso.

Para muchas de las infecciones bacterianas, el resultado de este antibiograma, cualitativo, aportará información suficiente, siempre que el antibiótico administrado en las dosis habituales se difunda hacia el sitio de la infección en concentraciones adecuadas, no tóxicas, que sean equivalentes y superen los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD), necesarios para curar y evitar la aparición de resistencia a los antibióticos; sin embargo, en el caso de pacientes gravemente enfermos (especialmente con falla renal o hepática), con infecciones crónicas, quemados, obesos, tratados previamente con múltiples fármacos de amplio espectro, o en sitios de infección de difícil acceso (endocarditis o meningitis), es ideal contar con el reporte cuantitativo de las pruebas de susceptibilidad, ya que se necesita información más precisa para facilitar la selección de un régimen antimicrobiano óptimo.

La concentración mínima inhibitoria (CMI) puede ayudar a elegir el tratamiento más adecuado, permitiendo definir, bajo condiciones *in vitro* y estandarizadas, los niveles de susceptibilidad o resistencia de cepas bacterianas específicas a un antibiótico determinado. El valor de la CIM no es la única información requerida para predecir el resultado clínico en la selección del antimicrobiano. Varios parámetros PK/PD se han asociado con mayor precisión, optimizando la terapia antimicrobiana y minimizando la aparición de resistencia. Así, los perfiles PK/PD son relevantes para infecciones de difícil acceso y poblaciones específicas, como pacientes en cuidados intensivos, pacientes con fibrosis quística, pacientes obesos o de edad avanzada.

Los principales parámetros farmacodinámicos predictores de eficacia son: el cociente resultante entre la concentración máxima o pico sobre la CMI ( $C_{m\acute{a}x}/CMI$ ), el tiempo que la concentración del antibiótico está por encima de la CMI ( $T > CMI$ ) y el área bajo la curva en 24 h, por encima de la CMI ( $ABC > CMI$ ). En los antimicrobianos que siguen un modelo tiempo-dependiente, la eficacia depende básicamente de la mayor duración de contacto entre el antimicrobiano y la bacteria ( $T > CMI$ ), mientras que en los antimicrobianos que siguen un modelo concentración-dependiente, la eficacia depende principalmente de la presencia de elevadas concentraciones del fármaco en contacto con las bacterias (el cociente  $C_{m\acute{a}x}/CMI$  y el  $ABC > CMI$ ).

Entre los métodos utilizados en el laboratorio de microbiología para la determinación de la CMI, destacan:

1. Los métodos de dilución en caldo incluyen la macrodilución y microdilución, que conjuntamente al método de dilución en agar, representan los métodos de referencia. Consiste en volúmenes idénticos de caldo enriquecido, al que se le añade un inóculo

bacteriano fijo, y de una solución de antibiótico con concentraciones crecientes (generalmente al doble). Los resultados se registran como la concentración más baja de agente antimicrobiano que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo, expresada en mg/L o µg/mL.

2. El método de dilución en agar implica la adición de diferentes concentraciones del antimicrobiano en estudio al medio no selectivo, antes de la solidificación. Posteriormente, se aplica el inóculo bacteriano estandarizado sobre la superficie del agar. Después de la incubación, las placas se evalúan visualmente, determinando si se ha producido crecimiento en los sitios inoculados. Igualmente, se considera que la concentración más baja de antibiótico que previene el crecimiento bacteriano corresponde a la CMI.
3. La prueba de tira de gradiente o epsilométrico es una combinación del método de difusión con
4. disco y de dilución. Tiene las ventajas de ambos métodos ya que permite determinar la CMI de forma más simple y es fácil de usar. El método se basa en tiras impregnadas con un gradiente de concentración predefinido del antibiótico, y abarcan 15 diluciones dobles que difunden en el agar, previamente inoculado con la cepa problema. La CMI será equivalente a la intersección de la elipse que resulta de la inhibición del desarrollo bacteriano con la tira.
5. La elución de discos es utilizada para medir la actividad *in vitro* de colistín (COL) frente a un aislamiento bacteriano. Se fundamenta en el agregado de discos de COL a tubos con caldo Müeller Hinton ajustado en cationes para obtener concentraciones de COL de 1, 2 y 4 µg/mL, y posteriormente se inoculan con la suspensión bacteriana estándar. La CMI corresponde a la menor concentración de COL que inhibe el crecimiento bacteriano.
6. Los equipos automatizados utilizan sistemas ópticos y determinan el crecimiento bacteriano y la susceptibilidad a los antimicrobianos mediante microdilución. Pueden producir resultados de la CMI y su categorización en un tiempo más corto (4-18 h); adicionalmente, cuentan con un avanzado sistema experto, que facilita la interpretación del probable mecanismo de resistencia implicado. La determinación de la CMI se basa en la microdilución de caldo, con concentraciones en aumento fijas que hacen obligatorias las actualizaciones del software y la sincronización de puntos de corte según los estándares actuales.

Según la aplicación de criterios de interpretación de los cultivos, las bacterias causantes del cuadro infeccioso son susceptibles o no si la CMI del antimicrobiano está por debajo o por encima del punto de corte clínico, respectivamente. Estos valores límites o puntos de corte clínicos para la interpretación de la CMI y los diámetros de zona de inhibición de discos, son publicados en documentos actualizados anualmente por los comités internacionales de normalización de pruebas de susceptibilidad, principalmente el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) y el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST).

Existen condiciones donde se requiere que el laboratorio de microbiología realice la determinación de la CMI para conocer el perfil de susceptibilidad:

1. Cuando el método de difusión con discos en agar es inadecuado para algunos antibióticos, como por ejemplo en el ensayo de vancomicina para *Staphylococcus* spp.
2. Debido a la ausencia de detección del nivel de resistencia a una familia de antimicrobianos, como por ejemplo los β-lactámicos en *Streptococcus pneumoniae*.
3. Cuando no existe estandarización del método de difusión con discos como prueba de susceptibilidad, por ejemplo, en gérmenes anaerobios estrictos o no fermentadores como *Burkholderia cepacia* complex.
4. En la toma de decisiones de la antibioticoterapia en infecciones relacionadas con bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas, como por ejemplo la escogencia de meropenem, dosis y tipo de administración en el tratamiento de *Enterobacterales* productores de KPC.
5. Cuando se deben utilizar antibióticos de difusión limitada, por ejemplo, en meningitis.
6. En general, en pacientes gravemente enfermos.

Los clínicos se enfrentan diariamente a la selección del régimen de dosificación más adecuado para conseguir la probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico (*Probability of Target Attainment*, PTA), basado en estrategias como la simulación de Montecarlo, correspondiente a una situación específica que asegure la máxima probabilidad de erradicación bacteriana y de resolución de la infección. Valores de PTA > 90% se consideran indicativos de eficacia.

Durante la conferencia se dieron ejemplos para analizar microbiológica e hipotéticamente desde el punto de vista PK/PD, la mejor alternativa terapéutica, dentro de los antimicrobianos contenidos en un reporte de antibiograma.

Con relación a las limitaciones de la determinación del valor de la CMI, se mencionan:

1. El tiempo necesario para obtener el resultado es de aproximadamente 48 h y esto puede extender la duración de la terapia antibiótica inicial inapropiada y afectar negativamente el resultado del paciente, particularmente cuando la bacteriemia se asocia con sepsis.
2. Los sistemas automatizados, a través de las tarjetas o paneles, contienen solo pocas concentraciones de cada agente antimicrobiano, y la CMI resultante no siempre se proporciona como un valor exacto.
3. En infecciones con alto inóculo, la actividad antibacteriana es reducida contra patógenos bacterianos específicos, como sucede con cefalosporinas y piperacilina/tazobactam, que muestran consistentemente efectos de inóculo observables *in vitro*, mientras que los carbapenémicos son menos susceptibles a este fenómeno.
4. Se debe tener en cuenta la variación en cualquier determinación de CMI, independientemente del método utilizado. Los criterios de aceptación para la reproducibilidad de un ensayo de CMI según la norma ISO 20776-2 indican una desviación aceptable de una dilución para el 95% de los casos, o un rango de al menos dos diluciones dobles.
5. La CMI tiene valor como medida estandarizada de la actividad del antibiótico contra el microorganismo, y se realiza bajo estrictas condiciones estandarizadas *in vitro*, las cuales deben ser controladas con cepas de referencia (*American Type Culture Collection*, ATCC).

La administración oportuna de una terapia antimicrobiana adecuada, basada en un informe preciso del antibiograma, es ampliamente reconocida como una piedra angular del tratamiento de las enfermedades infecciosas, por lo que se hace necesario mejorar aún más los métodos e instrumentos para la determinación de las pruebas de susceptibilidad en los laboratorios de microbiología clínica. En el futuro, obtener la CMI en menos de 24 h y disponer de softwares que ayuden a optimizar la administración de antimicrobianos, aumentará la adecuación terapéutica e impactará muy probablemente en la supervivencia del paciente.

**Palabras clave:** concentración mínima inhibitoria, antimicrobianos, relevancia clínica, resistencia, antibiograma, pruebas de susceptibilidad.

\*Correspondencia:

[carolinamacero@gmail.com](mailto:carolinamacero@gmail.com)

## Referencias

- Gajic I, Kabic J, Kekic D, *et al.* Antimicrobial susceptibility testing: a comprehensive review of currently used methods. *Antibiotics* (Basel). 2022;11:427. Doi: [10.3390/antibiotics11040427](https://doi.org/10.3390/antibiotics11040427).
- Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos, INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. Método de elución de discos de colistín. Adaptado por el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) del protocolo original de la Universidad de California, en Los Angeles (UCLA), USA. Versión 2 – agosto 2017. <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/09/Protocolo-Met-de-Eluci%C3%B3n-de-Discos-de-COL-version2-Agosto2017.pdf>
- Magréault S, Jauréguy F, Carbonnelle E, Zahar J-R. When and how to use mic in clinical practice? *Antibiotics*. 2022; 11:1748. Doi: [10.3390/antibiotics11121748](https://doi.org/10.3390/antibiotics11121748)
- Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts Da Light B, Parrillo JE, *et al.* Cooperative antimicrobial therapy of septic shock database research group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237-48. Doi: [10.1378/chest.09-0087](https://doi.org/10.1378/chest.09-0087).
- Mouton J, Muller A, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J. MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother*. 2018;3:564-8. Doi: [10.1093/jac/dkx427](https://doi.org/10.1093/jac/dkx427)



**Carolina Macero.** Lcda. En Bioanálisis. Universidad Central de Venezuela. Especialista en Bacteriología Clínica. Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas. Diplomado en Docencia Universitaria. Universidad Pedagógica Experimental Libertador. Coordinadora del Dpto. de Microbiología del Instituto Médico La Floresta. Fundadora y facilitadora de los cursos online "Guías de Micro" de Microbiología

clínica. Docente de pasantías en el diagnóstico microbiológico para médicos internistas y pediatras del postgrado de Infectología del Hospital Universitario de Caracas, Hospital Militar, Hospital JM de los Ríos y estudiantes de pregrado de la Escuela de Bioanálisis-UCV.

## Resumen de conferencia

---

### Tuberculosis: avances en la metodología del diagnóstico

Jacobus de Waard\*

*Departamento de Tuberculosis y Micobacteriosis. Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Caracas, Venezuela*

---

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*, con formas pulmonares y extrapulmonares. En esta conferencia se trató el diagnóstico de esta enfermedad infecciosa en el laboratorio. Se discutió la sensibilidad y especificidad del diagnóstico mediante microscopía, el cultivo y un cultivo alternativo (Kudoh), así como pruebas moleculares como Expert MTB/RIF.

Para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar se discutió la utilidad de una prueba inmunológica: la determinación de adenosina deaminasa (ADA) en líquidos biológicos. Se ha desarrollado la prueba de flujo lateral de orina de lipoarabinomanano (LAM), que es especialmente útil para el diagnóstico de tuberculosis en personas VIH positivas. Como último ítem, en esta ponencia se discutieron las infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas (MNT), que muy a menudo se confunden con la tuberculosis.

**Palabras clave:** tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico, Expert MTB/RIF, adenosina deaminasa, lipoarabinomanano, micobacterias no tuberculosas.



**Jacobus de Waard.** Jefe del Departamento de Tuberculosis y Micobacteriosis en el Instituto de Biomedicina en Caracas, con más de 25 años de experiencia y experto en el diagnóstico de enfermedades infecciosas y zoonóticas, especialmente tuberculosis y micobacteriosis. En su laboratorio en Caracas se diagnostican anualmente alrededor de 2.000 pacientes con tuberculosis o micobacteriosis. Ha publicado más de 140 artículos y contribuido con 6 capítulos en libros especializados (Índice H de 26). Como tutor, ha guiado tesis de más de 60 estudiantes universitarios, participado en proyectos de investigación financiados internacionalmente y ha sido entrenador en programas de control de tuberculosis bovina en varios países.

---

\*Correspondencia:  
[jacobusdeward@gmail.com](mailto:jacobusdeward@gmail.com)

## Resumen de conferencia

### Uso de la plataforma Xpert® TB-RIF Ultra en el diagnóstico de la tuberculosis

Jesús A. Torres-Coy\*

Laboratorio de Diagnósticos Especiales. Coordinación de Bacteriología. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas, Venezuela.

El control global de la tuberculosis (TB) se ve obstaculizado porque los métodos de diagnóstico estándares como la baciloscopia (Bk) y el cultivo tienen baja sensibilidad (50-60%) y consumen mucho tiempo ( $\geq$  3-6 semanas). La detección temprana de la TB y su resistencia antimicrobiana es esencial para reducir la tasa de mortalidad e interrumpir la transmisión de cepas multidrogaresistentes a nivel mundial. La complejidad y necesidad de nuevos métodos moleculares rápidos limitan la accesibilidad y su efecto en la erradicación de esta enfermedad, fijada como meta para el año 2035 por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Dentro de los métodos moleculares aprobados por la OMS está el Xpert® TB-RIF Ultra, el cual es un ensayo automatizado *in vitro* de PCR en tiempo real anidado y semicuantitativo, que detecta simultáneamente el ADN del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y mutaciones del gen *rpoB*, asociados a la resistencia primaria a rifampicina (RIF) en muestras de esputo sin procesar y muestras extrapulmonares.

El Xpert® MTB/RIF está indicado para muestras de pacientes con alta sospecha clínica de TB y otra comorbilidad (por ejemplo VIH, Diabetes, entre otras), pacientes que pertenecen a grupos de riesgo (privados de libertad, contacto con TB, Bk negativo con alta sospecha clínica de TB, personal de salud e inmigrantes), pacientes sin tratamiento antituberculoso y pacientes con antecedentes de tratamiento con pérdida de seguimiento, recaída y/o fracaso de este. Esta prueba se emplea para el diagnóstico rápido y oportuno de la TB en conjunto con los datos clínicos-epidemiológicos del paciente, hallazgos de laboratorio y estudios radiológicos.

En esta ponencia se describieron los aspectos técnicos y de calidad, así como algunas recomendaciones en el uso de esta tecnología, tomando en consideración las pautas del Programa Nacional Integrado de Control de la

Tuberculosis (PNICTB) y del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

**Palabras claves:** Tuberculosis, Xpert® TB/RIF, diagnóstico, micobacterias, rifampicina.

\*Correspondencia:

[jesustorrescoy2@gmail.com](mailto:jesustorrescoy2@gmail.com)

[jesus.torres@inhr.gov.ve](mailto:jesus.torres@inhr.gov.ve)



**Jesús Torres Coy.** Licenciado en Biología. Mención: Biología Celular. Universidad Central de Venezuela. Especialista en Vigilancia Sanitaria de Medicamentos. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Microbiólogo II en el Laboratorio de Diagnósticos Especiales de la

Coordinación de Bacteriología. INHRR. Asociado al Programa Nacional de la lucha contra la Tuberculosis. Microbiólogo II en el Laboratorio de Enfermedades Zoonóticas y Metaxénicas de importancia en salud pública como Leptospirosis, Brucelosis, Rickettsiosis, Ehrlichiosis, Anaplasmosis y Bartonelosis Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Biólogo investigador II en el Laboratorio de Biología Celular. Línea de investigación: Epidemiología molecular de la Leishmaniasis visceral canina. Miembro de la SVM y de la ASM y diversas publicaciones en revistas indexadas

## Resumen de conferencia

---

### Papel de la microbiota vaginal en la salud femenina

Carmen Clara Mantellini B.\*

Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

---

El microbioma vaginal es un conjunto de factores que confluyen en el canal vaginal y que se influyen unos a otros. Estos cofactores son los fluidos presentes en la vagina, la microbiota vaginal y factores externos. Los fluidos presentes en la vagina se originan del epitelio vaginal, por el trasudado desde la circulación arterial, esto es, a menor trasudado menor lubricación, pero también llegan a la vagina fluidos del cuello uterino, del tracto genital superior y fluidos externos, no producidos por la mujer, que se transmiten a través del coito. En relación con la microbiota vaginal, esta está compuesta por bacterias, hongos, virus, arqueas y protozoos.

Cuando hablamos de microbioma, reconocemos un continuum entre un estado considerado ideal, esto es, rico en lactobacilos que establecen una barrera junto a las células epiteliales, rico en enzimas capaces de degradar el glucógeno que proviene de las células epiteliales descamadas y generar un microambiente abundante en enzimas peroxidasas y pH ácido, y un estado de disbiosis, en el cual se rompe esta barrera, donde otras bacterias y gérmenes presentes en el canal vaginal pueden interactuar con células epiteliales basales y desencadenar una respuesta inflamatoria local.

Se reconocen 5 comunidades de estado vaginal, donde en 4 de ellas predomina un tipo de lactobacilo, y una única comunidad donde predominan bacterias no lactobacilos, en la cual se evidencia más propensión no solo a infecciones ginecológicas, sino también a partos prematuros y pérdidas tempranas del embarazo. Si bien esta comunidad de estado predomina en mujeres de raza negra o de origen hispano, no es exclusiva de estos grupos poblacionales. A su vez, estas comunidades de estado pueden cambiar a lo largo de la vida de la mujer, influenciadas por las variaciones de las concentraciones de estrógenos. Por otra parte, la maduración epitelial a

todo lo largo y ancho del tracto genital femenino modifica la interacción entre estos epitelios y la microbiota que ahí reside.

Existen adicionalmente otros factores del huésped que influyen y modifican al microbioma vaginal, y que, por ende, pueden generar estados de disbiosis y de infección. Estos factores son:

- **El estrés.** Por un lado, el aumento de los niveles de cortisol genera un estado de hipostrogenismo que influye en la maduración del epitelio vaginal, produciendo menor concentración de glucógeno en sus células descamadas, lo que va a incidir en un aumento del pH vaginal y una mayor posibilidad de disrupción de la barrera epitelial. Por otra parte, con la liberación de adrenalina y noradrenalina, se produce un aumento de la presión arterial, con vasoconstricción de los vasos sanguíneos, lo que incide en un menor trasudado vaginal, con desregulación de la respuesta inflamatoria local y aumento de la liberación de citoquinas inflamatorias locales.
- **Trastornos del metabolismo de los carbohidratos.** Asociados no solo con alteración por inhibición de los ciclos ovulatorios, lo que condiciona un ambiente hipostrogénico, sino que aumentan la inflamación local al modificar el estrógeno dominante. En estas pacientes suele haber un sobrecrecimiento de *Candida* spp. en el microbioma, lo que genera sintomatología molesta y de difícil control.
- **Enfermedades autoinmunes.** En estas patologías, hay un aumento en la liberación de citoquinas inflamatorias y desregulación de la respuesta inflamatoria celular, lo que afecta no solo la maduración epitelial, sino la instalación de la barrera entre lactobacilos y células epiteliales, favoreciendo la interacción con otras bacterias y virus, que aumentan aún más la respuesta

inflamatoria local, afectando no sólo la calidad de vida, sino la posibilidad de embarazo en aquellas pacientes que así lo deseen.

Existen también factores externos, como por ejemplo: 1) el ejercicio, por aumento de la humedad local y en los casos extremos, por hipoestrogenismo; 2) el cigarrillo, porque modifica la comunidad de estado predominante, condicionando la aparición de disbiosis vaginal y aumentando la respuesta inflamatoria local; 3) el uso de lubricantes hiperosmolares, que afectan los puentes intercelulares del epitelio vaginal, permitiendo el contacto de microorganismos con las células basales, lo que favorece las infecciones por gérmenes de transmisión sexual; 4) la nutrición rica en alimentos ultra procesados aumenta la respuesta inflamatoria, lo que genera interrupción de la barrera epitelial.

Se reconoce el papel de una alimentación saludable, esto es, rica en alimentos no procesados, como frutas y vegetales, para favorecer la permanencia de una comunidad de estado vaginal en equilibrio.

En resumen, el microbioma vaginal es un complejo equilibrio entre varios factores que son influenciados por agentes internos y externos al huésped, y que deben ser considerados y tratados antes de iniciar una terapia con antibióticos, para permitir que perdure en el tiempo. Las alteraciones en el microbioma vaginal favorecen no sólo la aparición de infecciones, sino que afectan la fertilidad y la permanencia del embarazo.

**Palabras clave:** microbiota vaginal, salud femenina, microbioma, alimentación saludable, estrés.



**Carmen Mantellini.** Médico cirujano. Universidad Central de Venezuela. Médico especialista en Obstetricia y Ginecología. Homologación de título: Licenciado en Medicina y cirugía. Universidad Complutense de Madrid España. Experta en cirugía ginecológica mínimamente invasiva. Médico especialista en ginecología y obstetricia en el Instituto Médico la Floresta. Miembro de la Junta directiva del Instituto Médico la Floresta en 2018. Numerosos cursos de actualización en el ámbito ginecológico. Columnista del diario Caraota digital.

---

\*Correspondencia:

[dramantellini@gmail.com](mailto:dramantellini@gmail.com)

## Resumen de conferencia

### Parto por cesárea: impacto en la microbiota intestinal y la salud a largo plazo

Xiomara Moreno Calderón\*

*Cátedra de Bacteriología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Departamento de Microbiología, Instituto Médico la Floresta. Caracas, Venezuela.*

La relación entre el parto por cesárea y la microbiota intestinal es un tema cada vez más explorado. Los bebés nacidos por cesárea presentan una carencia de microorganismos intestinales que habitualmente se encuentran en los bebés nacidos por canal de parto materno. Estas alteraciones se han vinculado con la salud a largo plazo, con implicaciones en el sistema inmunológico y alergias. Esta correlación crea una conexión entre el modo de nacimiento y el establecimiento de una microbiota intestinal diversa. Análisis basados en una amplia selección de estudios, reflexionan sobre las múltiples facetas dinámicas que involucran los cambios asociados al parto por cesárea en el establecimiento de la microbiota fetal.

Los bebés nacidos por cesárea, o que han recibido antimicrobianos, tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas, inflamatorias e inmunológicas, debidas a la alteración de la microbiota intestinal normal, lo que se convierte en una ventana de tiempo crítica en el desarrollo microbiano a futuro del individuo. Múltiples resultados de investigación indican que es posible corregir cambios no deseados en la composición y función de la microbiota, causados por tratamientos con antimicrobianos o nacimientos por cesárea, complementando a los bebés con una mezcla de probióticos junto a una lactancia materna parcial, para incrementar de manera significativa el género *Bifidobacterium* y disminuir especies del filo Proteobacterias y especies del orden Clostridiales.

Otra forma planteada como mecanismo regulador de la microbiota en los nacidos por cesárea, es la siembra vaginal, sin embargo, sigue siendo un tema de debate. Algunos estudios no han encontrado cambios significativos después de la siembra vaginal, solo han surgido preocupaciones sobre los riesgos de contraer una infección. Las estrategias alternativas como un amamantamiento precoz, utilización de probióticos y la

administración tardía de antimicrobianos, pueden ser opciones más seguras.

En otro contexto, la separación madre-hijo después del nacimiento por cesárea es común en la cultura occidental. El contacto temprano piel con piel evoca neurocomportamientos que aseguran la satisfacción de las necesidades biológicas básicas. Este tiempo puede representar un "período sensible" psicofisiológicamente, para programar el comportamiento futuro de la microbiota.

La modulación y las intervenciones del microbioma en las primeras etapas de la vida, especialmente en bebés nacidos por cesárea, pueden tener implicaciones de gran alcance para los resultados de salud a largo plazo, que incluyen la reducción de riesgo en cuanto a enfermedades como asma, alergias, obesidad y diabetes.

**Palabras claves:** microbiota, cesárea, antimicrobianos, asma, alergia, enfermedades metabólicas.

\*Correspondencia:

[xmorenoc1356@gmail.com](mailto:xmorenoc1356@gmail.com);

[xiomara.moreno.c@ucv.ve](mailto:xiomara.moreno.c@ucv.ve)

#### Referencias

- Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I, Trilli I, Guglielmo M, Mancini A, *et al.* The impact of cesarean section delivery on intestinal microbiota: mechanisms, consequences, and perspectives - a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2024;25:1055. [Doi: 10.3390/ijms25021055](https://doi.org/10.3390/ijms25021055).
- Marrs T, Jo JH, Perkin MR, Rivett DW, Witney AA, Bruce KD, *et al.* Gut microbiota development during infancy: impact of introducing allergenic foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:613-21.e9. [Doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.042](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.042).
- Ortega Ibarra E, Carrasco-Guzmán AB, Ibarra-Valdovino I, Ortega Ibarra IH. Lactancia materna exclusiva como determinante en la microbiota intestinal del lactante.

Redicinaysa. 2021;10:14-42.  
[https://www.researchgate.net/publication/353623022\\_Lactancia\\_materna\\_exclusiva\\_como\\_determinante\\_en\\_la\\_microbiota\\_intestinal\\_del\\_lactante](https://www.researchgate.net/publication/353623022_Lactancia_materna_exclusiva_como_determinante_en_la_microbiota_intestinal_del_lactante)

- Tonon KM, Morais TB, Taddei CR, Araújo-Filho HB, Abrão ACFV, Miranda A, *et al.* Gut microbiota comparison of vaginally and cesarean born infants exclusively breastfed by mothers secreting  $\alpha$ 1-2 fucosylated oligosaccharides in breast milk. *PLoS One.* 2021;16:e0246839. [Doi: 10.1371/journal.pone.0246839.](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246839)
- Sánchez C, Fente C, Regal P, Lamas A, Lorenzo MP. Human milk oligosaccharides (HMOs) and infant microbiota: a scoping review. *Foods.* 2021;10:1429. [Doi: 10.3390/foods10061429.](https://doi.org/10.3390/foods10061429)
- Liu Y, Li H-t, Zhou S-j, Zhou H-h, Xiong Y, Yang J. Effects of vaginal seeding on gut microbiota, body mass index, and allergy risks in infants born through cesarean delivery: a randomized clinical trial. *Am J Obs Gynecol MFM.* 2023;5:100793. [Doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100793.](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100793)



**Xiomara Moreno Calderón.** Lcda. En Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Especialista en Bacteriología Clínica. Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas. Especialista en Micología Médica. Instituto nacional de Higiene Rafael Rangel. MSc. en Micología. Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Candidata Doctoral. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

Profesor Instructor. Escuela de Bioanálisis. Universidad Central de Venezuela. Microbiólogo en el Dpto. de Microbiología del Instituto Médico la Floresta. Tutor de tesis de pregrado y postgrado. Publicaciones en revistas indexadas. Miembro de la Junta Directiva Nacional de la SVM. Miembro de la Comisión Editora de la Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología.

## Resumen de conferencia

---

### Desarrollo de terapias celulares en Venezuela. Avances en medicina regenerativa

Dylana Díaz Solano\*

*Unidad de Terapia Celular, Centro de Medicina Regenerativa. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas, Venezuela*

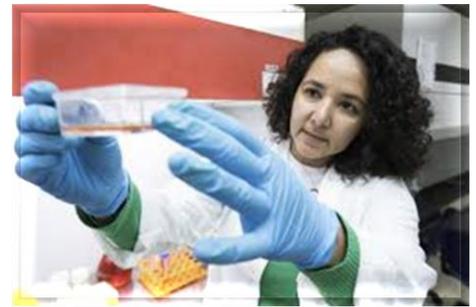
---

Uno de los campos de investigación y desarrollo de mayor impacto en la medicina actual lo constituye el desarrollo de nuevas tecnologías para el tratamiento sustitutivo (regeneración o reparación) de órganos y tejidos. Dentro de las terapias avanzadas, las terapias celulares constituyen uno de los campos más promisorios en medicina regenerativa.

Se ha propuesto el uso clínico de determinadas terapias celulares (células madre y somáticas) para regeneración de tejidos en pacientes que sufren de enfermedades por daño o alteraciones de estos. El uso de células generadas a partir de células madre embrionarias y de células madre pluripotentes inducidas, ha generado una gran expectativa para la regeneración de sistema nervioso, diabetes, etc.

Las células estromales mesenquimales son las más utilizadas mundialmente en protocolos clínicos experimentales para la regeneración de tejidos. En la Unidad de Terapia Celular del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), llevamos a cabo diferentes protocolos clínicos experimentales, utilizando células estromales mesenquimales para la regeneración de hueso, piel, cartílago, etc.

**Palabras clave:** terapia celular, medicina regenerativa, células madre, células madre embrionarias, células estromales, regeneración de tejidos.



**Dylana Díaz Solano.** Licenciada en Bioanálisis. Universidad de Carabobo. PhD en Inmunología. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Profesional Asociado a la Investigación. Unidad de Terapia Celular. Centro de Medicina Regenerativa. IVIC. Profesora de postgrado. CEA, IVIC. Tutora de tesis de postgrado. Publicaciones en revistas internacionales

**Líneas de investigación:**

- Biología de Células Madre: Uso de células madre en modelos experimentales de enfermedades / Desarrollo de posibles aplicaciones terapéuticas en pacientes.
- Investigación en Hematopoyesis.

---

\*Correspondencia:

[dylanadiaz@gmail.com](mailto:dylanadiaz@gmail.com)