



# Revista del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”



La Revista del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" es una publicación periódica de carácter científico y técnico. El objetivo de esta Revista es publicar trabajos originales e inéditos producto de la investigación básica y aplicada en las ciencias de la salud, biotecnología y afines, realizada en el ámbito nacional e internacional. En secciones especiales se incluyen revisiones, trabajos de carácter histórico e institucionales, biográficos, ensayos y reseñas informativas.

La Revista fue fundada en 1968, sigue la normativa del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (Normas de Vancouver) y de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME). Está incluida en las bases de Datos de Literatura Venezolana en Ciencias de la Salud (LIVECS), Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS) y Scientific Electronic Library Online (SciELO), Repositorio Saber UCV.

Los trabajos consignados son sometidos al arbitraje de especialistas. La aceptación de los mismos estará basada en el contenido técnico científico y en las normas editoriales de la Revista. Los conceptos o criterios emitidos en los trabajos son de exclusiva responsabilidad de los autores. Para asegurar mayor rapidez en la consideración de su manuscrito, se recomienda seguir las "Instrucciones para los autores", que se publican al final de cada número.

The Journal of the Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" is a scientific and technical periodical publication. The objective of this Journal is the publication of original and unpublished works of basic and applied research in health sciences, biotechnology and others, nationally and internationally produced. Special sections are reviews, historical, institutional, biographical articles, essays and science and technology news.

It was funded in 1968, it follows the rules of the International Publishers Committee of Medical Journals (The Vancouver Norms) and of the Association of Publishers of Venezuelan Biomedical Journal (ASEREME). Is included in the data base of the Venezuelan Literature of Health Science (LIVECS), the Latin American Literature of Health Science (LILACS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO), Repository Saber UCV.

Papers submitted for publication are arbitrated by specialists. Acceptance is based on the scientific content and on the publishing rules of the Journal. The concepts or criteria in the works are the exclusive responsibility of the authors. In order to ensure prompt consideration of your manuscript, please follow the instructions for the authors at the end of each number.

# Revista del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Fundada en 1968

Volumen XLIX Número 2  
Año 2018

Caracas - Venezuela

## Comité Editorial:

Adriana Martínez

Carlos Aponte

Carmen Isaura Ugarte

Celia Yélamo

Eneida López

Luis Alberto Márquez

María Gumersinda González

Marisol Márquez

Miguel Alfonzo Díaz

Vincenza Trombino

Director Fundador:

**Antonio Acosta Martínez**

## Miembros del Consejo del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

**Dra. Lesbia Muro**

**Presidenta**

**Dra. Marianela Padrino**

**Vice Presidenta**

**Dr. Mauricio Vega**

**Primer Vocal**

**Dra. María Martínez**

**Segundo Vocal**

**Dra. Nuramy Gutiérrez**

**Tercer Vocal**

Dirección: Para suscripciones, canje y donación  
Favor dirigirse a: Dirección de Docencia, Investigación y Extensión  
División de Información y Divulgación Científica-Biblioteca  
Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"  
3° piso, Ciudad Universitaria  
Caracas 1010- Venezuela

Telef.: (58) 0212-219.16.36, 219.17.69  
Apartado Postal 60.412 Oficina del Este-Caracas  
e-mail: biblio@inhrr.gob.ve  
luis.marquez@inhrr.gob.ve  
carlos.aponte@inhrr.gob.ve  
Página Web: www.inhrr.gob.ve

Revista del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"  
Editada por el Comité Editorial de Publicaciones del INHRR  
Vol 1., Caracas, INHRR, 1968  
Vol 49 (2)

ISSN 0798-0477  
Depósito Legal pp 196802DF874

**Dirección de Docencia, Investigación y Extensión**  
División de Información y Divulgación Científica

**Diagramación y Montaje:**  
Dr. Miguel Alfonso Díaz

**Dirección General de Docencia, Investigación y Extensión**  
Dr. Miguel Alfonso Díaz

Comité Editorial de Publicaciones

Subvencionada por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Publicación Semestral

Disponible en la  
página web:  
www.scielo.org.ve  
www.saber.ucv.ve  
www.inhrr.gob.ve

Caracas, 2018

# SUMARIO

<b>EDITORIAL</b>	<b>2</b>
<b>ARTÍCULOS ORIGINALES</b>	<b>5</b>
Caracterización de los plásmidos de cepas de <i>Escherichia coli</i> aislados de coprocultivos de niños sanos. Andreína Fernandes, Sandra Fernández, Guillermina Alonso.	6
Diseño de un Programa de Análisis de Peligros y Puntos Críticos Control (HACCP) para la producción de Toxoide Tetánico. Mitzie D Arzolay G, María E Díaz, Pilar Hernández.	16
Estudio comparativo del porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes de tres ciudades de Venezuela: 2008 - 2010. Gerardo J. Bauce.	24
Tarjeta de adquisición de datos para el sistema integrado de estetoscopio digital y ECGAR del Proyecto SEDAR. Dugarte Jerez, Antonio Álvarez, Edinson Dugarte, Adolfo González, Gabriel Álvarez, Marcelo Gómez, Jorge Cassia	34
<b>REVISIONES</b>	<b>42</b>
Operacionalización de Variables. Gerardo J Bauce, Miguel A Córdova, Ana V Ávila.	43
Técnicas de necropsia y toma de muestras en animales de experimentación: Una revisión bibliográfica y actualización. A Morales Briceño, M Molina, Y Brito, Y Moreno, O Méndez Briñez, M Álvarez Duarte, C Estevez, M Moya Acosta.	52
<b>PERFILES EN CIENCIAS DE LA SALUD</b>	<b>64</b>
Determinación de la documentación del Bioterio del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" basado en la Norma ISO 9001:2015. Manuel J Moya A, P Sánchez, Carmen E Estevez G, Yetsi D Moreno S, Luis E Carmona R, Jessica Jiménez.	65
Especialistas graduados en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Tutoría y trabajos especiales de grado en el área de micología médica durante el periodo 2007 - 2014. Alexander Laurentin, Gladys González.	70
Antecedentes históricos, filosóficos y administrativos de la fundación del Instituto Nacional de Higiene de la República Bolivariana de Venezuela. Raúl Cardona, Carlos Aponte, Alexandra Bautista.	82
<b>BREVES EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA</b>	<b>102</b>
Innovaciones científicas y tecnológicas. Complementos de un conjunto estratégico al servicio de la salud. Héctor R Bracho E.	103

# SUMARIO

Memorias de la XLI Jornada de la Sociedad Científica Dra. SURIA ELNESER BENITEZ.	109
Semblanza de la Dra. Suria Elneser Benitez. 110 Esperanza Briceño.	
<b>PRODUCTOS Y SERVICIOS</b>	<b>115</b>
Productos y servicios de calidad.	116
<b>DIRECTORES</b>	<b>118</b>
Directores y presidentes del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" 1938-2018.	119
<b>INSTRUCCIONES A LOS AUTORES</b>	<b>120</b>
Instrucciones a los Autores.	121

# SUMMARY

<b>EDITORIAL</b>	<b>2</b>
<b>ORIGINAL PAPERS</b>	<b>5</b>
Characterization of plasmids of Escherichia coli strains isolated from stool culture of healthy children. Andreína Fernandes, Sandra Fernández, Guillermina Alonso.	6
Design of a Program of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) for production of Tetanus Toxoid. Mitzie D Arzolay G, María E Díaz, Pilar Hernández.	16
Comparative study of the percentage of body fat in children and adolescents in three cities of Venezuela: 2008-2010. Gerardo J. Bauce.	24
Data Acquisition Card for Integrated System of Digital Stethoscope and ECGAR of SEDAR Project Dugarte.e Jerez, Antonio Álvarez, Edinson Dugarte, Adolfo González, Gabriel Álvarez, Marcelo Gómez, Jorge Cassia.	34 34
<b>REVIEWS</b>	<b>42</b>
Operationalization of variables. Gerardo J Bauce, Miguel A Córdova, Ana V Ávila.	43
Necropsy and sampling techniques in experimental animals: A bibliographic review and update. A Morales Briceño, M Molina, Y Brito, Y Moreno, O Méndez Briñez, M Álvarez Duarte, C Estevez, M Moya Acosta.	52
<b>PROFILES IN HEALTH SCIENCES</b>	<b>64</b>
Determination of the documentation of the Biotery National Institute of Hygiene "Rafael Rangel" by Norm ISO 9001:2015. Manuel J Moya A, P Sánchez, Carmen E Estevez G, Yetsi D Moreno S, Luis E Carmona R, Jessica Jiménez.	65
Specialists graduated in the National Institute of Hygiene "Rafael Rangel", tutorship and degree theses in the area of medical mycology, period 2007 - 2014. Alexander Laurentin, Gladys González.	70
Historical, philosophical and administrative background of the foundation of the National Institute of Hygiene of the Bolivarian Republic of Venezuela. Raúl Cardona, Carlos Aponte, Alexandra Bautista.	82
<b>BRIEFS ON SCIENCE AND TECHNOLOGY</b>	<b>102</b>
Scientific and technological innovations. Complements of a strategic set at the service of health Héctor R Bracho E	103

# SUMMARY

Memorie of the XLI Scientific Meeting “Dra. Suria Elneser Benítez”, 2018 in the National Institute of Hygiene “Rafael Rangel”	109
Profile of Dra. Suria Elneser Benitez. Esperanza Briceño.	110
<b>PRODUCTS AND SERVICES</b>	<b>115</b>
Quality products and services	116
<b>DIRECTORS</b>	<b>118</b>
Directors and presidents of National Institute of Hygiene “Rafael Rangel” 1938-2018.	119
<b>INSTRUCTIONS TO AUTHORS</b>	<b>120</b>
Instructions to Authors.	121





## EDITORIAL

La palabra Bioterio proviene del griego "BIOS" que significa vida y "TEIRON" que significa conservar, por tanto, el bioterio es el lugar destinado a la preservación de la vida, la cría y control de los animales de laboratorio con fines científicos, tecnológicos y docentes.

Los avances en las ciencias RELACIONADAS CON LA SALUD Y LA VIDA, están centrados en el uso de los animales de laboratorio. El empleo de animales en la investigación de las ciencias biomédica y farmacéutica, tiene una larga historia ligada a la de la humanidad. Su uso ha permitido resolver hipótesis científicas en diversas áreas de las ciencias biomédicas como la Anatomía, la Fisiología, la Microbiología, la Patología, la prevención y tratamiento de enfermedades en beneficio de la salud humana y animal, en actividades de enseñanza e investigaciones biomédicas como elemento para la generación de conocimiento. Adicionalmente, se utiliza como modelo para el control de calidad de medicamentos y productos biológicos, para lo cual es fundamental el uso del modelo animal; conformando todo esto el desarrollo de la Ciencia de los Animales de Laboratorio con una compleja combinación de conocimiento y habilidades, derivadas de muchas disciplinas y campo de especialidad que se relacionan con el uso de animales en investigación biomédica, educación y control con multiplicidad de pruebas, destinadas a garantizar la salud y la vida.

La historia del desarrollo del Bioterismo en Venezuela tiene una cronología que data desde los días de Simón Bolívar y los inicios de la República misma, hasta el presente, con la creación de instituciones públicas y privadas y legislaciones que dan lugar al presente estado. Sin duda, el bioterismo en Venezuela es producto de la historia y de la cultura de las épocas en que se desarrolló y expresa los valores predominantes en pro de la salud y bienestar de la población venezolana.

Según su diseño se clasifican:

- **Bioterio de Producción:**

Estructura física y organizacional especialmente diseñada para la cría y mantenimiento de animales de laboratorio, donde disponen de los proce-



dimientos normativos operacionales (POEs) correspondientes para dichos fines. De ubicación exclusiva, fuera del alcance de peligros sanitarios. Objetivo: Asegurar la procedencia de animales sanos para que no interfieran en los trabajos científicos de las diferentes áreas de investigación, producción de vacunas, antígenos y su control.

- **Bioterio de Experimentación**

Estructura física y organizacional especialmente diseñada para alojar animales durante el tiempo que dure un estudio o una investigación. Se debe tener en cuenta que existan instalaciones con barreras sanitarias establecidas para la protección de las personas, así como de los animales, con equipamiento necesario y los procedimientos normativos operacionales correspondientes para dichos fines.

- **Bioterio Mixtos**

Son estructuras físicas muy bien diseñadas, con barreras sanitarias y bioseguridad acordes, donde se ejecutan actividades de producción y experimentación.

Los bioterios en el país han pasado desde de su instauración por diferentes fases: primero con

una producción basada en manejos empíricos, edificaciones inadecuadas, alimentación deficiente y personal poco capacitado, hasta finales del año 60 cuando los Ministerios de Sanidad y Asistencia Social y el de Agricultura y Cría, se interesan en el manejo científico de los bioterios nacionales, incorporando la asesoría de expertos de la Organización Panamericana de Salud (OPS), para dar recomendaciones sobre la cría y manejo de animales de laboratorio.

Los bioterios de producción se encuentran en las instituciones que demandan gran cantidad de animales de laboratorio y destinan parte de esta para satisfacer las necesidades de otras instituciones.

Todos los bioterios existentes (producción y experimentación) en el país, pertenecen a instituciones públicas, excepto un centro perteneciente a la industria farmacéutica.

Entre las actividades principales del bioterio se encuentran las siguientes:

- \* Planear la producción de animales de laboratorio en calidad, cantidades y tiempo requerido, de acuerdo a los proyectos y control de biológicos.
- \* Aplicar métodos de reproducción reconocidos a nivel internacional, así como de las medidas higiénicas sanitarias que permitan conservar las condiciones óptimas de salud de los animales de laboratorio, todo ello mediante sistemas de manejo apegados a las normas de éticas nacionales e internacionales que todo centro de producción animal debe observar y seguir.
- \* Organizar la entrega de los animales de laboratorio de acuerdo con la demanda para control de biológicos, proyectos de investigación y programas de docencia.
- \* Asesorar al personal académico y usuarios que lo requieran tanto en el área de producción de biológicos, investigación, así como de docencia, para el mejor aprovechamiento del material biológico producido en la Unidad de Bioterio.

El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" dio un paso fundamental en la Tecnificación y Modernización de las Instalaciones de su bioterio en el año 2015; lo que se tradujo en trabajos de ade-

cuación, actualización de infraestructura, equipamiento de punta para el desarrollo de la Ciencia de Animales de Laboratorio y la tramitación del nuevo pie de cría, garantizando de esta manera la producción de modelos animales de alta calidad para la investigación, producción y control de biológicos de forma de asegurar la salud colectiva en la República Bolivariana de Venezuela.

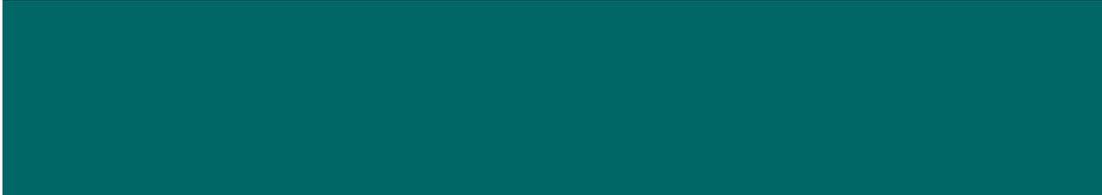
Los nuevos espacios del bioterio del INHRR, se encuentran en un edificio de 1.200 metros cuadrados, con equipamiento de última generación y constituyendo un bioterio único en Venezuela en variados aspectos; como el proceso de garantizar los flujos operacionales en las distintas áreas, levantamiento de la información documentada bajo el Sistema de Gestión de la Calidad y su repercusión en los procesos de producción, que viene a cumplir un gran anhelo de la comunidad rangeliense y usuarios externos; en cuanto al cumplimiento de las normativas que rigen la producción de animales de laboratorio, utilizados en el control de biológicos, análisis y control de productos de uso y consumo humano, continuando con la política del plan de adecuación de espacios que se lleva dentro de la Institución. Con la finalidad de la expansión de los servicios integrales, de homogenización, optimización y modernización de las áreas de vital impacto en las unidades prestadoras de servicio de la Institución.

Por lo mencionado, un bioterio se constituye en un componente estratégico, relevante y sustantivo para garantizar el funcionamiento de las instituciones y servicios responsables de la ejecución de las políticas de salud de un país, requiriendo un trato prioritario de los niveles gerenciales del sector (en especial en la asignación de recursos presupuestarios, humanos, equipos) para proteger su funcionamiento, dotación, mantenimiento y producción adecuada con la calidad y seguridad exigida por las instituciones usuarias.





## **Artículos Originales**



# Caracterización de los plásmidos de cepas de *Escherichia coli* aislados de coprocultivos de niños sanos

Characterization of plasmids of *Escherichia coli* strains isolated from stool culture of healthy children

Andreína Fernandes<sup>1</sup>, Sandra Fernández<sup>2</sup>, Guillermina Alonso<sup>3\*</sup>

## RESUMEN

La microbiota intestinal representa una reserva potencial de organismos resistentes a los antimicrobianos, y el sitio donde los genes de resistencia pueden ser transferidos desde la microbiota comensal a los microorganismos virulentos. En este trabajo se caracterizaron los perfiles fenotípicos de resistencia a diversos agentes antimicrobianos, en aislados de *Escherichia coli*, obtenidos de niños sanos, menores de 5 años de edad, y la capacidad de transmisibilidad de esos determinantes de resistencia, mediante ensayos de conjugación. Los aislados de *E. coli* se obtuvieron partir de coprocultivos de niños sanos mediante el uso de placas de Mc Conkey suplementadas con ampicilina y se les determinó el perfil de resistencia a diversos antibióticos, para luego realizar ensayos de conjugación. A partir de 90 coprocultivos, fueron aisladas 33 cepas de *E. coli* resistentes a algún antibiótico, presentándose un 66,6% del total de las cepas resistentes en al menos dos antibióticos. Luego de los ensayos de conjugación, se encontró que un 47,4% de las cepas presenta plásmidos conjugativos, transfiriendo marcadores de resistencia. Los patrones generados por enzimas de restricción fueron distintos entre ellos. Estos resultados nos permiten sugerir que estos elementos extracromosomales sean los responsables de la rápida diseminación de la resistencia a los antimicrobianos en la población bacteriana de niños sanos.

**Palabras clave:** *E. coli*, resistencia, antibióticos, plásmidos, conjugación bacteriana.

## ABSTRACT

Gastrointestinal microbiota represents the potential reserve of antimicrobial-resistant organisms, and the site where resistance genes can be transferred from the commensally microbiota to virulent microorganisms. In this work we characterized the phenotypic resistance profiles to various antimicrobial agents in strains of *Escherichia coli* isolated from healthy children, less than 5 years of age, and the ability of these determinants of resistance to be mobilized by conjugation. The isolation of *E. coli* strains from stool culture from healthy children was made through the use of Mc Conkey media supplemented with ampicillin. The profile of resistance to various antibiotics was determined and then conjugation was carried out. From 90-stool culture 33 strains of *E. coli* resistant to some antibiotic were isolated, 63.6% of bacteria were resistant to -at least- two antibiotic. It have be demonstrated that 47.4% of the isolates harbored conjugative plasmids, which can mobilize markers of resistance. Restriction profiles analysis showed that all patterns were different. These results allow us to suggest that these extrachromosomal elements are responsible for the rapid spread of resistance to antimicrobials in the bacterial population of healthy children.

**Key words:** *E. coli*, resistance, antibiotics, plasmids, bacterial conjugation

1. Instituto de Investigaciones Odontológicas Raúl Vincentelli, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Apartado 47114 Caracas 1041A, Venezuela. Teléfono: 58-212- 6053876. E-mail: andreinafernades@yahoo.es

2. Sección de Microbiología y Biología Molecular, Centro Médico Docente La Trinidad. Avenida Intercomunal La Trinidad, El Hatillo, Apartado Postal 80474. Caracas, Venezuela 1080-A. Teléfono 58-212-9496699. E-mail: sfernandez@cmdlt.edu.ve

3. Laboratorio de Biología de Plásmidos. Instituto de Biología Experimental, Universidad Central de Venezuela. Calle Suapure, Colinas de Bello Monte, Apartado 47114 Caracas 1041A, Venezuela. Teléfono: 58-212-7510766 - 7510377, Fax: 58-212-7535897. E-mail: guillermina.alonso@ciens.ucv.ve\*

\* Autor para correspondencia.

## INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal coloniza el intestino desde el nacimiento y permanece allí durante toda la vida del individuo. Las principales funciones de los microorganismos presentes incluyen diversas actividades metabólicas, como la producción de ácidos grasos de cadena corta y la absorción de nutrientes, además de participar en el establecimiento de la estructura y función del sistema inmunitario, y protegen al huésped frente a la invasión de microorganismos patógenos<sup>1</sup>. A pesar que antes se pensaba que la microbiota intestinal estaba conformada por 500 a 1.000 especies de microorganismos, un estudio reciente ha estimado que la microflora del intestino humano está compuesta por más de 35.000 especies bacterianas<sup>2</sup>.

*Escherichia coli* es un bacilo Gram negativo, anaerobio facultativo, fermentador de lactosa y glucosa, que habita el tracto intestinal humano y es frecuentemente aislado en laboratorios clínicos. Puede causar una gran variedad de infecciones, incluyendo las del tracto urinario, bacteriemias, meningitis en recién nacidos y diarreas<sup>3</sup>. Es una de las primeras especies bacterianas que colonizan el intestino del recién nacido y se ha determinado que algunas cepas de *E. coli* persisten en la microbiota intestinal de un individuo durante meses o años, siendo identificadas como cepas residentes, mientras que otras desaparecen en pocas semanas, identificadas como cepas transitorias<sup>4</sup>.

La composición y características de la microbiota intestinal se pueden ver afectada por el consumo de antibióticos, dependiendo del tipo y de los diferentes espectros de acción de cada uno de los agentes<sup>5</sup>. Al incrementar la frecuencia en el uso de los antibióticos, también aumenta la velocidad de desarrollo y selección de organismos resistentes a los mismos, reduciendo la efectividad de los antibióticos<sup>6</sup>. La microbiota intestinal representa una gran reserva potencial de organismos resistentes a los antimicrobianos, pero también puede ser la población desde la cual los genes de resistencia pueden ser transferidos a los microorganismos patógenos, por lo que es necesario determinar la frecuencia de aparición de cepas resistentes en individuos sanos que no están siendo sometidos a tratamientos con antimicrobianos<sup>7</sup>.

La emergencia y diseminación de la resistencia bacteriana es considerada un problema de salud pública complejo, y en el cual los elementos genéticos como plásmidos, transposones e integrones juegan un papel importante<sup>8</sup>. La resistencia suele asociarse con mayor frecuencia a la expresión de genes presentes en plásmidos, los cuales son elementos claves en la transmisión horizontal de la información genética, debido a que son capaces de propagar la resistencia a los antibióticos entre los miembros de una misma o diferente especie<sup>9</sup>.

Los plásmidos son moléculas de DNA circulares, que se encuentran separadas del cromosoma de la célula, y que pueden ser portadoras de una amplia variedad de determinantes genéticos que favorecen la sobrevivencia en un ambiente adverso, o le proporciona una ventaja competitiva frente a otros microorganismos de la misma o diferente especie<sup>10</sup>. Muchas bacterias adquieren la resistencia a los antibióticos gracias a la adquisición de plásmidos que codifican proteínas mediadoras de resistencia, y permiten la diseminación de estos genes entre diversas poblaciones bacterianas<sup>11</sup>.

La conjugación es uno de los mecanismos principales responsable de la transferencia horizontal de genes. Este proceso además de proveer ventajas competitivas a la bacteria, también ocasiona serias implicaciones en la Salud Pública, ya que promueve el mantenimiento y la dispersión de genes que codifican resistencia a los diversos agentes antimicrobianos<sup>12</sup>. Estos sistemas plasmídicos también pueden ser los responsables principales de la aparición y dispersión de bacterias resistentes a múltiples antibióticos. Su caracterización y estudio representan un tópico fundamental para el control del problema creciente de la multiresistencia, y ha sido objeto de diversos estudios<sup>12, 13</sup>. Sin ninguna duda, la dispersión de genes de resistencia mediada por plásmidos entre bacterias de diferentes géneros es uno de los ejemplos más impresionantes de la plasticidad bacteriana en respuesta a diferentes presiones selectivas<sup>14</sup>.

En este estudio nos planteamos caracterizar los perfiles fenotípicos de resistencia a los diversos

agentes antimicrobianos en aislados de *E. coli*, obtenidos a partir de niños sanos menores de 5 años de edad, así como también caracterizar la capacidad de trasmisibilidad de esos determinantes de resistencia.

Los resultados demuestran la presencia de bacterias con genes, cuyos productos capacitan a la célula a resistir el efecto de diversos antibióticos. Estos genes están en moléculas transmisibles, representando una vía de diseminación de éstas características.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Tipo de estudio

Prospectivo, descriptivo, observacional, transversal.

### Población de estudio

Para el desarrollo de este estudio, se seleccionaron y analizaron 90 coprocultivos correspondientes a las muestras de heces, procedentes de niños menores de 5 años, que asistieron a consulta control de niños sanos, en un Centro de Salud Privado, el Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT), de Caracas, Venezuela, entre los meses de abril y agosto de 2006.

### Muestra de estudio

53 cepas de *E. coli* aisladas de coprocultivos correspondientes a las muestras de heces, procedentes de niños menores de 5 años, que asistieron a consulta control de niños sanos, en el CMDLT. Las muestras se obtuvieron por la colaboración del personal de la Sección de Microbiología y Biología Molecular del CMDLT.

### Medios de cultivo

Para el crecimiento bacteriano se emplearon los medios Luria-Bertani (LB) y Mc Conkey (McK) (OXOID, England), suplementado con ampicilina (AMP) (1 mg.ml<sup>-1</sup>), en base a las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para *E. coli*, según el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Para la identificación microbiológica se utilizaron los medios Agar Hierro de Kligler (KIA) (BBLTM, USA), Agar citrato de Simmons (BBLTM, USA), Medio movilidad-indol-ornitina (MIO) (DIFCOTM, USA), Agar lisina hierro (LIA) (BBLTM, USA) y Caldo urea (DIFCOTM, USA). Para la realización del antibiograma se empleó el medio Mueller-Hinton (OXOID, England).

### Perfiles de resistencia

Para la determinación de los diferentes fenotipos de resistencia, se realizó un antibiograma según lo establecido por la Prueba de Susceptibilidad de Bauer y col.<sup>15</sup>, utilizando los siguientes antibióticos (OXOID, England): ampicilina (AMP) 10 µg; trimetoprim / sulfametoxazol (SXT) 1,25/23,75 µg; ácido nalidíxico (NAL) 30 µg; amikacina (AMK) 30 µg; tobramicina (TOB) 10 µg; cefamandole (MA) 30 µg; cefuroxima (CXM) 30 µg; cefotaxima (CTX) 30 µg; ceftazidima (CAZ) 30 µg; amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) 20/10 µg. las cepas fueron clasificadas como resistentes según los criterios interpretativos recomendados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio<sup>16</sup>.

### Conjugaciones

El ensayo de conjugación bacteriana, se realizó en medio líquido, utilizando como donantes a los aislados de *E. coli* recolectadas en el CMDLT. Como cepa receptora se utilizó la *E. coli* J62-2, del Centro Venezolano de Colecciones de Microorganismos (CVCM, Cat. No.131)<sup>17</sup>, de genotipo F-, his, lac, pro, trp, RIFR. Ambas cepas se cultivaron en értulas de vidrio con caldo LB, a pH 7,2, 37 °C y durante 4 horas en agitación. Se tomaron 0,4 ml de la cepa receptora y 0,1 ml de cepa donante y se colocaron en un Eppendorf con 0,5 ml de caldo LB para hacer la mezcla de conjugación. Para seleccionar las transconjugantes, se sembraron en placas de agar LB, suplementado con ampicilina (150 µg/mL) y rifampicina (80 µg/mL).

Para determinar la frecuencia de conjugación, se calculó el título de la cepa donante y el título de las transconjugantes, utilizando la siguiente fórmula: Título (células / ml) = (número de colonias x factor de dilución)/Volumen de siembra; para luego, calcular la frecuencia de transferencia: Frecuencia de transferencia = (título de transconjugantes)/título de donantes.

Con el fin de verificar si junto con el marcador de selección de la transferencia se transfirieron otros marcadores, se les probó a las transconjugantes la resistencia a los antibióticos a los cuales la donante era resistente, utilizando placas de agar LB con los antibióticos correspondientes.

### Extracción de plásmidos

El DNA plasmídico fue extraído por el método modificado de lisis alcalina y almacenado a - 20°C<sup>(10)</sup>.

### Digestión con enzimas de restricción

El DNA plasmídico aislado de las cepas transconjugantes se digirió con dos enzimas, para determinar el mejor patrón (EcoRI (Invitrogen) y BamHI (Invitrogen). Luego de establecidas las condiciones adecuadas de buffer, temperatura y tiempo de reacción, se realizaron digestiones siguiendo los protocolos estándares<sup>18</sup>. Para ello, se añadieron las unidades de enzima necesarias (una unidad enzimática de restricción es definida como la cantidad de enzima necesaria para digerir 1 µg de DNA, a la temperatura óptima de las enzimas, durante una hora). Esta mezcla se incubó toda la noche a 37 °C. Para detener la reacción, se inactivaron ambas enzimas a una temperatura de 65 °C, durante 10 minutos.

### Electroforesis en geles de agarosa.

Los productos de amplificación de la PCR fueron visualizados mediante electroforesis en gel de agarosa al 0,9% con búffer TBE 1X y teñidos con una solución 0,5 µg/ml de bromuro de etidio durante 20 minutos. El registro fotográfico se realizó en el equipo Gel Doc (Biorad) con el programa Multi - Analyst.

### Análisis estadísticos

Se realizaron análisis descriptivos, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación típica) en el caso de variables continuas y análisis de frecuencia y tablas de contingencia en el caso de las variables discretas. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Microsoft Excel.

## RESULTADOS

### Población de estudio

Se analizaron muestras provenientes de heces de 90 niños, menores de 5 años de edad, que asistieron a consulta control en el CMDLT. La población infantil que asistió a control no presentaba ningún síntoma de la presencia de una infección. Se seleccionaron las muestras de la población con edades comprendidas entre los 0 a 5 años, sin discriminación de sexo. Estos datos son mostrados en la **tabla 1**. El rango predominante de edad de los niños estuvo entre 12 y 24 meses de edad, con un promedio de 19,5 meses. Al realizar la discriminación entre sexos, encontramos que, del total de los coprocultivos, un 56,7% provenía de pacientes de sexo masculino, mientras que el 43,3% restante provenía de pacientes de sexo femenino.

Edad (MESES)	SEXO	
	F <sup>a</sup>	M <sup>b</sup>
3	1	1
4	1	2
5	1	1
6	0	0
7	3	0
8	1	4
9	3	1
10	1	5
11	1	3
12	12	13
24	6	13
36	6	3
48	0	3
60	3	2
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>51</b>

a: femenino; b: masculino

**TABLA 1. DATOS DE LOS PACIENTES A PARTIR DE LOS CUALES SE OBTUVIERON LOS AISLAMIENTOS DE CEPAS DE *E. coli*, REALIZADOS A PARTIR DE COPROCULTIVOS DE MUESTRAS DE NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS.**

De los 90 coprocultivos iniciales analizados, fueron aisladas 87 cepas presuntivas de *E. coli* en las placas de Mc Conkey suplementadas con amplicilina (96,7%). Las 3 muestras restantes no presentaron crecimiento en este medio de selección.

### Identificación bioquímica

De las 87 cepas presuntivas, fueron identificadas 33 como *E. coli* en base a sus funciones metabólicas, utilizando pruebas bioquímicas, seleccionadas según las características del microorganismo de estudio, representando el 37,9% (33/87). Para ello, se dispuso de una variedad de pruebas diferenciales y de numerosos esquemas para la identificación final del microorganismo. En este trabajo se utilizaron las de uso rutinario en el CMDLT.

### Perfiles de resistencia

De los 33 aislados de *E. coli*, se obtuvieron distintos perfiles de resistencia a los antibióticos que permitió agruparlas por fenotipos enumerados del I al IV (**Tabla 2**). Las cepas que presentaron sensibilidad a los antimicrobianos ensayados, o presentaron niveles de resistencia catalogados como intermedia para un solo compuesto no

fueron considerados candidatos para las pruebas de conjugación. El fenotipo II (AMPr, SXTr) fue encontrado en 21 cepas (63,6%), siendo este el más frecuente en la población estudiada. Se aisló

FENOTIPO	PERFIL DE RESISTENCIA	NÚMERO DE AISLADOS
I	AMP <sup>a</sup>	7
II	AMP, SXT <sup>b</sup>	21
III	AMP, SXT, NAL <sup>c</sup> , TOB <sup>d</sup>	4
IV	AMP, SXT, MA <sup>e</sup> , CXM <sup>f</sup> , AMC <sup>g</sup>	1

**TABLA 2.- FENOTIPOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE LAS CEPAS DE *E. coli*, AISLADAS DE LOS COPROCULTIVOS DE MUESTRAS DE NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS.**

una cepa con resistencia a AMP, SXT, MA, CXM y AMC, siendo portadora de una betalactamasa, proveniente de un paciente de 2 años. Al calcular la frecuencia de resistencia para cada antibiótico, encontramos que SXT estuvo presente en 78,8% de los aislados (26/33), seguido de NA y TOB con 12,12% (4/33) cada uno, y MA, CXM y AMC con 3,03% (1/33) cada uno, considerando que todas las cepas son resistentes a AMP.

### Conjugaciones

Los resultados de las conjugaciones demostraron que un 54,5% (18/33) de los aislados presentaban plásmidos movilizables, los cuales fueron transferidos bajo las condiciones ensayadas de conjugación, observándose la frecuencia de transferencia con los valores más elevados en  $10^{-2}$  transconjugantes/célula donante, el cual es

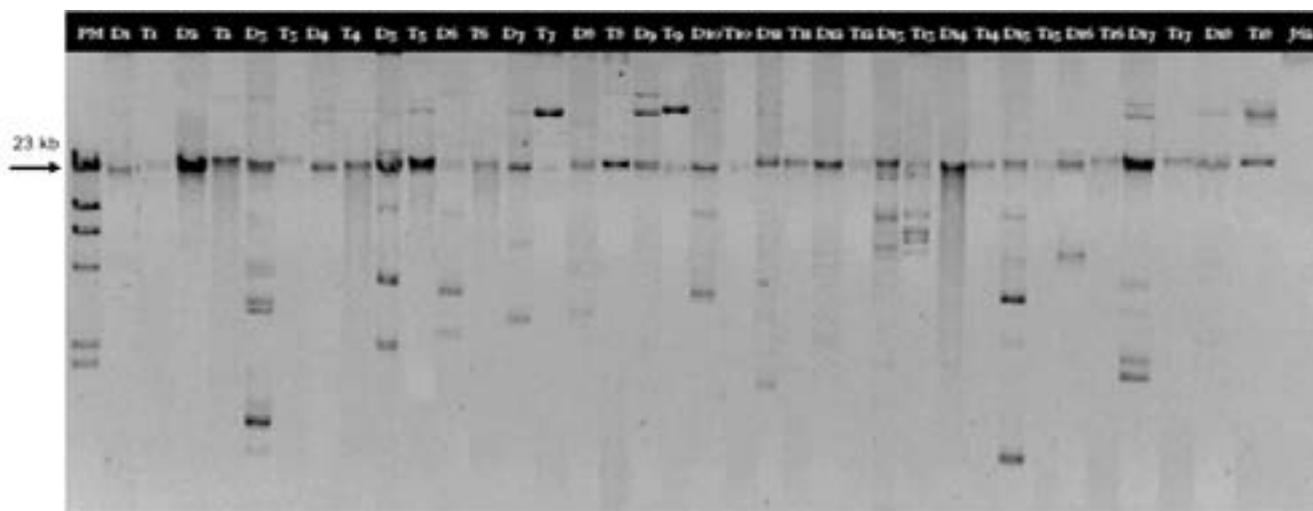
considerado relativamente alto y representa un peligro potencial para la diseminación de estos determinantes de resistencia.

Además de corroborar la transferencia del marcador de resistencia seleccionado, se realizaron pruebas de cotransferencia de otros marcadores de resistencia a las células transconjugantes, obteniéndose que cinco de las dieciocho cepas recibieron otro determinante de resistencia a antibióticos, representando un 27,8% del total. El marcador de resistencia cotransferido con el de ampicilina fue SXT, lo que se corresponde con las resistencias reportadas previamente en las muestras del CMDLT (**Tabla 2**). Ningún marcador que confiera resistencia a quinolonas, cefalosporinas o inhibidor de betalactamasas fue cotransferido.

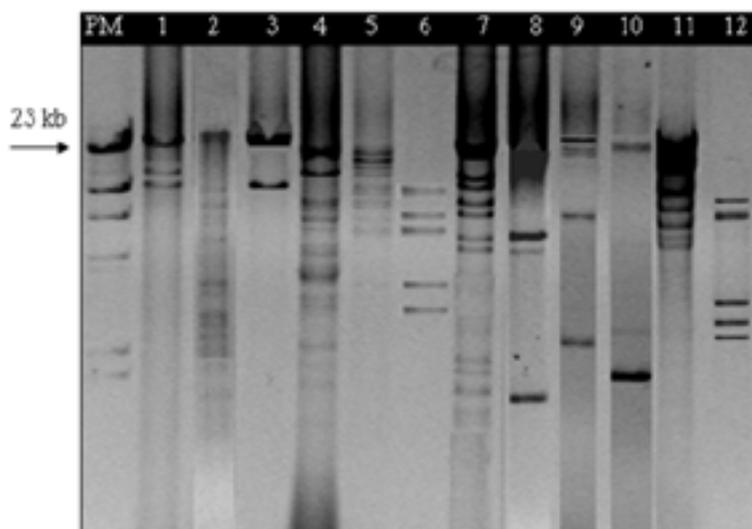
### Análisis de los plásmidos

Los resultados demostraron que un 76,3% de las cepas presentaron moléculas plasmídicas. El 20,7% presentaron, al menos, un plásmido de elevado peso molecular y el 79,31% más de una molécula plasmídica, llegando a identificarse hasta siete plásmidos en una sola cepa. En las cepas transconjugantes se observó que aunque no todos los plásmidos fueron cotransferidos durante los ensayos de conjugación, todas las donantes transfirieron, al menos, un plásmido de alto peso molecular a la cepa receptora (**Figura 1**).

Dado que la población estudiada se domicilia en zonas cercanas y pueden asistir al mismo cen-



**Figura 1. Registro fotográfico de la corrida electroforética de los aislamientos plasmídicos de las cepas de *Escherichia coli* y de las transconjugantes obtenidas. PM: marcador de peso molecular; D: donante; T: transconjugante; 1: 3117; 2: 3153; 3: 3156; 4: 3231; 5: 3427; 6: 3507; 7: 3898; 8: 3983; 9: 4154; 10: 4170; 11: 4196; 12: 4243; 13: 4398; 14: 4420; 15: 4788; 16: 4877; 17: 4878; 18: 5121.**



**Figura 2.-** Registro fotográfico de la corrida electroforética de las digestiones plasmídicas de las transconjugantes, con EcoRI. PM: marcador de peso molecular; 1: 3153; 2: 3156; 3: 3231; 4: 3427; 5: 3507; 6: 3898; 7: 3983; 8: 4154; 9: 4196; 10: 4243; 11: 4420; 12: 5121.

tro educativo, decidimos analizar los plásmidos aislados de las cepas transconjugantes y determinar si se trataba de la misma molécula o de plásmidos distintos, relacionados o no. Para esto se analizó el patrón de bandas obtenido luego de la digestión con la enzima de restricción BamHI (resultados no mostrados) y EcoRI (**Figura 2**). El análisis de los resultados reveló la presencia de patrones únicos, todos diferentes entre sí.

## DISCUSIÓN

Durante el embarazo, los bebés presentan un intestino estéril. Luego del nacimiento, comienza la colonización bacteriana del tracto gastrointestinal contribuyendo con el mantenimiento de la barrera mucosa del intestino, facilitando la asimilación de carbohidratos y modulando el sistema inmune de la mucosa intestinal<sup>19</sup>. Estudios recientes han demostrado que tratamientos con antibióticos parenterales a corto plazo en recién nacidos causan alteraciones significativas en la composición de la microbiota intestinal, incluyendo alteraciones en los patrones de colonización esperados por Bifidobacterias. La colonización del intestino en las primeras etapas de la vida tiene un papel fundamental en el desarrollo del sistema inmune y el uso de antibióticos puede incrementar el riesgo de atopia y asma alérgica, debido a la reducción del efecto protector de la exposición bacteriana<sup>20</sup>. Un estudio multicéntrico encontró asociación entre el uso de antibióticos durante el primer año de vida y los síntomas de asma, rinoconjuntivitis y eczema en niños entre 6 y 7 años<sup>21</sup>.

En nuestro estudio se identificó cerca del 40% de las cepas aisladas de los coprocultivos de niños sanos como *E. coli*, corroborando que esta bacteria forma parte de la microbiota habitual del sistema gastrointestinal de los humanos, incluyendo a niños de cortas edades, recordando que se utilizó un medio suplementado con AMP para el aislamiento primario. La microbiota intestinal no patógena de individuos de la población en general puede representar una enorme reserva de genes de resistencia, los cuales son potencialmente transferibles a microorganismos virulentos.

Las pruebas de susceptibilidad demostraron que las cepas de *E. coli* presentan un alto porcentaje de resistencia a ampicilina al SXT, además de la resistencia a AMP (**Tabla 2**). Este fenotipo fue identificado principalmente en aislados de niños entre cinco y ocho meses de edad, y llama la atención que niños de tan corta edad ya presentan bacterias de su microbiota habitual con resistencia a dos antibióticos de familias distintas. No hubo una diferencia significativa entre los porcentajes de resistencia y el sexo de los niños.

Se ha reportado que tanto en pacientes hospitalizados como en individuos sanos, en diversas áreas de países en vías de desarrollo y desarrollados, están presentes con una alta frecuencia, bacterias Gram negativas aisladas de la microbiota fecal con resistencia a uno o más antibióticos<sup>7</sup>. Bartoloni y colaboradores reportaron en una población infantil de Bolivia que 97% de las cepas de *E. coli* aisladas de muestras de heces son resistentes a alguno de los doce antibióticos ensayados por los autores<sup>22</sup>. Literak y colaboradores comparan la presencia de cepas de *E. coli* aisladas de hisopados anales en niños de 6 semanas y niños entre 6 y 17 años, reportando resistencia hasta en 36% y 24%, respectivamente, siendo la resistencia a AMP la más frecuente<sup>23</sup>. Stoesser y colaboradores reportan 23% de Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas de muestras fecales de niños menores de 6 años, de las cuales, 78% fueron identificadas como *E. coli*<sup>24</sup>. Todos estos reportes están en concordancia con los resultados presentados en este trabajo.

La conjugación es considerada como el mecanismo de transferencia de material genético más sofisticado y complejo, y con un mayor espectro de

acción sobre el flujo de genes entre las bacterias, siendo una de las principales causas de la evolución y diversidad genética que existe entre los microorganismos bacterianos<sup>12</sup>.

Debido al uso y abuso de los antibióticos como agentes profilácticos y terapéuticos, los hospitales funcionan como agentes selectores y reservorios de organismos resistentes, promoviendo la transmisión cruzada de cepas resistentes por la eliminación de la microbiota habitual debido al uso de los antimicrobianos, aumentando la susceptibilidad de los pacientes a ser colonizados por organismos resistentes<sup>25</sup>. Sin embargo, también se ha determinado que la microbiota de pacientes sanos, no hospitalizados, puede ser reservorio y fuente de diseminación de estas características.

Generalmente los genes que codifican las enzimas que confieren resistencia a los antimicrobianos están codificados en plásmidos, los cuales tienen la potencialidad de provocar una transmisión horizontal de la resistencia, creando problemas epidemiológicos importantes<sup>26</sup>. Vinué y colaboradores reportan altos porcentajes de multiresistencia en cepas de *E. coli* aisladas en España a partir de personas sanas<sup>27</sup> y Mshana y colaboradores reportaron la asociación de la resistencia a CTX con un plásmido conjugativo de 145,5 Kb, detectado en el 65% de cepas de *E. coli* aisladas de distintas localizaciones anatómicas<sup>28</sup>. Pallecchi y colaboradores caracterizaron dos plásmidos que portan un determinante de resistencia para quinolonas, en cepas de *E. coli*, aisladas de niños sanos de áreas urbanas de Perú y Bolivia<sup>29</sup>. Literak<sup>23</sup> y Stoeser<sup>24</sup> reportan la presencia de plásmidos conjugativos en cepas de *E. coli* aislados de niños sanos, indicando la presencia de genes blaTEM, blaSXH y blaCTX-M1 asociada a la resistencia a AMP. En Venezuela, se ha determinado en aislados nosocomiales, la presencia de plásmidos auto-transmisibles y co-transferibles, de distintos tamaños, que exhibían complejos patrones de resistencia a antibióticos, expresando simultáneamente hasta diez determinantes de resistencia<sup>12, 26, 30</sup>.

Usualmente, los plásmidos aislados de bacterias presentes en pacientes hospitalizados en centros de salud comparten similitudes, revelando altos niveles de relaciones genéticas, y que permiten agruparlos en base a los perfiles de restricción,

sugiriendo la movilización de estas moléculas entre los géneros bacterianos. Según los resultados de nuestro trabajo, los plásmidos presentes en los aislados obtenidos a partir de pacientes sanos ambulatorios, no presentan relaciones entre ellos. Esto nos permite sugerir que el papel de estos plásmidos en la movilización de los diferentes marcadores se restringe a la microbiota bacteriana del individuo portador.

Nuestros resultados en conjunto, indican que en las muestras analizadas provenientes de niños sanos menores de cinco años, existe un alto porcentaje de cepas de *E. coli* con resistencia a SXT. Además, estas cepas presentan plásmidos conjugativos que portan varios marcadores de resistencia a los antibióticos de uso común. Este trabajo representa el primer estudio en nuestro país basado en la caracterización de los plásmidos conjugativos aislados de muestras de la comunidad provenientes de niños sanos y, por lo tanto, no se pueden realizar aproximaciones de mejora o no en relación al problema mundial de la resistencia a los antimicrobianos. Por lo tanto recomendamos continuar con los análisis de este tipo para establecer puntos de comparación.

## AGRADECIMIENTOS

Al personal de la Sección de Microbiología y Biología Molecular, del Centro Médico Docente La Trinidad, por la colaboración y el apoyo brindado.

Financiamiento: Proyecto PEII No. 2012000977 a G.A.

## REFERENCIAS

1. Moreno J. Flora bacteriana intestinal. An Pediatr. Monografías. 2006; 4:12-19.
2. Jandhyala S, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy N. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol. 2015; 21(29):8787-8803.
3. Bartlet M. Enterobacteriaceae. In Diagnostic Bacteriology. A Study Guide. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2000. 123-151.
4. Nowrouzian F, Hesselmar B, Saalman R, Strannegard I, Aberg N, Wold A, et al. Escherichia coli in infants' intestinal microflora: colonization rate, strain turnover, and virulence gene carriage. Pediatr Res. 2003; 54(1):8-14.
5. Sakata H, Fujita K, Yoshioka H. The effect of the antimicrobial agents on fecal flora of children. Antimicrob

- Agent Chemother. 1986; 29:225-229.
6. Yoneyama H, Katsumata R. Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development. Biosci Biotechnol Biochem. 2006; 70:1060-1075.
7. Calva J, Sifuentes – Osornio J, Cerón C. Antimicrobial resistance in fecal flora: Longitudinal community – based surveillance of children from urban Mexico. Antimicrob Agent Chemother. 1996; 40:1699-1702.
8. González G, Mella S, Zemelman R, Bello H, Domínguez M. Integrones y cassettes génicos de resistencia: Estructura y rol frente a los antibacterianos. Rev Med Chil. 2004; 132:619-626.
9. Guzmán M, Alonso G. Integrones clase 1 asociados a plásmidos en cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Rev Soc Ven Microbiol. 2008; 28:105-109.
10. Rivas J, Redondo C, Alonso G. Genotipificación de cepas de enterobacterias procedentes de 4 centros de salud del área de Caracas. Act Cient Soc Venez Bioanal Espec. 2006; 9:3-7.
11. DeNap J, Thomas J, Musk D, Hergenrother P. Combating drug resistance bacteria: small molecule mimics of plasmid incompatibility as antiplasmid compounds. J Antimicrob Chemother. 2004; 126:15402-15404.
12. Redondo C, Alonso G. Plásmidos conjugativos aislados de cepas multirresistentes de pacientes de cuatro centros de salud del área metropolitana de Caracas. Rev Soc Ven Microbiol. 2007; 27:100-107.
13. Sáenz Y, Briñas L, Domínguez E, Ruíz J, Zarazaga M, et al. Mechanisms of resistance in multiple – antibiotic – resistant *Escherichia coli* strains of human, animal and food origins. Antimicrob Agent Chemother. 2004; 48:3996-4001.
14. Smalla K, Jechalke S, Top E. Plasmid detection, characterization and ecology. Microbiol Spectr. 2015; 3(1): PLAS-0038-2014.
15. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Pathol. 1966 (45):493-6
16. CLSI. Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing. 20th Information Supplement. Vol. 30. Document M100-S20, Wayne, PA; 2017.
17. Centro Venezolano de Colecciones de Microorganismos. En: [http://cvcm.ciens.ucv.ve/cvcm/CVCM\\_2009.htm](http://cvcm.ciens.ucv.ve/cvcm/CVCM_2009.htm). (Consultado el 23 de Marzo de 2007).
18. Sambrook J, Russell D. Molecular cloning a laboratory manual. 3 ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001.
19. Songjinda P, Nakayama J, Kuroki Y, Tanaka S, Fukuda S, et al. Molecular monitoring of the developmental bacterial community in the gastrointestinal tract of Japanese infants. Biosci Biotechnol Biochem. 2005; 69:638-641.
20. Power S, O'Toole P, Stanton C, Ross P, Fitzgerald G. Intestinal microbiota, diet and health. British J Nut. 2014; 111:387-402.
21. Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, von Mutius E. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. J Allergy Clin Immunol. 2009; 124(5):982-989.
22. Bartoloni A, Cutts F, Leoni S, Austin C, Mantella A, Roselli M, et al. Patterns of antimicrobial use and antimicrobial resistance among healthy children in Bolivia. Trop Med Int Health. 1998; 3:116-123.
23. Literak I, Petro R, Dolejska M, Gruberova E, Dobiasova H, Petr J, et al. Antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* isolates from healthy urban children of two age groups in relation to their antibiotic therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(6):3005-3007.
24. Stoesser N, Xayaheuang S, Vongsouvath M, Phommason K, Elliot I, Elias C, et al. Colonization with Enterobacteriaceae producing ESBLs in children attending pre-school childcare facilities in the Lao People's Democratic Republic. J Antimicrob Chemother. 2015; 70:1893-1897.
25. Roghmann M, McGrail L. Novel ways of preventing antibiotic-resistance infections: What might the future hold? Am J Infect Control. 2006; 34:469-474.
26. Guzmán M, Alonso G. Caracterización de Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas nosocomiales de *K. pneumoniae*. Sucre-Venezuela. Invest Clin. 2009; 50:419-431.
27. Vinué L, Sáenz Y, Somalo S, Escudero E, Moreno M, Luiz-Larrea F, et al. Prevalence and diversity of integrons and associated resistance genes in faecal *Escherichia coli* isolates of healthy humans in Spain. J Antimicrob Chemother. 2008; 62:934-937.
28. Mshana S, Imirzalioglu C, Hossain H, Hain T, Dommann E, Chakraborty. Conjugative IncFI plasmids carrying CTX-M-15 among *Escherichia coli* ESBL producing isolates at a University hospital in Germany. BMC Infect Dis. 2009; 9:97. Doi : 10.1186/1471-2334-9-97.
29. Pallecchi L, Riccobono E, Sennati S, Mantella A, Bartalesi F, Trigoso C, et al. Characterization of small ColE-Like plasmids mediating widespread dissemination of the *qnrB19* gene in commensal Enterobacteria. Anti-

microb Agent Chemother. 2010; 54:678-682.

30. Narváez P, Pedroza R, Alonso G, Rodríguez V. Caracterización de plásmidos de resistencia a antibióticos en aislados nosocomiales del Hospital Universitario de Caracas. Rev Soc Ven Microbiol. 2005; 25:29-34.

**Recibido: 01 de noviembre de 2017**

**Aprobado: 10 de enero de 2010**



# Diseño de un Programa de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP) para la producción de Toxoide Tetánico.

## Design of a Program of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) for production of Tetanus Toxoid.

Mitzie D Arzolay G<sup>1\*</sup>, María E Díaz<sup>2</sup>, Pilar Hernández<sup>3</sup>.

### RESUMEN

El toxoide tetánico es una neurotoxina modificada que induce la formación de una antitoxina protectora contra la enfermedad denominada tétanos. Este antígeno es obtenido a partir de procesos fermentativos con la bacteria anaerobia *Clostridium tetani* y es utilizado para la formulación de vacunas simples y combinadas inactivadas. Con el propósito de atender a las recomendaciones y regulaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el objetivo de este trabajo fue diseñar un Programa de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP) en la producción del antígeno Toxoide Tetánico, desde la recepción de la cepa certificada en el área de producción hasta el almacenamiento del toxoide tetánico purificado. Para ello, inicialmente se evaluó el cumplimiento de los requisitos (BPM, POES, BPL). Posteriormente, se procedió al diseño del plan HACCP mediante la ejecución de las 5 tareas preliminares y la aplicación de los 7 principios, conforme a la metodología descrita por la OMS. A partir del análisis de peligros en todas las etapas del proceso de producción del toxoide tetánico se identificaron 3 puntos críticos de control: detoxificación, filtración estéril final y almacenamiento de toxoide tetánico purificado. Se establecieron los límites críticos, los procedimientos de vigilancia, las acciones correctivas, los procedimientos de verificación y de documentación. La propuesta tiene como fin garantizar la calidad e inocuidad del producto elaborado, la protección del personal involucrado en el proceso y del medio ambiente con miras a la obtención de la certificación como laboratorio productor de vacunas.

**PALABRAS CLAVES:** Tétanos, HACCP, toxoide tetánico, producción de vacunas, antígenos, inocuidad de vacunas.

### ABSTRACT

Tetanus toxoid is a modified neurotoxin that induces the formation of protective antitoxin of the disease called tetanus. This antigen is obtained from fermentation processes with anaerobic bacteria *Clostridium tetani* and it is used to formulate simple and combined inactivated vaccines. In order to meet the recommendations and regulations of World Health Organization (WHO), the aim of this work was to design a Program of Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) in the production of antigen Tetanus Toxoid, starting from the receipt of the certified strain in the production area through the storage of purified tetanus toxoid. For this, initially fulfilling the prerequisites (GMP, SSOP and GLP) was evaluated. Subsequently, we proceeded to design HACCP plan by running 5 preliminary tasks and application of the 7 principles, according to the methodology described by WHO. From the hazard analysis at all stages of the production process of tetanus toxoid three critical control points were identified: detoxification, final sterile filtration and storage of purified tetanus toxoid. Critical limits, monitoring procedures, corrective actions, verification and documentation procedures were established. The proposal aims to assure the quality and safety of the final product, the protection of personnel involved in the process and the environment, with a view to obtaining certification as a vaccine production laboratory.

**Keywords:** Tetanus, HACCP, tetanus toxoid, vaccine production, antigens, vaccine safety.

1 Área de Producción de Toxoide Tetánico, Coordinación de Producción de Vacunas Bacterianas. Espromed BIO C.A. Caracas, Venezuela. Email: deleangellys24@gmail.com Teléfono: 58-416-8234982.

2 Oficina de Gestión de la Calidad. Espromed BIO, C.A. Caracas, Venezuela.

3 Postgrado de Aseguramiento de la Calidad, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.

\*Autor para recepción de correspondencia.

## INTRODUCCIÓN

El tétanos es una enfermedad infecciosa grave, frecuentemente mortal, causada por una potente neurotoxina producida por la bacteria *Clostridium tetani*; este microorganismo es un bacilo estrictamente anaerobio, esporulado. Las esporas están extendidas en el ambiente, sobre todo en los suelos de las zonas cálidas y húmedas, pueden estar presentes en el tracto intestinal de seres humanos y animales<sup>(1,2)</sup>.

La enfermedad puede afectar a cualquier grupo etario y la tasa de letalidad es del 10 % al 70 %, en función del tratamiento, la edad, el estado general de salud del paciente y la atención en el centro hospitalario. La mayoría de los casos ocurren en recién nacidos, mujeres después del parto en condiciones higiénicas deficientes, niños y adultos tras sufrir heridas<sup>(2)</sup>. No obstante, el tétanos es prevenible por medio de la inmunización con vacunas que contienen Toxoide Tetánico, una neurotoxina modificada que induce la formación de anticuerpos<sup>(2)</sup>.

El uso del Toxoide Tetánico desde 1923 ha reducido considerablemente los casos de tétanos, especialmente en países industrializados. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de las vacunas que contienen Toxoide Tetánico altamente eficaz, esta enfermedad continúa siendo un problema de salud pública en el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo, en los cuales la cobertura de vacunación puede ser tan baja como el 20 % de la población<sup>(3,4)</sup>. A nivel global, pese a ser una enfermedad infecciosa evitable, el tétanos causa más de 200.000 muertes al año<sup>(5)</sup>. Para el 2004, la OMS incluyó al tétanos dentro de las principales causas de muerte prevenibles con vacunas entre menores de 5 años<sup>(6)</sup>.

En Venezuela, este antígeno se venía elaborando desde hace más de 50 años por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR), y con motivo de la construcción de la Planta de Vacunas, se originó una nueva figura jurídica, la cual se encargará de la continuación de la producción de este antígeno así como de aquellos correspondientes al Toxoide Diftérico y Vacuna Pertussis, a objeto de elaborar vacunas inactivadas simples y/o combinadas tomando como base para su formulación estos antígenos, cumpliendo con la normativas nacionales e internacionales vigentes. La

OMS señala que las vacunas deben cumplir con los requisitos de calidad, inocuidad y eficacia que este organismo estableció<sup>(7,8)</sup>.

En este sentido, el Informe 37 de la OMS señala el uso del HACCP para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos como una herramienta para la prevención de los peligros que pueden afectar la inocuidad de estos, aun cuando no sustituyen a las BPM. Además de controlar los peligros que afectan la inocuidad, el HACCP hace énfasis en la seguridad del personal que participa en los procesos de producción y la prevención de la contaminación ambiental<sup>(9)</sup>.

En la industria farmacéutica se ha utilizado como parte del Sistema de Gestión de Calidad e Inocuidad donde se integra de forma adecuada las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y HACCP<sup>(10-13)</sup>. Tomando en consideración estos antecedentes, los cuales reflejan la importancia y los beneficios de la aplicación del HACCP en la elaboración de productos farmacéuticos de uso humano, se propone el diseño de un programa HACCP en la producción del antígeno Toxoide Tetánico, con miras a la obtención de la certificación como laboratorio productor de vacunas inocuas, eficaces y de calidad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Evaluación del cumplimiento de los prerrequisitos en el área de producción de Toxoide Tetánico:** se realizó mediante la aplicación de un instrumento de evaluación de 14 ítems, que fue diseñado tomando en cuenta la Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica-OMS<sup>(14)</sup>, los Procedimientos Operativos Estándar de Saneamiento (POES, SSOP) de la FDA<sup>(15)</sup> y las Buenas Prácticas de Laboratorio-OMS<sup>(16)</sup>.

**Ejecución de las tareas preliminares:** inicialmente se estableció el alcance del programa HACCP. Se formó el equipo de HACCP integrado por profesionales de la empresa de distintas áreas y fue coordinado por un asesor capacitado en la aplicación de esta herramienta. Posteriormente, se procedió a la descripción del producto y la forma de distribución e identificación de a quién va dirigido y la forma de consumo, la elaboración y verificación del diagrama de flujo para la produc-

ción del toxoide de acuerdo al alcance establecido y su posterior comprobación.

**Aplicación de los principios del programa HACCP:** se inició con el análisis de peligros mediante la revisión de los materiales o sustancias empleadas, las actividades y el personal involucrado en cada etapa del proceso. Luego se determinó si estos peligros detectados son significativos, para ello se evaluó la probabilidad de su ocurrencia así como la severidad del daño, teniendo en cuenta la experiencia y la información científica disponible. Posteriormente, se establecieron las medidas preventivas que se aplicarán para evitar que estos peligros se presenten. Se identificaron los puntos críticos de control (PCC) mediante el árbol de decisiones y se completó la aplicación de los siete principios del programa HACCP conforme a las recomendaciones de la OMS<sup>(9)</sup>.

**Elaboración de la hoja del programa HACCP:** a partir de toda la información generada se procedió a elaborar la hoja del programa HACCP.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Prerrequisitos: Una vez realizada la evaluación en el Área de Producción de Toxoide Tetánico, se determinó que cumple con 12 de los 14 aspectos evaluados (86,7 % de cumplimiento).

### Tareas preliminares:

Definición del alcance: Diseño de un programa de análisis de peligros y puntos críticos control (HACCP) para la producción de Toxoide Tetánico, desde la recepción de la cepa certificada hasta el almacenamiento del toxoide tetánico purificado.

**Formación del equipo de HACCP:** El equipo estará integrado por personal del área de producción, un especialista en el mantenimiento de los equipos, un especialista en aseguramiento de la calidad, un inspector de Seguridad Industrial, Ambiente e Higiene Ocupacional y la asesoría de un experto en la aplicación del programa HACCP.

**Descripción del Producto:** Una vez ejecutadas todas las etapas de producción, el producto obtenido debe presentar las especificaciones de acuerdo a las recomendaciones de la OMS<sup>(8)</sup>, señaladas en la **tabla I**.

**Diagrama de flujo del proceso y verificación del proceso de producción *in situ*:** Se contó con un diagrama de flujo del proceso, que estaba contrastado con diagramas de procesos del Instituto Butantan de Sao Paulo-Brasil y el Instituto Finlay de Vacunas de La Habana-Cuba. Se procedió a comprobar en la planta, paso a paso, que lo señalado en el documento corresponde a lo que se realiza durante la producción. Este proceso se llevó a cabo mediante la observación directa de actividades y procedimientos ejecutados en la producción del antígeno. Una vez verificadas las etapas, se procedió a corregir los puntos que no correspondían entre el diagrama teórico y el proceso observado, y fue ajustado a las condiciones reales del proceso que se reflejan en **figura 1**.

## PRINCIPIOS DEL PROGRAMA HACCP.

Análisis de peligros (**Principio 1**): Dentro de los principales peligros biológicos detectados, se encuentran: cepa contaminada o inactiva, contaminación con otros microorganismos, medio de cultivo no estéril, pérdida de potencia, pérdida de eficacia, pérdida de pureza antigénica y pérdida de estabilidad.

Entre los peligros químicos más comunes se encontraron: el medio de cultivo no activo, restos de producto de limpieza, formaldehído por defecto, glicina y bicarbonato de sodio (pH fuera de especificaciones), producto tóxico (Toxina), toxoide tóxico por formaldehído, sulfato de amonio en exceso, producto tóxico por exceso de timerosal. Cuando estas condiciones (peligros biológicos y químicos) se presentan, el producto no es apto para el proceso ya que compromete la salud pública. No se encontraron peligros físicos que comprometan este proceso para la obtención del antígeno.

A continuación se enumeran las principales medidas preventivas que permitirán evitar que los peligros mencionados ocurrieran: utilizar una cepa certificada por un organismo reconocido, seguir lo establecido en los procedimientos documentados para la ejecución de procesos, pruebas y actividades, manipulación del microorganismo y de la toxina por personal calificado e inmunizado y dentro de los gabinetes de seguridad biológica, cumplimiento de las BPM a lo largo de todo el proceso, capacitación del personal, uso de los equipos de protección individual, seguir lo establecido en los

<b>Denominación</b>	Toxoide Tetánico Purificado.
<b>Ingredientes</b>	Toxoide tetánico purificado.
<b>Características fisicoquímicas</b>	Líquido amarillo parduzco transparente; Floculación: =500 Lf/mL; Pureza antigénica: =1000 Lf/mg de NP; Formaldehído residual: = 0.2 mg/mL; Contenido de timerosal: 0.05-0.15 mg/mL; Contenido de sulfato residual: = 200 ppm; pH: 6-6,70.
<b>Características microbiológicas</b>	Estéril; Reversión: No tóxico; Toxicidad específica: No tóxico. Potencia: = 2 UI/mL.
<b>Presentación</b>	Frascos de vidrio de 20L.
<b>Tratamientos</b>	Purificado con sulfato de amonio.
<b>Condiciones de conservación</b>	Conservar en refrigeración entre 2 y 8 °C.
<b>Sistema para identificar el producto</b>	Por número correlativo de lote, que incluye: identificación del tipo de producto (IFA), procedencia del producto (T), número correlativo de lote.
<b>Vida útil del producto</b>	2 años a partir de la fecha de aprobación y se indica en el etiquetado.
<b>Destino</b>	Área de Formulación de la Coordinación de Formulación y Procesos Finales.
<b>Uso esperado por el consumidor</b>	Formulación de Toxoide Tetánico (TT), Dupla (dT), Triple Bacteriana (DPT) y Pentavalente (DPT-HB-Hib), en la Coordinación de Formulación y Procesos Finales.

Tabla I. Especificaciones del Toxoide Tetánico Purificado.

procedimientos para la operación, limpieza y esterilización de los equipos y para la limpieza del área, monitoreo de los parámetros de procesos, calibración de instrumentos de medición, programa de contingencia (planta eléctrica alterna).

El HACCP además de garantizar la inocuidad y calidad del producto, también considera la seguridad del personal que participa en la producción y la protección del medio ambiente<sup>(9)</sup>. En este sentido se identificaron los peligros biológicos, físicos y químicos que comprometen estos aspectos y las medidas que ha tomado la empresa para su control:

El principal peligro biológico detectado fue el microorganismo *Clostridium tetani*, que es utilizado para los procesos de producción. Entre los peligros físicos se tienen: las elevadas temperaturas, las cortaduras con el material de vidrio y objetos punzopetrantes. Con respecto a los peligros químicos se encontraron: los insumos corrosivos e irritantes, las soluciones empleadas durante la preparación

de frotis de inóculo y la toxina tetánica.

Los peligros biológicos son prevenibles mediante la capacitación y calificación del personal que interviene en todo el proceso, la manipulación de los microorganismos y el material infeccioso dentro de los gabinetes de seguridad biológica, la inmunización del personal, el uso de la vestimenta adecuada y las instalaciones del laboratorio con nivel de bioseguridad 2. Todos estos aspectos contribuyen a garantizar la seguridad del personal, según las indicaciones del Centro de Control y Prevención de Enfermedades<sup>(17)</sup>, ya que a pesar de que el riesgo de infección es insignificante, están registrados 5 incidentes relacionados con la exposición del personal durante la manipulación de la toxina tetánica<sup>(18)</sup>. Además, la empresa cuenta con un diseño y construcción adecuado para la producción de este tipo de productos, tiene sistema de descontaminación, el aire es filtrado, existen presiones diferenciales en las salas y cuenta con un manual de bioseguridad y seguridad enfocado

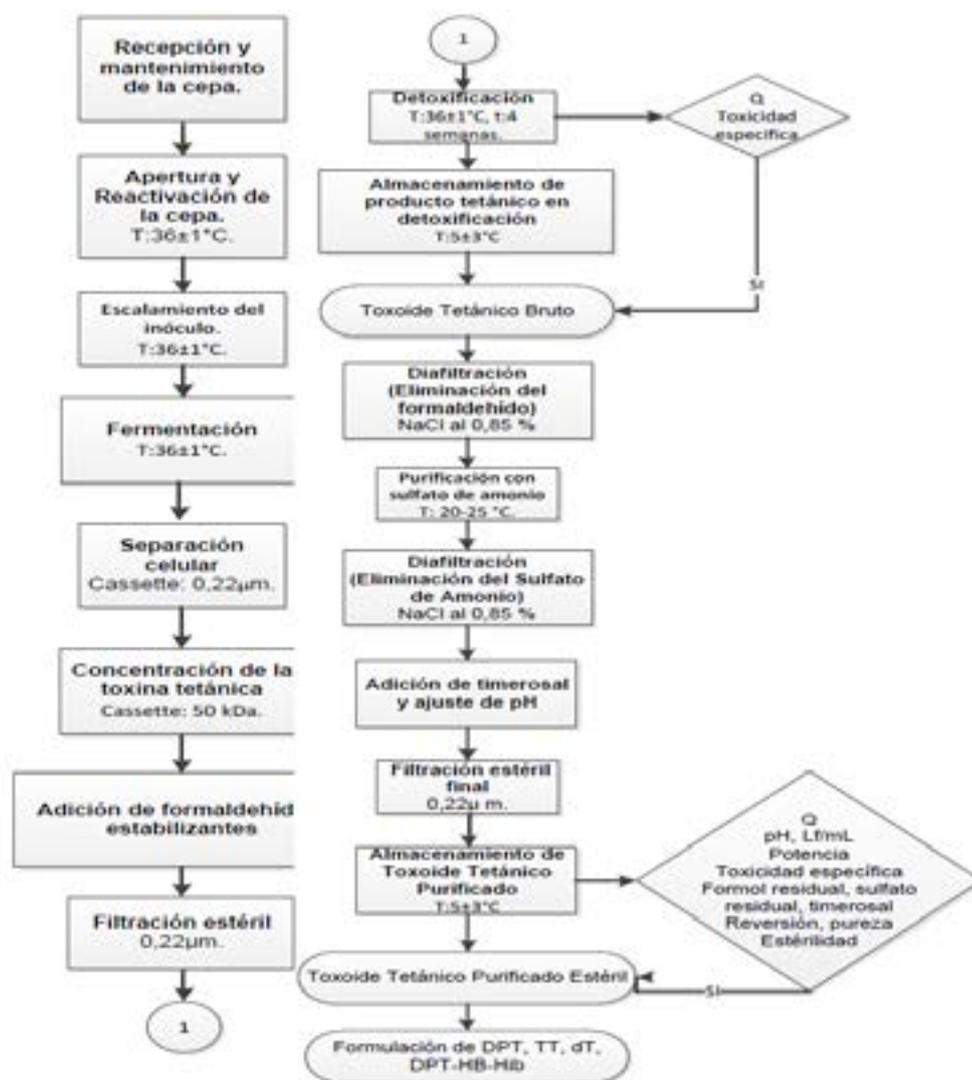


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de producción de Toxoide Tetánico.

en la prevención de enfermedades, asociadas a la manipulación de agentes infecciosos<sup>(19)</sup>.

Durante la ejecución de los procesos productivos se genera una gran cantidad de materiales que si no son tratados de la forma adecuada pueden convertirse en un peligro para el medio ambiente. Por lo que la empresa tiene como política que todo material contaminado es descontaminado antes de ser eliminado o son almacenados en aparatos cerrados donde son esterilizados antes de su lavado o eliminación como desecho inactivo. Por otra parte, las salas donde se trabajan con los microorganismos poseen presión de aire negativa, lo cual ayuda a impedir que los agentes nocivos escapen al ambiente y los gases generados durante los procesos fermentativos son filtrado por filtros de 0,22 µm e incinerados antes de ser emanados al

ambiente.

La empresa cuenta con un Programa de Seguridad y Salud Laboral que contempla la seguridad del personal y del medio ambiente de acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica de Prevención, Condiciones y Medio Ambiente de Trabajo (LOPCY-MAT)<sup>(19)</sup>.

### Determinación de los puntos críticos de control, PCCs (Principio 2):

una vez identificados los peligros en cada una de las etapas del proceso de producción, se procedió a determinar las etapas en las que puede aplicarse un control y que son esenciales para prevenir, eliminar o reducir un peligro a un nivel aceptable para garantizar la inocuidad del producto. Para ello se utilizó el árbol de decisiones y la opinión de

los expertos para una correcta selección de los puntos críticos de control. Se identificaron 3 PCCs para el proceso de producción de toxoide tetánico: detoxificación, filtración estéril final y almacenamiento de toxoide tetánico purificado.

### Establecimiento de los límites críticos (Principio 3):

Se establecieron los límites críticos de acuerdo a las especificaciones del producto y a las recomendaciones de la OMS<sup>(8)</sup> para la calidad, inocuidad y eficacia de la vacuna contra el tétanos. Todos los parámetros son de rápida y fácil medición como es el caso de la temperatura, el tiempo y la presión. Por otra parte, al finalizar la detoxificación es necesario evaluar la toxicidad específica del producto, igual ocurre después de la filtración estéril final, se debe evaluar la esterilidad, la concentración de formaldehído y de timerosal, el pH, la concentración (Lf/mL), potencia, reversión y pureza y se debe esperar a que la Gerencia de Control de Calidad entre-

PCC	Peligro significativo	Límites críticos	Monitoreo				Acciones correctivas	Verificación	Registro
			¿Qué?	¿Cómo?	Frecuencia	¿Quién?			
Detoxificación	Químico: Producto tóxico	30 días 35-37 °C	Tiempo y Temperatura	-Registro de la fecha de entrada y salida del producto en la etiqueta y en el formulario correspondiente.  -Observación y registro de la temperatura.	-Antes de pasar el producto a la estufa. -Verificar antes de realizar la toma de muestra del producto.  Diaria (2 veces al día, al inicio y final de la jornada).	Técnico o profesional responsable del proceso.  Ayudante o técnico del laboratorio.	1. Corregir causas de la falla y aumentar la frecuencia de registro de la temperatura hasta alcanzar el nivel establecido. De no resolverse la falla en 8 horas, trasladar el producto a otro cuarto estufa. 2. Si no se resuelve la falla, descartar el producto según lo establecido en el procedimiento correspondiente.	1. Resultados de toxicidad específica (prueba biológica en acures). 2. Revisión diaria de los registros de temperatura. 3. Certificado de calibración de instrumentos de registro. 4. Mantenimiento preventivo y correctivo del equipo. 5. Calificación de la estufa. 6. Plan de calibración de equipos e instrumentos.	-Formularios de Control de temperatura y de tiempo. -De monitoreo de los parámetros de los equipos. -Resultados de toxicidad específica (prueba biológica en acures). -De los programas de mantenimiento de la estufa y de los certificados de calibración de los instrumentos.
Filtración estéril final	Biológico: Contaminación	0,5-0,8 bar 0,22 µm	Presión  Tamaño de poro	Observación continua del valor de presión indicado en el equipo y control manual del suministro de aire comprimido estéril.  Suministro de la membrana verificada por la Unidad de Soporte a los Procesos de Filtración.	Continua, durante la operación.  Antes y después de la operación.	Personal del área y de la Unidad de Soporte (Ayudante, técnico y profesional del laboratorio).	1. Detener proceso. 2. Determinar origen de la pérdida de control (seguir lo establecido en el procedimiento correspondiente). 3. Corregir la falla. 4. Decidir destino del producto según los lineamientos establecidos en el procedimiento correspondiente.	1. Registro de Monitoreo ambiental del gabinete durante la filtración. 2. Resultados de la prueba de integridad de los filtros. 3. Certificado de análisis y especificaciones del filtro empleado. 4. Certificado de calibración del manómetro.	-Reporte de resultados microbiológicos (esterilidad). -Resultados de la prueba de biocarga. -Registros de mantenimiento y calibración del instrumento.
Almacenamiento de toxoide tetánico purificado	Biológico: Pérdida de estabilidad y potencia	2-8 °C	Temperatura	Observación y registro de la temperatura.	Diaria (2 veces al día, al inicio y final de la jornada).	Ayudante o técnico del laboratorio.	1. Corregir causas de la falla y aumentar la frecuencia de registro de la temperatura hasta alcanzar el nivel establecido. 2. De no resolverse la falla en 8 horas, trasladar el producto a otra cámara. 3. Si no se resuelve la falla, descartar el producto según lo establecido en el procedimiento correspondiente.	1. Mantenimiento preventivo y correctivo del equipo. -Revisión diaria de los registros de temperatura. -Certificado de calibración de instrumentos de registro. -Calificación de la cámara fría. -Plan de calibración de equipos e instrumentos.	-Formularios de Control de temperatura. -De monitoreo de los parámetros de los equipos. -Todos los registros de cumplimiento de prerrequisitos, registros del plan HACCP, resultados de las pruebas realizadas por control de calidad y cumplimiento de las especificaciones.

Tabla II. Hoja del plan HACCP, Proceso de elaboración de Toxide Tetánico purificado.

que el reporte de los resultados de las respectivas solicitudes de análisis. Estos parámetros, no son de rápida medición, sin embargo, no interrumpen la continuidad del proceso y son pruebas de control de calidad exigidas por la OMS para el proceso de producción de toxoide tetánico.

Después de cumplir el período de detoxificación, se realiza la prueba de toxicidad específica, que permite determinar si el producto es atóxico; mientras se obtienen los resultados de esta prueba y se elaboran 2 lotes de toxina para completar el pool necesario para el proceso de purificación, el producto es almacenado en la cámara fría (2-8°C).

Las etapas de almacenamiento del producto (almacenamiento de producto tetánico en detoxificación y almacenamiento de toxoide tetánico purificado) son indispensables durante el proceso de producción así como los controles de calidad para la liberación del mismo, debido a que permiten garantizar que se mantengan las características necesarias para la calidad, inocuidad y eficacia del producto<sup>(8)</sup>.

**Establecimiento del sistema de monitoreo (Principio 4):** Para el proceso de producción de toxoide tetánico se estableció el sistema de monitoreo mediante pruebas, observaciones y registros programados para garantizar el control de cada PCCs (**Tabla II**).

**Establecimiento de las medidas correctivas (Principio 5):** Una vez definido el sistema de monitoreo, se procedió a establecer las acciones correctivas. Sin embargo, por las características propias del producto, los aspectos relacionados con su composición y el efecto de la temperatura en la estabilidad del mismo, en caso de no resolverse las fallas en los periodos de tiempo establecidos, el lote de producto debe descartarse (**Tabla II**).

**Establecimiento de los procesos de verificación (Principio 6):** Se establecieron los procedimientos para verificar que el programa HACCP está funcionando correctamente (**Tabla II**).

**Establecimiento del sistema de documentación y registros (Principio 7):** Para establecer el sistema de documentación es necesaria la implementación del programa HACCP y deben mantenerse y estar disponibles los siguientes documen-

tos: los programas prerequisites, los programas de capacitación y calificación del personal, la lista del equipo HACCP y sus responsabilidades, resumen de las tareas preliminares, análisis de peligros, determinación de los PCCs, el registro de monitoreo de los PCCs, el fundamento para el establecimiento de los límites críticos, el registro de las acciones correctivas y de las actividades de verificación, revisión y actualización del plan. Además, la propuesta debe contar con la aprobación de la alta dirección de la empresa.

### CONCLUSIONES:

El programa HACCP diseñado es un modelo específico para la producción del antígeno Toxoide Tetánico, que ofrece una base para otros laboratorios o empresas con interés de implementar un sistema preventivo y no reactivo.

### REFERENCIAS

1. Gutiérrez S, Godoy R, Granados J, Poutou R. Comparación cinética y bioquímica de tres cepas de *Clostridium tetani*, para la producción de toxina tetánica. *Univ Sci.* 2008; 13 (2): 109-117.
2. Organización Mundial de la Salud. Documento de posición sobre las vacunas. Vacuna antitetánica. 2006. Disponible en <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/es/>. (Consultado 20 de octubre de 2014).
3. Oladiran I, Meier D, Ojelade A, Olaolorun D, Adeniran A, Tarpley J. Tetanus: Continuing Problem in the Developing World. *World J Surg.* 2002; 26: 1282-1285.
4. Demain A, Gerson D, Fang A. Effective levels of tetanus toxin can be made in a production medium totally lacking both animal (e.g., brain heart infusion) and dairy proteins or digests (e.g., casein hydrolysates). *Vaccine.* 2005; 23: 5420-5423.
5. Madigan M, Martinko J, Dunlap P, Clark D. *Biología de los microorganismos*. 12ª ed. España: Pearson Addison Wesley; 2009. p.1139.
6. World Health Organization (WHO). The global burden of disease: 2004 update. Geneva, WHO; 2008.
7. World Health Organization. Declaración de política del GPV. 1996. Disponible en <http://www.who.int/vaccinesdocuments/DocsPDF/www9637>. (Consultado 20 de octubre de 2014).
8. World Health Organization. Annex 5: Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of tetanus vaccine (adsorbed). Ginebra: World Health Orga-

nization; 2014. Technical Report Series: 980.

9. World Health Organization. Annex 7: Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. 2003. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5517e/>. (Consultado 20 de octubre de 2014).

10. Jiménez L, Díaz M, Castro M, Torres V, Pérez A, Lezcano S. Implementación del sistema de gestión de calidad y seguridad en la producción de cerdos con destino farmacéutico. Rev. Cubana farm. 2010; 44(2).

11. De la Noval N, Ayala Y, Ruiz A, Hasties J, Fernández J y Román S. Gestión de la calidad en una granja productora de materia prima para elaborar surfacén. Implementación y evaluación del sistema. RCPP. 2012; 19 (1): 264-267.

12. Pineda K. Hernández P, Díaz M. Diseño de un plan HACCP en la producción del antígeno Pertussis en la nueva planta de producción de vacunas del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Trabajo Especial de Grado. Universidad Central de Venezuela. 2009.

13. Arias E, Hernández L, Rondón E, Antequera Y, Castejón E, Uzcanga G. Aplicación del sistema de análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP) para la obtención del lavado pulmonar porcino utilizado en la producción de surfactante pulmonar. Revista Facultad de Farmacia. 2012; 75(1): p.12-27.

14. Organización Panamericana de Salud, Oficina Regional de la OMS, Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Guía de Verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. 2003. Disponible en [http://www.paho.org/hq/dmdocuments /2008/16\\_guia\\_verifBPM\\_cap12.pdf](http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/16_guia_verifBPM_cap12.pdf). (Consultado 20 de octubre de 2014).

15. U.S. Food & Drug Administration (FDA). CFR- Code of Federal Regulation Title 21 Food and drugs, parte 110. Disponible en <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=110&showFR=1&subpartNode=21:2.0.1.1.10.1>. (Consultado 11 de enero de 2015).

16. Organización Mundial de la Salud. Buenas Prácticas de la OMS para los Laboratorios de Microbiología Farmacéutica. Washington: OPS; 2012.Documento Técnico: 11.

17. Centro de Control y Prevención de Enfermedades, Institutos Nacionales de Salud. Bioseguridad en laboratorios de microbiología y biomedicina. 4a ed. Georgia: CDC.

18. Pike, RM. Laboratory-associated infections: summary and analysis 3,921 cases. Hlth Lab Sci. 1976, 13: 105-114.

19. República Bolivariana de Venezuela. Ley Orgánica de Prevención, Condiciones y Medio Ambiente de Trabajo, Gaceta Oficial N° 38.236, 26 de junio de 2015.

**Recibido: 16 de mayo de 2018**

**Aprobado: 13 de julio de 2018**

# Estudio comparativo del porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes de tres ciudades de Venezuela: 2008 - 2010

## Comparative study of the percentage of body fat in children and adolescents in three cities of Venezuela: 2008-2010.

Gerardo J. Bauce<sup>1</sup>

### RESUMEN

Introducción: El aumento de sobrepeso y obesidad en niños, conlleva a la necesidad de mantener un peso saludable, porque puede repercutir en su salud futura. El objetivo es analizar el porcentaje de grasa, a través de varios indicadores. **Materiales y Métodos:** estudio descriptivo, retrospectivo y correlacional, muestra probabilística de 304 niños y adolescentes de tres ciudades de Venezuela: Caracas, Mérida y Valencia. **Variables:** edad, peso, talla, pliegues, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera; IMC, índice Cintura/Cadera, Densidad corporal, Porcentaje de grasa corporal. **Fórmulas:** Qutelet, Durnin y Rahaman (1967), Lohman et al, 1984, Slaugther et al (1988) y Gómez-Campos et al. (2018). Se determinaron medidas descriptivas, correlaciones y prueba T de student. **Resultados:** edad e IMC similar para los dos sexos (12,78±2,18 y 12,12±2,09 años) (19,19±3,50 y 19,17±5,05 kg/m<sup>2</sup>); peso y talla mayor en varones (46,25±13,47 y 42,83±9,83 kg); (153,36±12,31 y 148,68±4,03 cm); 9,87% sobrepeso y 4,93% obesidad, circunferencia de cintura de 65,92±7,89 cm, y circunferencia de cadera de 88,21 ± 9,28 cm para el grupo; % de Grasa Corporal, por Lohman et al, (1984), promedio de 13,75±7,05, y menor en los varones (13,75 vs. 19,54); % de grasa corporal, Slaught et al (1988) 22,38±8,86, similar en ambos sexos (21,05±6,78 vs.21,30±4,94); % de grasa corporal por Gómez-Campos et al (2018) 33,30±6,51, y ligeramente mayor en las niñas que en los niños. (33,91±5,82 y 30,53±7,04). Conclusión: Los métodos difieren, el de Gómez-Campos et al (2018), sobreestima el porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes. Los promedios por ciudad, son estadísticamente significativos (p < 0,001).

**Palabras Claves:** IMC, Circunferencia de Cintura, Circunferencia de Cadera. Densidad. Porcentaje de Grasa Corporal

### ABSTRACT

Introduction: The increase of overweight and obesity in children, leads to the need to maintain a healthy weight, because it can affect your future health. The objective is to analyze the percentage of fat, through several indicators. **Materials and methods:** descriptive, correlational and retrospective study sample probability of 304 children and adolescents in three cities of Venezuela: Caracas, Merida and Valencia. **Variables:** age, weight, size, folds, waist circumference, hip circumference; BMI, waist/hip, body density, percentage of body fat. **Formulas:** Qutelet, Durnin and Rahaman (1967), Lohman et al, 1984, Slaught et al (1988) and Gomez-Campos et al (2018). Descriptive measures were determined, you correlations and student T-test. **Results:** age and BMI, similar for both sexes (12. 78±2.18 and 12.12±2.09 years) (19.19±3.50-19.17±5.05 kg/m<sup>2</sup>); weight and height greater in males (46.25±13.47 and 42.83±9.83 kg); (153.36±12.31 and 148.68±4.03 cm) 9.87% overweight and 4.93% obesity; waist circumference is 65.92±7.89 cm and hip circumference 88.21±9.28 cm for the Group; % of body fat, by Lohman et al., (1984), average 13.75±7.05 and lower average of males (13.75 vs 19.54); % body fat, Slaughter et al (1988) of 22.38±8.86 and similar in both sex (21.05±6.78 vs.21.30±4.94); % body fat by Gomez-Campos et al (2018) 33.30±6.51, and slightly higher in girls than in children (33. 91±5.82 and 30.53±7.04). Conclusion: The methods differ, the de Gomez-Campos et at (2018), overestimated the percentage of body fat in children and adolescents. Averages by city, are statistically significant (p < 0.001).

**Keywords:** BMI, waist circumference, hip circumference. Density. Body fat percentage

## INTRODUCCIÓN

La tasa de sobrepeso y obesidad en la población infantil y adolescentes, se ha incrementado considerablemente, tanto que para el 2016, se estimó que aumentó a un 6% en la niñas, esto es 50 millones y cerca de un 8% en los niños, esto es, 74 millones, se consideraban con sobrepeso y obesidad<sup>(1)</sup>.

Además, es sabido que uno de los indicadores de mayor uso para medir el sobrepeso y la obesidad, lo constituye el índice de masa corporal (IMC), cuyos valores son registrados en tablas para el IMC de niños y niñas, y obtener la categoría del percentil, el cual indica la posición relativa del IMC, entre niños del mismo sexo y edad; además este es la medida recomendada por organismos como el Centro de Control de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention), conocido por sus siglas CDC<sup>(2)</sup> y la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization), conocida por sus siglas WHO<sup>(3,4)</sup>, el cual en el caso de los niños, no es un indicador preciso, motivo por el cual se hace necesario, incorporar otras medidas para evaluar esta situación.

Sin embargo el IMC puede tener algunas limitaciones en cuanto a su interpretación, ya que, tal como afirma Ortiz Hernández<sup>(5)</sup>: "Por un lado, el IMC depende de la estatura, lo que significa que los individuos más altos tendrán valores más elevados del índice sin que implique necesariamente mayor porcentaje de grasa corporal. Por otro lado, la población latinoamericana, en relación con otros grupos, puede tener una complexión corporal más gruesa, tórax más ancho y tronco más largo, lo que produciría que pese más sin que tenga exceso de grasa corporal" (P 223).

De acuerdo con algunos autores como Curilem-Gatica et al (2016)<sup>(6)</sup>, hoy en día, se cuenta con diversas metodologías para determinar el componente muscular y graso en niños y adolescentes, con lo que es posible favorecer el seguimiento, la evaluación y la investigación de estas medidas preventivas en niños y adolescentes.

Una medida que puede ayudar a un diagnóstico mucho más preciso, es el Porcentaje de Grasa Corporal, debido a que incorpora en su cálculo varios indicadores como lo son los pliegues cutáneos, a partir de los cuales se obtiene primero la densi-

dad, y con esta información, se procede a calcular el porcentaje de grasa. Sin embargo un estudio realizado por Reilly et al (1995), consideró que la elección de la ecuación para estimar grasa tiene una influencia considerable al usar pliegues en los niños, porque no es recomendable utilizar dichas ecuaciones, sobre la base de esta evidencia<sup>(7)</sup>.

Es por ello, que se consideró como objetivo obtener el porcentaje de grasa corporal de un grupo de niños y adolescentes, con el fin de evaluarlos, y establecer su condición de salud basados en este indicador.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio de tipo transversal, modalidad descriptivo y correlacional, la muestra de 304 niños y adolescentes de diferentes instituciones educativas, ubicadas en tres ciudades de Venezuela: Caracas, Mérida y Valencia, con edades comprendidas entre 11 y 18 años, con igual número de ellos de cada sexo, el cual ya se evaluó, por Bauce (2011)<sup>(8)</sup>. Se midieron las variables: edad, peso, talla, sexo, IMC, pliegue tríceps, pliegue subescapular, pliegue bíceps, pliegue cresta, circunferencia brazo, circunferencia cintura y circunferencia cadera.

Se tiene en cuenta que los pliegues cutáneos pueden ser utilizados para cuantificar las reservas de energía en el organismo, la cual se manifiesta en forma de grasa subcutánea, y permite describir en que forma está distribuida la grasa corporal<sup>(9,10)</sup>.

Las mediciones se realizaron del lado derecho del cuerpo, siguiendo lo sugerido por Sarria et al (1988) y Madorran (2008)<sup>(10,11)</sup>; para ello, se colocó una marca en el lugar anatómico, es decir, donde se tomó el pliegue; los pliegues subcutáneos fueron tomados directamente de la piel; se tomó y sostuvo el pliegue cutáneo con la mano izquierda, mientras que con la mano derecha se sostuvo el Cáliper.

**Medición del Bíceps:** se midió de forma vertical, en la parte anterior del brazo, a la mitad del inicio superior del Húmero (Punto medio entre el hombro y el codo).

**Medición del Tríceps:** se midió en forma vertical, en la parte posterior del brazo, a la mitad del inicio superior del Húmero (Punto medio entre el hombro y el codo).

**Medición del Suprailíaco:** se midió en forma diagonal, (45° respecto a la horizontal) en la parte anterior de la persona, a 3 cm de la cresta o ápice superior (Supra), anterior del hueso ilíaco (hueso de la cadera).

**Medición de la Subescapular:** se midió en forma diagonal (45° respecto a la horizontal) en la parte posterior de la persona, a 2 cm de la cresta o ápice inferior (Sub) del Hueso Escapular (también llamado Omóplato).

Una vez obtenidas las mediciones, se calcularon las medidas antropométricas IMC, Índice Cintura-Cadera (ICC), Densidad (D) y Porcentaje de Grasa (% G). El IMC, se calculó a partir de la siguiente fórmula, conocida como fórmula de Quetelet:

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$$

Para los niños y adolescentes se usan percentiles del IMC específicos con respecto a la edad y sexo por dos razones<sup>(2)</sup>:

La cantidad de grasa corporal cambia con la edad. La cantidad de grasa corporal varía entre las niñas y los niños.

Y se sugiere la siguiente escala para clasificar al niño o adolescente, según el valor del percentil:

Categoría	Rango percentil
Bajo peso	Menos del percentil 5
Peso saludable	Percentil 5 hasta debajo del 85
Sobrepeso	Percentil 85 hasta debajo del 95
Obeso	Igual o mayor al percentil 95

La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica, en el punto medio entre la décima costilla y el borde superior de la cresta ilíaca, (técnica descrita por Callaway, citado por Piazza 2005)<sup>(12)</sup>.

Se tomaron como valores de referencia los obtenidos por Mederico et al (2013)<sup>(13)</sup>, por ser un estudio realizado en niños venezolanos; estos valores son 68,13 ± 8,50 cm y 66,30 ± 8,00 cm, para masculino y femenino, respectivamente; por lo tanto se asumió como valor límite para sobrepeso 76,63 < CC < 85,13 y para obesidad CC ≥ 85,13, en masculino; y se asumió un como valor límite para sobrepe-

so 74,3 < CC < 82,3 y para obesidad CC ≥ 82,3, en femenino. Así mismo, se consideró como criterio, el del Center for Disease Control and Prevention (CDC, 2016), basado en el promedio ponderado por sexo, de los valores sugeridos para cada edad. Así, los valores referenciales son: 72,48 ± 9,04 cm y 72,90 ± 8,80 cm, para sexo masculino y femenino, respectivamente<sup>(14)</sup>.

El índice cintura cadera, se calculó, mediante la siguiente relación:

$$\text{ICC} = \text{Circunferencia de Cintura} / \text{Circunferencia de Cadera}$$

Se tomó como referencia, los valores sugeridos por Carbajal-Azcona (2012)<sup>(15)</sup>, según el sexo:

Riesgo	Índice CC	
	Hombres	Mujeres
Bajo	0,83 a 0,88	0,72 a 0,78
Moderado	0,88 a 0,95	0,78 a 0,82
Alto	0,95 a 1,01	> 0,82
Muy alto	> 1,01	

Para calcular la Densidad total del cuerpo, se utilizaron varias fórmulas según la edad y sexo, aunque tienen en común, que todas utilizan la suma de cuatro pliegues cutáneos, así se tiene<sup>(6, 11,16)</sup>:

#### Para niños y niñas hasta 11 años, Brook (1971)

Niños:  $D = 1,1690 - 0,0788 * (\log \Sigma 4 \text{ pliegues})$   
 Niñas:  $D = 1,2063 - 0,0999 * (\log \Sigma 4 \text{ pliegues})$

#### Para niños y niñas de 12 a 15,9 años, Durnin y Rahaman (1967)

Niños:  $D = 1,1533 - 0,0643 * (\log \Sigma 4 \text{ pliegues})$   
 Niñas:  $D = 1,1369 - 0,0598 * (\log \Sigma 4 \text{ pliegues})$

#### Para niños y niñas de 16 años o más, Durnin & Womersley (1974)

Niños:  $D = 1,1533 - 0,0643 * (\log \Sigma \text{ pliegues})$   
 Niñas:  $D = 1,1368 - 0,0598 * (\log \Sigma \text{ pliegues})$

Donde, se tiene que D: densidad (kg/l);  $\Sigma 4$  pliegues: bíceps + tríceps + subescapular + suprailíaco (mm).

Para calcular el porcentaje de grasa corporal, se aplicaron tres ecuaciones:

1. Lohman et al (1984), específica para niños y adolescentes <sup>(11)</sup>

$$\% \text{ GC} = [(5,30/D) - 4,89] * 100$$

2. Slaughter et al (1988) <sup>(16,17)</sup>

#### Masculino:

$$\% \text{ BF} = 1,21 [\text{triceps (mm)} + \text{subescapular (mm)}] - 0,008 [\text{triceps (mm)} + \text{subescapular (mm)}]^2 + I$$

#### Femenino:

$$\% \text{ BF} = 1,33 [\text{triceps (mm)} + \text{subescapular (mm)}] - 0,013 [\text{triceps (mm)} + \text{subescapular (mm)}]^2 - 2,5$$

3. Propuesta por Gómez-Campos (2013) <sup>(16)</sup>

$$\begin{aligned} \text{Niños } 1 \%G &= -19,13 + (0,19 * E) + (1,21 * CB) + (0,31 * CC) \\ \text{Niñas } 3 \%G &= -16,57 - (0,00281 * E) + (1,26 * CB) + \\ &\quad (0,336 * CC) \end{aligned}$$

En la primera de estas fórmulas, se observa que toma en cuenta cuatro pliegues, resumidos en la Densidad, al incluir en su cálculo el logaritmo de la suma de dichos pliegues; la segunda toma en cuenta dos pliegues, tríceps y subescapular; y la tercera toma en cuenta la edad, la circunferencia del brazo y la circunferencia de cintura.

## RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 304 niños y adolescentes, con edad comprendida entre 11 y 18 años, escolares de tres instituciones educativas, de tres ciudades de Venezuela, de ellos, 50 % son del sexo masculino y 50 % del sexo femenino.

La edad promedio fue similar para los dos sexos (12,78 años y 12,12 años, respectivamente); el peso fue ligeramente mayor en los varones (46,25 kg vs. 42,83 kg); la talla, también fue mayor (153,36 cm) en los varones que en las hembras (148,68 cm) y el promedio de IMC, resultó ser similar en los dos sexos (19,19 kg/m<sup>2</sup> y 19,17 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente).

Los resultados revelaron que los promedios de los cuatro pliegues, fueron menores en los varones, para las edades de 10 a 14 años, los promedios de circunferencia de cintura fueron mayores en los varones en todas las edades y los promedios de circunferencia de cadera, mayores en las hembras, excepto a los 14 años. De igual forma, la suma de los pliegues, resultó mayor en las hem-

bras, para todas las edades.

La clasificación según los valores percentiles del IMC, revelaron que 9,87 % tenían sobrepeso y 4,93 % obesidad, con igual porcentaje (9,87 %) de sobrepeso en masculino y femenino, y ligeramente un mayor (7,27 % vs. 4,93 %) porcentaje de obesidad en el sexo femenino.

La circunferencia de cintura tenía un promedio de 65,92 ± 7,89 cm, que al discriminarlo por sexo, resultó un promedio de 67,63 ± 8,66 cm para varones y 64,21 ± 6,65 cm para hembras. La circunferencia de cadera tenía un promedio de 88,21 ± 9,28 cm para el grupo, y un promedio de 80,00 ± 9,67 cm y 81,61 ± 8,83, para varones y hembras, respectivamente.

Al tomar en cuenta los valores del índice cintura cadera, se tiene que el promedio es 0,81 ± 0,05, siendo de 80,0 ± 9,67 en niños y 81,61 ± 8,83 en niñas; así mismo, de acuerdo con los valores referenciales, 14,47 % tiene un índice alto, o están en riesgo; además hay un porcentaje mucho mayor de niñas en riesgo, y este es de 26,32 %.

La densidad, según la fórmula de Brook, tenía un promedio de 1,05 ± 0,01 resultó ser similar en cuanto al promedio, en los dos sexos; el porcentaje de Grasa Corporal obtenido por la fórmula de Lohman et al, (1984), tenía un promedio de 16,65 ± 7,17, y fue menor en los varones que en las hembras (13,75 ± 7,06 vs. 19,54 ± 6,56); y el porcentaje de grasa corporal obtenido aplicando la fórmula de Slaughter et al (1988) tenía un promedio de 22,38 ± 8,86, y resultó ser similar en los dos sexos (21,05 ± 6,78 y 21,30 ± 4,94); y por la fórmula sugerida por Gómez-Campos el promedio fue 30,53 ± 7,03, con un promedio mayor (33,91 ± 5,82) en las mujeres que en los hombres (32,64 ± 7,38).

Por otra parte, se tiene que el peso graso de la muestra fue de 7,69 ± 4,38, para el sexo masculino es de 6,58 ± 4,38 y para el sexo femenino resultó ser de 8,80 ± 4,11; así mismo, el peso magro 36,85 ± 9,62, siendo mayor en los varones que en las mujeres (39,67 ± 1,42 vs. 34,03 ± 6,28).

Se tiene además, que el porcentaje de grasa corporal correlacionó con la circunferencia de cintura mejor en las mujeres (r= 0,83) que en los varones (r=0,72). Se observó que el porcentaje de grasa corporal se comportó en forma estable a medida

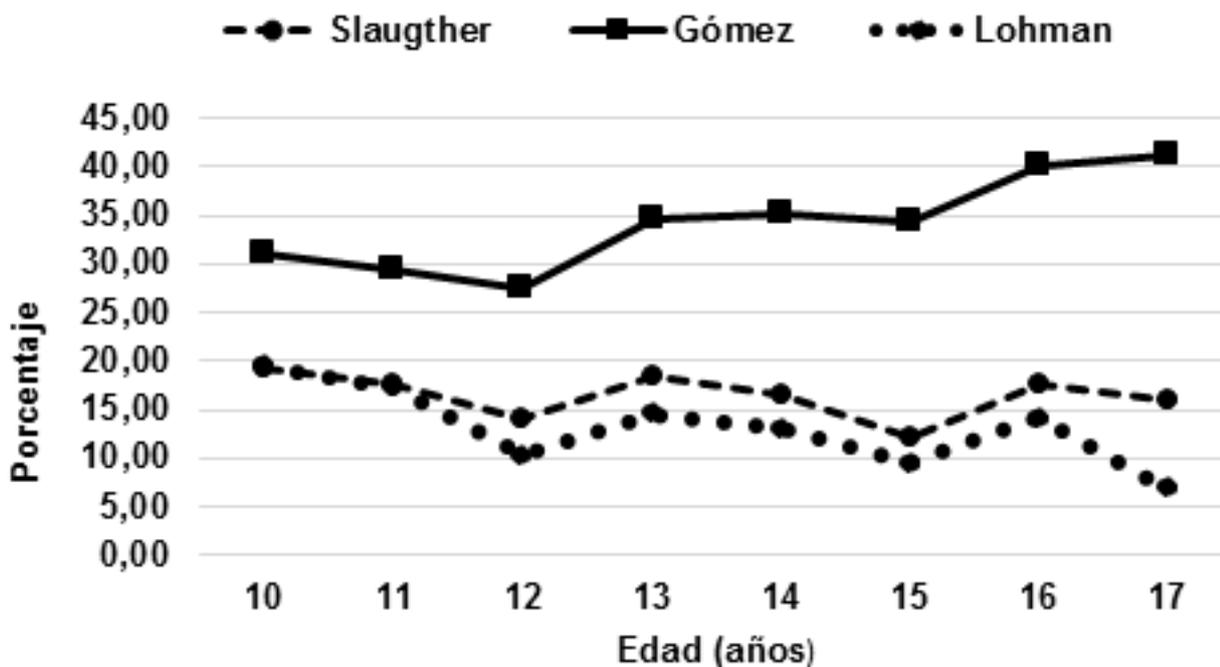


Gráfico 1. Curvas de Porcentaje de Grasa Corporal, según tres procedimientos, en niños y adolescentes.

que se avanza en edad, con los métodos de Slaughter et al y Lohman et al, pero fueron superiores y se incrementó con la edad, con el método sugerido por Gómez-campos et al (2018). (Figura 1).

## DISCUSIÓN

Se observa que al comparar estos resultados con los obtenidos por Díaz y Espinoza-Navarro<sup>(18)</sup>, para el grupo de 10 a 14 años, el promedio de edad, peso e IMC es menor en cada una de dichas edades, en este estudio, tanto para el sexo masculino, como para el sexo femenino. Así mismo, para el sexo femenino, se tiene que los promedios de talla, peso e IMC, también son menores a los promedios obtenidos por estos investigadores.

Por otra parte, se tiene que los valores del IMC, permiten determinar que hay un 8,88 % de sobrepeso y 4,14 % de obesidad, según criterio del CDC<sup>(14)</sup> y 5,26 % de sobrepeso, según criterio de la OMS<sup>(19)</sup>, valores mayores a los reportados por Ortega-Bonilla y Chito-Trujillo<sup>(20)</sup>, los cuales son 3,3 % y 0,3 %, respectivamente.

El IMC, correlaciona altamente con la circunferencia de cintura ( $r=0,90$ ) y con la circunferencia de cadera ( $r=0,86$ ), lo que coincide con los resultados obtenidos por Barreira et al (2014)<sup>(21)</sup>, y es mucho mayor a la correlación obtenida por Romero-Verlarde et al, en un estudio realizado entre 2009 y

2012, en niños obesos, en el Hospital Civil de Guadalajara, México, la cual es de 0,79<sup>(22)</sup>.

La circunferencia de cintura resultó ser de  $65,92 \pm 7,89$  cm, la cual es menor al promedio obtenido por Mederico et al<sup>(13)</sup>, pero coincide en que el promedio en los varones es mayor al promedio en las hembras. Por otra parte, el promedio es mayor al obtenido por Rodríguez-Bautista et al (2015), el cual es de  $63,0 \pm 7,6$  cm<sup>(23)</sup>. Al considerar los valores del percentil 85 y 95, se obtuvo que 10,2 % tiene Riesgo de Sobrepeso, y 5,26 % tiene Obesidad, valores menores a los obtenidos en un estudio realizado por Bauce (2017)<sup>(24)</sup>, donde refiere 12,19 % de Riesgo de Sobrepeso y 8,68 % de Obesidad. Por otra parte, los promedios de la CC por sexo, son mucho menores a los referidos por el CDC para la población estadounidense, ya que los valores son  $73,67 \pm 0,76$  cm y  $73,72 \pm 0,72$  cm, para masculino y femenino, respectivamente<sup>(14)</sup>. Resultados que sugieren que la incidencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes, representa un riesgo para la salud, y por consiguiente, puede verse afectada la salud en la edad adulta.

Otro estudio realizado por Cossio-Bolaños et al (2017)<sup>(25)</sup>, en niños y adolescentes de 5 a 18 años, en Maule, Chile, revela que el promedio de circunferencia de cintura es  $72,9 \pm 12$  cm en hombres y  $69,3 \pm 11$  cm en mujeres, los cuales son superiores

a los obtenidos en este estudio. Se puede afirmar que este indicador, CC, tiene un comportamiento parecido al referido por otros estudios, en poblaciones similares, lo que evidencia que los promedios de CC, son mayores a los valores de referencia, y por tanto ubican al grupo estudiado en riesgo.

La circunferencia de cadera resultó ser de  $88,21 \pm 9,28$  cm para el grupo total, y un promedio de  $80,00 \pm 9,67$  cm y  $81,61 \pm 8,83$ , para varones y hembras, respectivamente, valores menores a los obtenidos por Rodríguez-Bautista et al (2015), quienes refieren para varones un promedio de  $85,1 \pm 8,5$  cm y para hembras un promedio de  $88,6 \pm 8,4$  cm<sup>(24)</sup>.

Con relación a los pliegues, los resultados indican que para el sexo masculino, los promedios del Bíceps son mayores a los 10 y 11 años, y menores a los 12, 13 y 14 años; y para el sexo femenino, los promedios son mayores a los 10 y 13 años, y menores a los 11, 12 y 14 años; en cuanto a los promedios del Tríceps, los promedios son mayores a los 10 y 13 años, en los dos sexos; y el Subescapular, y Suprailíaco, los promedios mayores ocurren a los 13 años, en los dos sexos. Por otra parte, se tiene que los promedios de Bíceps y Tríceps coinciden en ser mayores a los 10 años, con los obtenidos por Espinoza-Navarro, pero difieren los promedios de Subescapular y Suprailíaco, cuyos valores mayores ocurren a los 13 años, mientras que son mayores a los 12 años, los obtenidos por Díaz y Espinoza-Navarro<sup>(17)</sup>.

La suma de los cuatro pliegues es  $40,27 \pm 16,87$ , y mayor en el sexo femenino ( $44,69 \pm 12,76$  vs.  $35,85 \pm 17,72$  mm); además, son estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). Estos valores promedios, son considerablemente mayores a los obtenidos por Freedman et al (2013), quienes obtuvieron para una población de 5 a 18 años de edad, valores promedios de  $20,0 \pm 18$  mm y  $28,0 \pm 23$  mm, para niños y niñas, respectivamente<sup>(25)</sup>.

De igual forma, se obtuvo que la densidad Corporal es similar en los dos sexos; el porcentaje de grasa es estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ). Se observó que hay diferencias estadísticamente significativas entre la suma de los pliegues masculino y la suma de los pliegues femeninos ( $44,69$  mm y  $35,85$  mm, respectivamente,  $p < 0,001$ ), resultado que coincide con los obtenidos por Díaz y Espinoza-Navarro (2012)<sup>(17)</sup>. Resultado que eviden-

cia el dimorfismo sexual, propio de poblaciones similares a esta que se ha estudiado.

En contraste con los resultados obtenidos por Gómez-Campos et al<sup>(26)</sup> quienes obtuvieron resultados que indican que los niños tenían media, en todas las medidas, significativamente mayor que las niñas, en este estudio se obtuvo que los varones tienen promedios menores para peso, talla, pliegues, circunferencia de cadera y % de grasa corporal; mayor en CC y hay coincidencia en cuanto al promedio del IMC, que resultó similar para los dos sexos.

Tanto la circunferencia de cintura, como la circunferencia de cadera, aumentan progresivamente, con la edad, en los dos sexos; y el porcentaje de grasa corporal, obtenido por dos procedimientos, Slaughter et al (1988) y (Lohman et al, 1984), se correlacionan altamente, para los dos sexos ( $r = 0,81$  y  $r = 0,90$ , para masculino y femenino, respectivamente). Además, para el grupo total, estas dos ecuaciones producen valores del porcentaje de grasa corporal, que están altamente correlacionados ( $r=0,94$ ), resultado que puede sugerir el uso de cualquiera de los dos métodos para calcular el porcentaje de grasa en niños y adolescentes.

Con relación al porcentaje de grasa, se comparan los tres métodos utilizados y se observa que para el sugerido por Gómez-Campos, el promedio es mucho mayor ( $33,30 \pm 6,51$ ) al obtenido por los otros dos métodos, el de Lohman et al, da un promedio de  $16,65 \pm 7,17$  y el de Boileau, Lohman y Slaughter da un promedio de  $19,54 \pm 6,56$ ; es decir, que estos dos últimos métodos dan resultados similares. Estas diferencias pueden ser debidas a que los dos últimos métodos utilizan la suma de cuatro pliegues, y el método sugerido por Gómez-Campos utiliza la circunferencia del brazo y la circunferencia de cintura, está última refleja más la grasa abdominal, valor que incide en el resultado, al aplicar esta fórmula (**figura 1**).

Particularmente, la fórmula de Slaughter et al (1988), se discriminó por sexo, y se compara con los resultados obtenidos por Freedman et al (2013) (27), quienes refieren valores del porcentaje de grasa corporal de  $18,1 \pm 15$  y  $24,5 \pm 15$ , para niños y niñas, los cuales en el caso de los niños son menores, y en el caso de las niñas, son mayores a los obtenidos en este estudio, ya que estos

son de  $21,05 \pm 6,78$  y  $21,30 \pm 4,94$ , respectivamente para niños y niñas.

### CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio para evaluar el porcentaje de grasa corporal, utilizando la ecuación de Slaughter et al, diseñada para cuando se estudian grupos de niños y adolescentes de 8 a 18 años<sup>(5)</sup>, corrobora que es útil su aplicación, cuando se trata de evaluar poblaciones con características como la que se tiene en este estudio.

Los tres procedimientos utilizados para calcular el porcentaje de grasa corporal, difieren en cuanto a las medidas incluidas en cada uno de ellos, lo que conlleva a producir resultados diferentes, los cuales al compararlos por grupos de edad, los promedios son estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ); y el promedio es mucho mayor, en cada grupo, con la fórmula sugerida por Gómez-Campos et al, lo que significa que sobreestima el porcentaje de grasa corporal, en niños y adolescentes.

Esa diferencia en los resultados, se hace más evidente, cuando se discriminan los promedios de cada método o fórmula, por ciudad, y se aprecia que para Caracas, los tres procedimientos (Lohman et al, Slaughter et al y Gómez-Campos et al, dan resultados de  $16,65 \pm 7,17$ ;  $19,54 \pm 6,56$  y  $33,30 \pm 6,51$ , respectivamente; así mismo para Mérida  $36,16 \pm 6,18$ ,  $16,08 \pm 7,27$  y  $19,84 \pm 7,01$ , como para Valencia  $27,97 \pm 4,72$ ,  $15,12 \pm 6,66$  y  $17,94 \pm 5,25$ . Además, se observa que no son consistentes, ya que los promedios son estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

Adicionalmente, se tiene para las tres ecuaciones, que el  $R^2$ , es 0,99; 0,94 y 0,95; y el error de estimación es 0,1060; 0,9540 y 1,4295, para Lohman et al, Slaughter et al y Gómez-Campos et al, respectivamente, lo que pone de manifiesto la similitud en los tres métodos, en cuanto a confiabilidad.

### AGRADECIMIENTOS

Al equipo de investigadores de la Unidad de Bioantropología, actividad física y salud, coordinado por la Dra. Betty Méndez, del Instituto de Investigaciones Económicas y Sociales "Dr. Rodolfo Quintero", Facultad de Ciencias Económicas y Sociales de la Universidad Central de Venezuela, quienes permitieron el uso de los datos del Pro-

yecto Condición nutricional y biodiversidad de las poblaciones humanas, finalizado en el año 2008, el cual fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) de la Universidad Central de Venezuela y la Universidad Complutense de Madrid, e identificado con el código N° CGL 2005-03752.

### REFERENCIAS

- 1 WHO. Sobrepeso y obesidad infantiles. La obesidad entre los niños y los adolescentes se ha multiplicado por 10 en los cuatro últimos decenios. Centro de prensa. Octubre 2017 (Internet) Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/detail/11-10-2017-tenfold-increase-in-childhood-and-adolescent-obesity-in-four-decades-new-study-by-imperial-college-london-and-who> (Consultado: 27 de junio 2018).
2. CDC. 24/7. Peso saludable: ¡No es una dieta, es un estilo de vida! Acerca del índice de masa corporal para niños y adolescentes. Esta página fue revisada el: 15 de mayo de 2015. [Internet] Disponible en: [https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/bmi/childrens\\_bmi/acerca\\_indice\\_masa\\_corporal\\_ninos\\_adolescentes.html](https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/bmi/childrens_bmi/acerca_indice_masa_corporal_ninos_adolescentes.html) (Consultado 03 de febrero 2018).
3. WHO. Reference 2007. Growth reference data for 5-19 years. (Internet) Disponible en: <http://www.who.int/growthref/en/>. (Consultado: 30 de enero 2018).
4. De Onis M (2015). Valores de Referencia de la Organización Mundial de la Salud. (Internet) Disponible en: M.L. Frelut (Ed.), El ebook ECOG'S sobre niños y adolescentes obesos. Extraído de <http://ebook.ecog-obesity.eu/es/tablas-crecimiento-composicion-corporal/valores-de-referencia-de-la-organizacion-mundial-de-la-salud/> (Consultado: 30 de enero 2018).
5. Ortiz Hernández L. Evaluación nutricional de adolescentes. Composición corporal. Rev Med IMSS 2002; 40 (3): 223-232. (Internet) Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2002/im023g.pdf>. (Consultado: 30 de enero 2018).
6. Curilem-Gatica C., Rodríguez-Rodríguez F., Almagià-Flores A., Yuing-Farías T., Berral-de-la-Rosa F. J. Equações para a avaliação da composição corporal em crianças e adolescentes. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 32(7):e00195314, jul, 2016. (Internet). Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v32n7/1678-4464-csp-32-07-e00195314.pdf>. (Consultado: 30 de enero 2018).
7. Reilly, JJ, Wilson J and Durnin JV. Determination of body composition from skinfold thickness: a validation study. Arch Dis Child. 1995 Oct; 73(4): 305-310. (Internet). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

- pmc/articles/PMC1511327/ (Consultado: 01 de febrero 2018).
8. Bauce G. Comparación entre referencias del IMC, para obesidad y sobrepeso, en niños de tres ciudades de Venezuela. INHRR [Internet]. 2011 Jun 42(1):07-15. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-04772011000100002&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772011000100002&lng=es). (Consultado 01 de febrero 2018).
  9. Lopategui Corsino E. Experimento de Laboratorio H-18. Determinación de la composición corporal: Método de Plicometría o Pliegues subcutáneos (2008). (Internet) Disponible en: [http://www.saludmed.com/Lab-Fisio/PDF/LAB\\_H18-Porciento\\_Grasa.pdf](http://www.saludmed.com/Lab-Fisio/PDF/LAB_H18-Porciento_Grasa.pdf). (Consultado: 30 de enero 2018).
  10. Sarría A, García-Llop LA, Moreno LA, Fleta J, Morellón MP, Bueno M. Skinfold thickness measurements are better predictors of body fat percentage than body mass index in male Spanish children and adolescents. (Internet) Eur J Clin Nutr 1998; 52:573-576. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9725657>. (Consultado: 06 de febrero 2018).
  11. Madorrán MD. Antropometría Aplicada a la Nutrición. U. D. Antropología Física. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid. Sep-Oct 2008. (Internet) Disponible en: <http://www.nutricion.org/publicaciones/pdf/antropometria/ECUACIONES%20COMPOSICIÓN%20CORPORAL.pdf>. (Consultado 31 de enero 2018).
  12. Piazza N. La circunferencia de cintura en los niños y adolescentes. Arch. Argent. Pediatr. [Internet]. 2005 Feb; 103(1): 5-6. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752005000100003&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752005000100003&lng=es). (Consultado 15 de febrero 2018).
  13. Mederico M., Paoli M., Zerpa Y., Briceño Y., Gómez-Pérez R., Martínez J. L. et al. Grupo de trabajo CREDEFAR. Valores de referencia de la circunferencia de la cintura e índice de la cintura/cadera en escolares y adolescentes de Mérida, Venezuela: comparación con referencias internacionales. Endocrinol Nutr. 2013;60(5):235-242 (internet) Disponible en: <https://es.scribd.com/document/313846922/Valores-de-Referencia-de-La-Circunferencia-de-La-Cintura-e-Indice>. (Consultado: 06 de febrero 2018).
  14. CDC. Anthropometric Reference Data for Children and Adults: United States, 2011-2014. Vital and Health Statistics, Series 3, Number 39. August 2016. Center for Disease Control and Prevention. (Internet) Disponible en: [https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_03/sr03\\_039.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_03/sr03_039.pdf). (Consultado: 23 de febrero 2018).
  15. Carbajal Azcona, A. Manual de Nutrición y Dietética. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid 2013 (Internet) Disponible en: <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal/>. (Consultado: 01 de marzo 2018).
  16. Gómez Campos, R., De Marco A.; de Arruda M., Martínez Salazar C., Salazar, C. M., Valgas C., Fuentes J. D. y Cossio-Bolaños M. A. Predicción de ecuaciones para el porcentaje de grasa a partir de circunferencias corporales en niños pre-púberes. Nutr Hosp. 2013;28(3):772-778. (Internet) Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v28n3/32\\_original28.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v28n3/32_original28.pdf). (Consultado: 07 de febrero 2018).
  17. Rocha Faria F., Rodrigues Faria E., Stofeles Cecon R, Adão Barbosa Júnior D., Castro Franceschini S., Gouveia Peluzio M. et al. Body Fat Equations and Electrical Bioimpedance Values in Prediction of Cardiovascular Risk Factors in Eutrophic and Overweight Adolescents. Int J Endocrinol. 2013; 2013: 501638. (Internet) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3670509/>. (Consultado: 14 de febrero 2018).
  18. P. Díaz J, Espinoza-Navarro O. Determinación del Porcentaje de Masa Grasa, según Mediciones de Perímetros Corporales, Peso y Talla: Un Estudio de Validación. Int. J. Morphol. [Internet]. 2012 Dic 30( 4 ): 1604-1610. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95022012000400054&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022012000400054&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000400054>. (Consultado 01 de febrero 2018).
  19. OMS. Plan de acción para la prevención de la obesidad en la niñez y la adolescencia. 53o Consejo Directivo de la OPS y 66a Sesión del Comité Regional de la OMS. Octubre 2014. [Internet]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=28899&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=28899&lang=es). (Consultado: 26 de junio 2017).
  20. Ortega-Bonilla RA y Chito-Trujillo, DM. Prevalence of overweight and obesity in schoolchildren of a rural Colombian. Res ESp Nutr Hum Diet. 2015 19(4): 212-220. (Internet) Disponible en: <http://www.renhyd.org/index.php/renhyd/article/view/176/141>. Consultado: 08 de febrero 2018).
  21. Barreira T. V.; Broyles S. T.; Gupta A. K. and Katzmarzyk P. T.. Relationship of Anthropometric Indices to Abdominal and Total Body Fat in Youth: Sex and Race Differences. Obesity (Silver Spring). 2014 May; 22(5): 1345-1350. (Internet) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008658/>. (Consultado: 08 de febrero 2018).
  22. Romero-Velarde E., Vásquez-Garibay E.M., Álvarez-Román Y. A., Fonseca-Reyes S., Casillas Toral E., Troyo Sanromán R.. Circunferencia de cintura y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con obesidad. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [Revista en la Internet]. 2013 Oct 70(5): 358-363.

Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462013000500004&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000500004&lng=es). (Consultado 12 de febrero 2018).

23. Rodríguez-Bautista Y. P., Correa-Bautista J. E., González-Jiménez E., Schmidt-Río Valle J. y Ramírez-Vélez R. Valores del índice cintura/cadera en la población escolar de Bogotá, Colombia: Estudio FUPRECOL. *Nutr Hosp*. 2015;32(5):2054-2061 (Internet) Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/9633.pdf>. (Consultado 12 de febrero 2018).

24. Bauce G. Relación entre el IMC, Circunferencia de Cintura e Índice de Forma del Cuerpo (ABSI) en niños y adolescentes. *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel* 48(1-2), 2017. (Consultado: 19 de febrero 2018).

25. Cossio-Bolaños, M., de Arruda M., Sulla Torres M. J., Urra Albornoz C. y Gómez-Campos R. Desarrollo de ecuaciones y propuesta de valores referenciales para estimar la masa grasa de niños y adolescentes chilenos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):453-461. (Internet) Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v115n5/v115n5a09.pdf>. (Consultado: 03 de marzo 2018).

26. Gómez-Campos R., Urra-Albornoz C., Andruske C. L., Almonacid-Fierro A., Pacheco-Carrillo C., Cossio-Bolaños M. Equations to Predict Body Fat Percentage in Young Chilean Soccer Players. *Journal of Exercise Physiology online*, 20(4). August 2017. (internet) Disponible en: [https://www.asep.org/asep/asep/JEOnlineAUGUST2017\\_Campos.pdf](https://www.asep.org/asep/asep/JEOnlineAUGUST2017_Campos.pdf). (Consultado: 07 de febrero 2018).

27. Freedman D. S, Horlick M., & Berenson G. S. (2013). A comparison of the Slaughter skinfold-thickness equations and BMI in predicting body fatness and cardiovascular disease risk factor levels in children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(6), 1417-1424. <http://doi.org/10.3945/ajcn.113.065961>(Consultado: 07 de febrero 2018).

**Recibido: 02 de mayo de 2018**

**Aprobado: 02 de Julio de 2018**



# Tarjeta de adquisición de datos para el sistema integrado de estetoscopio digital y ECGAR del proyecto SEDAR

## Data acquisition card for integrated system of digital stethoscope and ECGAR of SEDAR Project

Nelson Dugarte Jerez<sup>3</sup>, Antonio Álvarez<sup>1</sup>, Edinson Dugarte<sup>3</sup>, Adolfo González<sup>1</sup>, Gabriel Álvarez<sup>1</sup>, Marcelo Gómez<sup>2</sup>, Jorge Cassia<sup>1</sup>

### RESUMEN

El artículo presenta el desarrollo de una tarjeta de adquisición de datos (TAD) para uso biomédico. Este diseño forma parte de un sistema que permite realizar un análisis comparativo entre los sonidos cardiopulmonares (SC) y el electrocardiograma de alta definición (ECGAR). La TAD reportada digitaliza simultáneamente tres señales adquiridas. Los dos primeros canales digitalizan las señales correspondientes a las derivaciones dI y dIII del ECGAR. El tercer canal digitaliza la señal captada del SC. El instrumento consta de dos partes, una etapa de hardware para adquirir la señal y un software para la manipulación de datos en la computadora. El hardware está compuesto por un microcontrolador de alto rendimiento, una interfaz de comunicación con la computadora vía USB y los circuitos de seguridad eléctrica inherentes a un equipo médico. El software permite la adquisición de las señales transmitidas desde el hardware, su visualización gráfica y el almacenamiento de la información en una base de datos. Las pruebas de funcionamiento demostraron errores inferiores al 0,1 % en las mediciones de amplitud y no se registró pérdida de información en la comunicación con la computadora.

**Palabras claves:** Adquisición simultánea de señales, Estetoscopio digital, Electrocardiografía de alta resolución, Contraste entre bioseñales acústicas y eléctricas.

### ABSTRACT

The paper reports the development of a data acquisition card (TAD) for biomedical use. This design is part of a system that allows a comparative analysis between cardiopulmonary sounds (SC) and the high-definition electrocardiogram (ECGAR). The reported TAD simultaneously digitizes three acquired signals. The channels 1 and 2 digitize the ECGAR signals corresponding to leads dI and dIII. The channel 3 digitizes to SC captured signal. The instrument consists of two parts, a hardware for acquire the signal and a software for data manipulation in the computer. The hardware consists of a high performance microcontroller, a USB communication interface with the computer and the electrical safety circuits inherent to medical equipment. The software allows the signals acquisition transmitted from the hardware, its graphic visualization and the information storage in a database. The performance tests showed errors less than 0.1 % in amplitude measurements and no loss of information in the communication with the computer.

**Key words:** Simultaneous signals acquisition, Digital stethoscope, High resolution electrocardiography, Contrast between acoustic and electrical biosignals.

1. Instituto Regional de Bioingeniería (IRB), Universidad Tecnológica Nacional (UTN). Mendoza, Argentina.

2. Grupo de Bioingeniería Regional la Rioja (GEMLAR) – UTN. Mendoza, Argentina.

3. Grupo de Ingeniería Biomédica (GIBULA), Universidad de Los Andes (ULA), Mérida, Venezuela.

Mail: ndj0227@gmail.com, antonioalvarezabril@yahoo.com.ar, edinson0909@gmail.com, gabo\_121\_7@hotmail.com, mgomez\_ar@hotmail.com, jorge.cassia@ypf.com.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del sistema cardiorrespiratorio son una de las principales causas de muerte en el mundo<sup>(1)</sup>. El uso del cigarrillo, el licor, las drogas, la desnutrición infantil, la cultura alimentaria basada en alto consumo de grasas saturadas, la marginalidad social y la carencia de políticas activas relacionadas con la prevención, agravan el cuadro de salud asociado con este tipo de enfermedades<sup>(2)</sup>.

El diagnóstico de este tipo de afecciones se realiza empleando diversas técnicas de análisis, tales como la electrocardiografía, la auscultación de los sonidos cardiopulmonares, los estudios por Ultrasonido, Rayos X, etc. Destacando la electrocardiografía y la auscultación como los métodos más utilizados, debido a que son económicos, eficientes y no invasivos<sup>(3)</sup>.

La electrocardiografía o ECG, originalmente desarrollada por Willem Einthoven, consiste en medir las señales eléctricas que se originan como consecuencia de la contracción del corazón<sup>(4)</sup>. El ECG convencional, es adquirido para visualizar señales con frecuencias por debajo de 120 Hz. Normalmente digitalizada a 500 muestras por segundo (mps) con 8 bits de resolución. La definición que se obtiene es suficiente para visualizar el funcionamiento del corazón, pero está comprobado que muchos detalles pueden pasar desapercibidos al análisis del experto<sup>(5)</sup>. Para una mayor definición se utiliza el electrocardiograma de alta resolución (ECGAR)<sup>(5,6)</sup>. El ECGAR se fundamenta en adquirir la señal cardiaca en un rango ampliado de ancho de banda y con mayor resolución que el ECG convencional.

La auscultación<sup>(3)</sup>, es un examen físico que realiza el médico especialista, para evaluar el trabajo mecánico de órganos específicos por medio de la captación de los sonidos que se generan con su funcionamiento. Para escuchar estos sonidos el especialista utiliza un aparato conocido como estetoscopio.

El estetoscopio es un instrumento médico inventado por René Laënnec en 1816, que permite captar los sonidos corporales<sup>(3, 7)</sup>. El instrumento se estructura en tres partes: un sensor que permite captar la señal acústica del cuerpo, un transduc-

tor que amplifica la señal captada y una etapa de salida en donde el médico escucha el sonido manipulado con una relativa ganancia en las características acústicas.

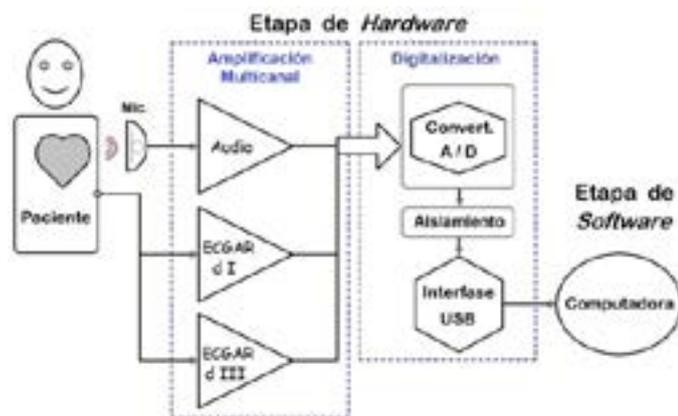
El estetoscopio original consiste de una membrana sujeta a un cono hueco que sirve como acoplamiento con el cuerpo del paciente, un tubo hueco que conduce el sonido y las terminaciones auriculares que permiten escuchar el sonido. Actualmente el sensor se hace más sofisticado con elementos altamente sensibles al sonido como micrófonos con cristal piezoeléctrico o por efecto capacitivo. En los instrumentos modernos la señal acústica se transforma en señales eléctricas y se digitaliza, con lo cual se facilita el tratamiento y manejo de la señal captada<sup>(6,8)</sup>. El tratamiento de la señal normalmente implica amplificación y filtrado no lineal<sup>(8)</sup>. Para escuchar el sonido se utilizan auriculares de alta calidad.

La detección de las patologías cardiopulmonares es objeto de investigación en todo el mundo. Se encuentra amplia documentación sobre el desarrollo de una gran variedad de electrocardiógrafos y estetoscopios digitales<sup>(3, 8, 9)</sup>. Algunas investigaciones están orientadas al desarrollo de instrumentos más sensibles o más eficientes, en otros casos se pretende un mejor filtrado de las señales que no son de interés médico<sup>(10, 11, 12, 13)</sup>. Entre otras cosas se realizan investigaciones sobre cómo aplicar análisis de señales en las adquisiciones de sonidos cardiopulmonares<sup>(6,14)</sup>, o en la electrocardiografía digital<sup>(15, 16, 17)</sup>. Pero es notable la poca información que se encuentra disponible sobre los parámetros que correlacionan la electrocardiografía con la acústica que se genera a partir del trabajo mecánico de los tejidos.

Recientemente, en los laboratorios del Instituto Regional de Bioingeniería (IRB) de la Facultad Regional Mendoza de la UTN en conjunto con la Facultad de la Rioja de la UTN y con apoyo del Grupo de Ingeniería Biomédica (GIBULA) de la Universidad de Los Andes, se trabaja en el desarrollo de un instrumento que integra la auscultación sónica digital con la electrocardiografía de alta resolución, bajo el nombre de proyecto SEDAR (Sonido y Electrocardiografía Digital de Alta Resolución). Este proyecto tiene el propósito de integrar el

análisis simultáneo del sonido cardiorrespiratorio con la electrocardiografía de alta resolución, en busca de patrones para la detección temprana de patologías cardiopulmonares.

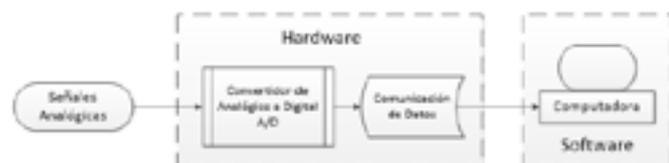
La **Fig. 1**, describe las partes que componen el proyecto SEDAR. Este instrumento permite la adquisición multicanal de los parámetros eléctricos y acústicos del paciente y registra las señales captadas en un software diseñado para funcionar en la computadora. Dada la envergadura del proyecto, en este artículo solo se reporta el desarrollo de una tarjeta de adquisición de datos o TAD, la cual se identifica en el diagrama como el módulo de digitalización.



**Fig. 1.** Diagrama general de las partes que compone el Instrumento SEDAR.

## METODOLOGÍA

Esta parte del instrumento se diseñó basado en la TAD desarrollada para el instrumento DIGICARDIAC<sup>(18)</sup> pero con los ajustes correspondientes para digitalizar las señales que se obtienen con el sistema SEDAR. La TAD consta de dos etapas, ver **Fig. 2**. Una etapa de hardware, con la cual se digitaliza las tres señales de entrada y una etapa de software instalada en el computador, que permite graficar y almacenar las señales adquiridas.



**Fig. 2.** Diagrama de funcionamiento de la TAD desarrollada.

El diagrama de la **Fig. 3**, muestra el circuito eléctrico de la TAD desarrollada. Las entradas rotuladas

como I y III digitalizan las señales correspondientes a las derivaciones dI y dIII del ECGAR. La entrada rotulada como Vx digitaliza la señal captada del SC.

El circuito integrado dsPIC30F3013, identificado como U1 en el esquema de la **Fig. 3**, es un microcontrolador de alto rendimiento con prestaciones para adquisición y procesamiento de señales<sup>(19)</sup>. Puede funcionar a frecuencias de reloj de hasta 120 MHz a partir de una referencia externa con un cristal de cuarzo de 4,00 MHz. Posee un módulo convertidor analógico a digital (CAD) con definición de 12 bit y velocidad de adquisición hasta 200 kilo muestras por segundo (mps).

## Secuencia de funcionamiento

El microcontrolador funciona siguiendo los pasos dictados en el listado de instrucciones del programa o Firmware, almacenado en su memoria permanente.

Este programa no depende del computador y se ejecuta automáticamente desde que el hardware se conecta al puerto USB. El diagrama de la **Fig. 4**, presenta la secuencia de la rutina principal.

Al iniciar el programa se llama a la subrutina del CAD, para obtener las primeras muestras de adquisición. Seguidamente se activa el módulo temporizador para establecer una base de tiempo de 25 $\mu$ s. Dado que el temporizador funciona en un lazo cíclico, se reinicia automáticamente cada vez que completa un periodo. El CAD se utiliza solo cuando se completa un periodo de tiempo, con lo cual se puede obtener un muestreo de 40 kmps.

La subrutina Comunicación\_TX permite la transmisión serial de los valores obtenidos con el muestreo anterior. Con cada ciclo de la base de tiempo se pueden transmitir los datos obtenidos mientras se realiza un nuevo proceso de conversión. Esto es posible porque la transmisión serial y el CAD funcionan como módulos independientes.

## Proceso de digitalización

El proceso de digitalización depende exclusivamente de la Subrutina CAD. El diagrama de la **Fig. 5**, señala la secuencia de operaciones que se realizan.

En primer lugar se verifica el valor de la variable "FM". Esta variable sirve como contador para la

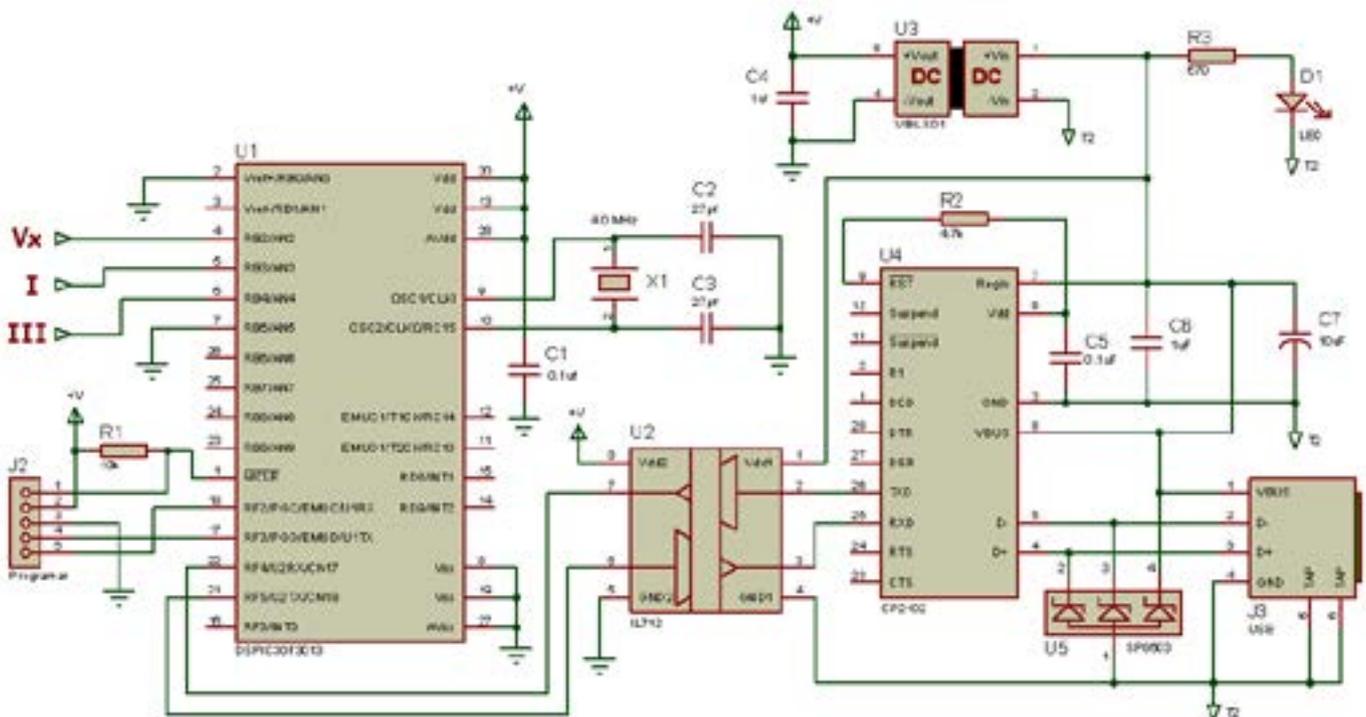


Fig. 3. TAD diseñada para digitalizar 3 señales de uso médico.

frecuencia de muestreo. Si FM es diferente de 0, solo se muestrea el canal del SC. Si FM = 0, se procede a cargar el valor 65535 (FFFF en Hex) en la variable "TX1". Esta variable funciona como sincronismo en la transmisión de datos. Dado que el número 65535 nunca se alcanza con los 12 bits del CAD, la transmisión de TX1 indica al software instalado en el computador que seguidamente se envían los datos dI y dIII del ECGAR junto con el dato del SC.

Seguidamente se carga la variable FM con el número 19. Esto se realiza con el propósito de transmitir 20 muestras del sonido cardiovascular por cada muestreo del ECGAR. Lo cual permite que la frecuencia de muestreo del SC sea de 40 km/s y del ECGAR sea de 2 km/s. Estas frecuencias de muestreo se deben a que el ancho de banda del SC llaga hasta 20 kHz mientras que el rango de frecuencia de utilidad médica en el ECGAR solo llega hasta 300 Hz.

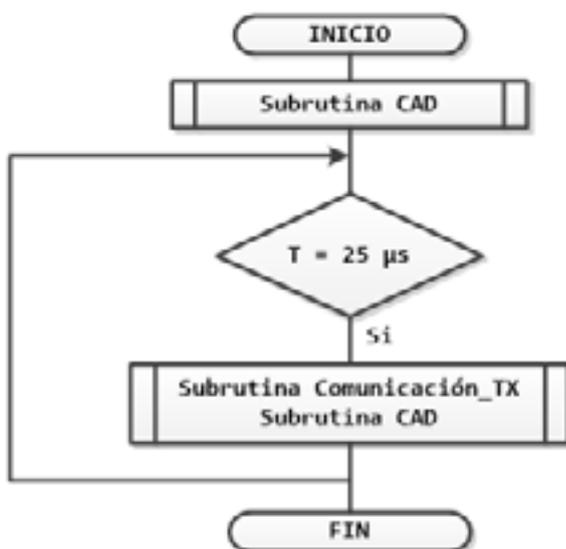


Fig. 4. Secuencia de la rutina principal.

La resolución expresa el valor mínimo de amplitud que se puede captar en la adquisición. La resolución se obtiene por la relación de amplitud de la señal de entrada entre la definición del CAD, **ecuación 1**.

$$\text{Resolución} = \frac{\text{Amplitud de la señal}}{\text{Definición del CAD}} \quad (1)$$

La TAD se diseñó para digitalizar señales de entrada que sean continuas en el tiempo, con rango de amplitud que puede oscilar entre 0 y 5 V, y dado que el CAD digitaliza la señal a 12 bits, se tiene una definición de 4096 (convertido a decimal: [12 bits] b = [4096]d). De tal manera, el valor de la resolución se presenta en la solución expresada en la **ecuación 2**.

$$\text{Resolución} = 5/4096 = 1,22\text{mV} \quad (2)$$

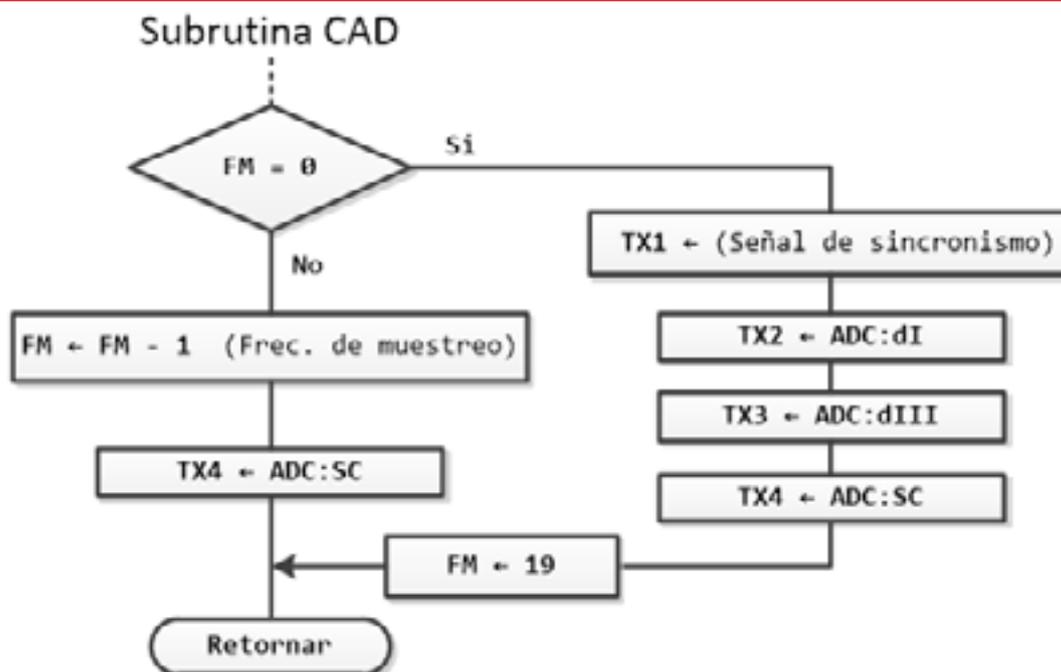


Fig. 5. Secuencia de operaciones que realiza la subrutina CAD.

Cabe destacar que la señal captada del paciente es amplificada 1000 veces en la etapa anterior a la TAD, por consiguiente la resolución real es de 1,22 micro-Volts ( $\mu\text{V}$ ). Este nivel de resolución permite realizar análisis de señales para detectar componentes de valores muy pequeños.

### Seguridad eléctrica

Los equipos médicos deben ofrecer a pacientes, usuarios y otras personas, un elevado nivel de protección y confiabilidad<sup>(20,21)</sup>. El circuito integrado IL712, identificado como U2 en el esquema de la Fig. 3, es un dispositivo de aislamiento de señales digitales de doble canal, certificado por la empresa que los fabrica hasta 30 kilo volts (kV). Este circuito permite la comunicación de datos entre el microcontrolador y el drivers de USB sin riesgo de corrientes de fuga por esta vía.

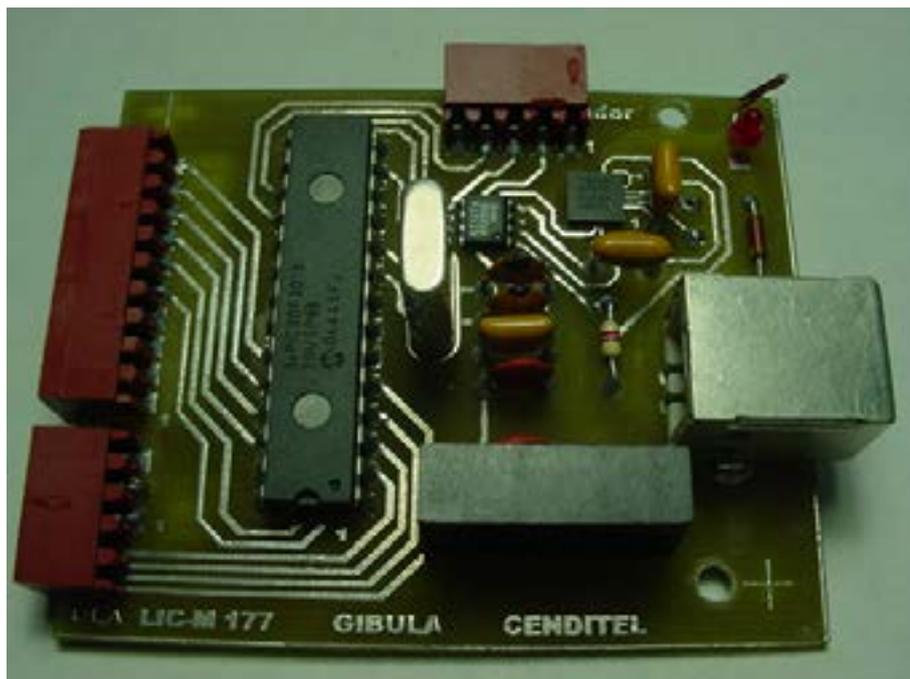
Todos los circuitos del hardware se alimentan de la fuente USB, para esto se utilizó el dispositivo VIBLSD1. Este componente, identificado en el esquema de la Fig. 3 como U3, es un circuito integrado que funciona como una fuente con aislamiento Galvánico de alta seguridad. Este circuito elimina todo contacto físico con las líneas de +5V y GND del cable de USB, con lo cual se elimina la posibilidad de corrientes de retorno por la línea de tierra o la posibilidad de choque eléctrico ante pulsos de tensiones elevadas por la línea de fuente.

adicionalmente se utilizó el dispositivo SP0503, identificado en el esquema de la Fig. 3 como U5. Este componente es un supresor de potenciales transientes y picos de alto voltaje, que pudieran ser causados por descargas electrostáticas o fallas en los circuitos de la computadora donde se conecta las líneas de USB. Este circuito funciona como primera barrera de protección, que asegura la compatibilidad electromagnética de la TAD y previene cualquier posible daño causado por diferencias de potencial externo<sup>(22)</sup>.

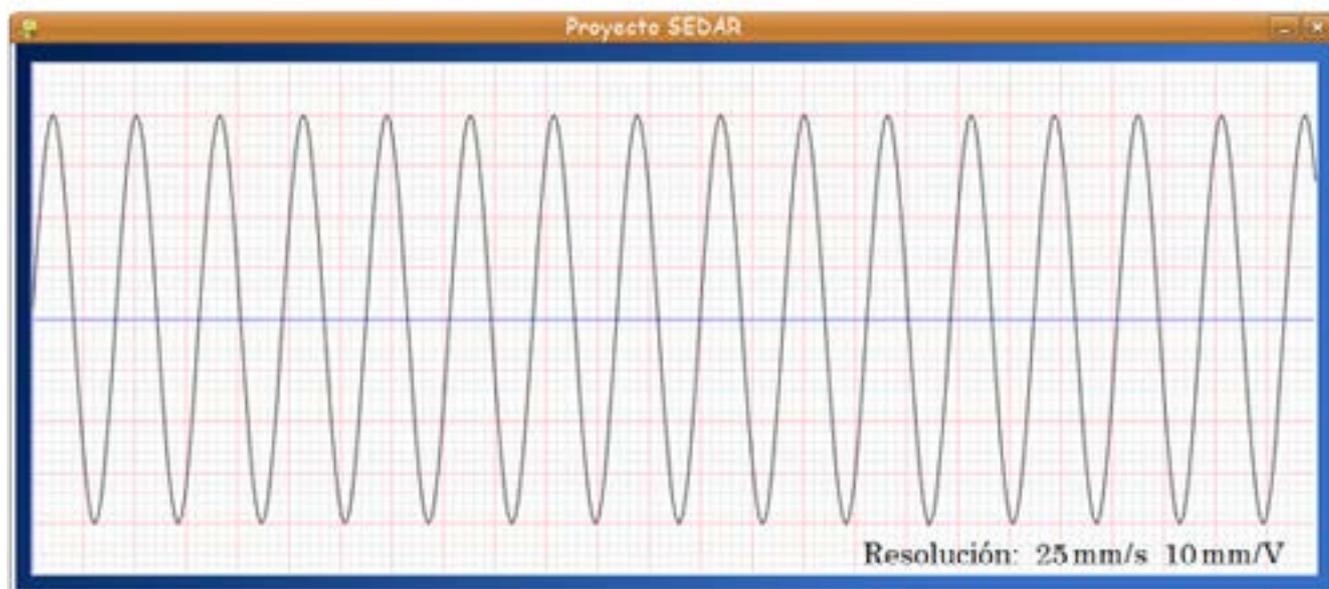
### RESULTADOS

Los circuitos desarrollados conforman una tarjeta de adquisición de datos especializada, para ser utilizada tanto en electrocardiografía como en fonaudiología digital. Las pruebas de certificación comprobaron que este instrumento cumple las normas de funcionamiento y seguridad eléctrica aplicada a equipos médicos<sup>(20, 21,22)</sup>. La Fig. 6 presenta la TAD desarrollada.

La evaluación del producto fue certificada en el Instituto Regional de Bioingeniería (IRB) de la Universidad Tecnológica Nacional (UTN). Las pruebas se realizaron analizando 100 registros adquiridos de un generador de funciones marca Hewlett Packard, modelo HP33120A, certificado como instrumento patrón. El método implementado fue idéntico al realizado para certificación de los productos del instrumento DIGICARDIAC<sup>(18,23)</sup>. La Fig. 7 muestra la gráfica



**Fig. 6. TAD multicanal desarrollada para instrumentación médica.**



**Fig. 7. Gráfica de un registro adquirido a 3Hz y 4Vpp.**

de uno de los registros adquiridos.

En las pruebas de comunicación con la computadora se compararon la cantidad de datos adquiridos con el número de datos transmitidos desde el hardware. En los resultados no se detectaron errores por pérdida de información.

El error en la medición de amplitud se calculó promediando los valores obtenidos en las adquisiciones y comparándolo con el valor referencial ofrecido por el equipo patrón. Los resultados mostraron un error porcentual promedio de 0,0951% con una desviación estándar de 0,0073.

Las mediciones de seguridad eléctrica mostraron corrientes de fuga inferiores a  $5 \mu\text{A}$ , cuando el máximo permitido según la norma es de  $500 \mu\text{A}$ . Las mediciones de aislamiento presentaron un valor de resistencia infinita entre las líneas eléctricas que conectan a la fuente del computador y cualquiera de los cables del paciente que se conectan con el instrumento.

## CONCLUSIONES

La medición de los patrones contenidos en las señales captadas de los latidos cardíacos representa una forma específica de evaluar el funcionamiento del corazón. Así mismo el análisis en detalle de

la señal acústica cardiorrespiratoria representa la valoración del trabajo cardíaco y pulmonar. Pero un análisis de las características ECGAR en conjunto con el SC, pueden representar una forma más detallada y completa para detectar patrones indicativos de enfermedades cardiorrespiratorias, en especial en su fase inicial.

El desarrollo de la TAD especializada en señales con múltiples parámetros de interés médico, hace posible que desarrollos como el proyecto SEDAR se puedan realizar. Pero también representa un producto que se puede implementar con otros instrumentos, como tensiómetros, termómetros, etc.

Todas las mediciones certifican que la TAD cumple con la normativa establecida de funcionamiento y seguridad eléctrica con amplio margen de confiabilidad.

### AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Instituto Regional de Bioingeniería (IRB) – Regional Mendoza y al Grupo de Investigación Regional La Rioja (GEMLAR), de la Universidad Tecnológica Nacional (UTN) en Argentina, por su colaboración en el desarrollo y certificación del producto. También se agradece al Grupo de Ingeniería Biomédica (GIBULA) de la Universidad de Los Andes en Venezuela, por el apoyo tecnológico prestado. De la misma forma, se hace extensivo el agradecimiento a todas las instituciones que han permitido que este proyecto sea factible.

### REFERENCIAS

1. Pan American Health Organization (PAHO). (2010). "Principales causas de muerte". Disponible en: <http://www.paho.org/data/index.php/es/mnu-mortalidad/principales-causas-de-muerte.html>. (Consultado en fecha: Julio 2017).
2. Universidad Nacional de Educación a Distancia de España. (2000). "Enfermedades cardiovasculares, prevención y tratamiento a través de la alimentación". Disponible en: <http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/guia/cardiovascular/index.htm>. (Consultado en fecha: Mayo 2017).
3. Guadalajara J. La auscultación del corazón, un arte en vías de extinción. *Gaceta Médica de Mexico*. 2015; 151: 260-5.
4. Ganong W. Fisiología Médica. Manual Moderno. 17 ed. México, DF: McGraw-Hill; 1999.

5. Jugo D, Medina R, Schlegel T, Arenare B. Aplicación de nuevas técnicas de electrocardiografía de alta resolución en pacientes chagásicos. Bogotá, II Congreso Colombiano de Ingeniería Biomédica. 2005. Artículo No. 93.
6. Clifford G, Azuaje F, McSharry P. *Advanced Methods and Tools for ECG Data Analysis*. Artech house inc. Londres; 2006.
7. Tucci A. *Instrumentación biomédica*. Venezuela: Universidad de los Andes; 2005.
8. Webster J. *Medical Instrumentation Application and design*. USA: Houghton Mifflin Company; 1978.
9. Bahill T. *Bioengineering Biomedical, Medical and Clinical Engineering*. New Jersey: Prentice-Hall; 1981.
10. Carrasco CF. *Diseño y construcción de un estetoscopio electrónico de bajo costo con filtrado de frecuencias para la detección de afecciones pulmonares y cardíacas*. (Tesis) México DF: Universidad Nacional Autónoma de México; 2014.
11. Meneses A. *Diseño y construcción de un estetoscopio basado en un PC*. Colombia: Universidad Manuela Beltrán; 2005.
12. Santafé Y, Gamboa W, Gamboa Y, Velazco O. (2012). *Diseño y construcción de un estetoscopio digital inalámbrico*. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/290100169\\_Diseño\\_y\\_construcción\\_de\\_un\\_estetoscopio\\_digital\\_inalámbrico](https://www.researchgate.net/publication/290100169_Diseño_y_construcción_de_un_estetoscopio_digital_inalámbrico). (Consultado en fecha: Abril de 2014).
13. Paz-Viera J. (2012). *Estetoscopio digital con PSoC*. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/236159729\\_ESTETOSCOPIO\\_DIGITAL\\_CON\\_PSoC](https://www.researchgate.net/publication/236159729_ESTETOSCOPIO_DIGITAL_CON_PSoC). (Consultado en fecha: Junio de 2014).
14. Morris A. *Measurement and Instrumentation Principles*. 3 ed. Great Britain: Butterworth-Heinemann; 2001.
15. Dugarte N, Alvarez A, Dugarte E, Alvarez G. Técnicas de Procesamiento de la Señal ECGAR Aplicadas en el Prototipo DIGICARDIAC. *Rev. Inst. Nac. Hig. "Rafael Rangel"*. 2015; 47(2). Disponible en: [www.scielo.org.ve](http://www.scielo.org.ve), Repositorio Saber UCV.
16. Schlegel T, Kulecz W, DePalma J, Feiveson A, Wilson J, Rahman M, Bungo M. Real-Time 12-Lead High-Frequency QRS Electrocardiography for Enhanced Detection of Myocardial Ischemia and Coronary Artery Disease. *USA. Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 339 – 350.
17. Lanjewar P, Pathak V, Lokhandwala Y. Issues in QT interval measurement. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2004; 4 (1): 156-161.

18. Dugarte N, Medina R, Rojas R, Dugarte E. Desarrollo del Prototipo de un Sistema de Adquisición de Datos para la Digitalización de la Señal Electrocardiográfica de Alta Resolución. Rev. Inst. Nac. Hig. "Rafael Rangel". 2012; 43 (2): 28-38.

19. Microchip Technology Inc. Getting Started with dsPIC30F Digital Signal Controllers User's Guide. USA: Microchip Technology Inc.; 2005.

20. Norma Internacional ISO. Sistemas de gestión de la calidad – Requisitos de seguridad en equipos médicos. Impreso en la Secretaría Central de ISO en Ginebra, Suiza, Número de referencia ISO 13485:2005, Acápites 3.7.

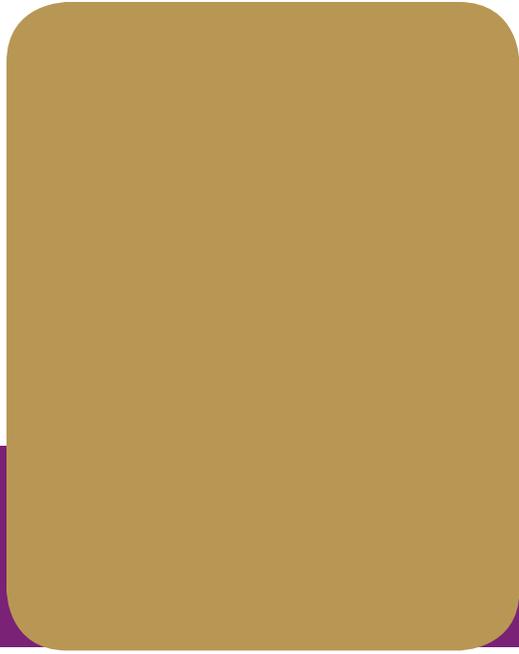
21. Instituto Argentino de Normalización y Certificación. (2009). Normas IRAM 4220-2-27 e IRAM 4220-2-25. Disponible en: [www.iram.com.ar](http://www.iram.com.ar). (Consultado en fecha: Noviembre 2009).

22. ST Microelectronics. IEC 61000-4-2 standard testing. USA: STMicroelectronics group of companies; 2011.

23. Dugarte N, Medina R, Rojas R, Álvarez A. Certificación del Sistema ECGAR para su Aplicación en Centros de Salud. Venezuela: 4to Congreso Iberoamericano de Estudiantes de Ingeniería Eléctrica "IV CIBELEC". 2010; Art. IB-01.

**Recibido: 26 de septiembre de 2017**

**Aprobado: 21 de noviembre de 2017**



## Revisiones



# Operacionalización de variables

## Operationalization of Variables

Gerardo J. Bauce<sup>1</sup>; Miguel A. Córdova<sup>2</sup>; Ana V. Avila<sup>3</sup>

### RESUMEN

Este artículo es una revisión del tema Operacionalización de Variables, tema por demás importante, para quienes realizan investigación, o son tutores y/o asesores de estudiantes de pre o postgrado, de trabajos de ascenso o forman parte de un grupo de investigación. En dicho artículo se persigue como propósito no sólo presentar una revisión del tema, sino ofrecer un material de apoyo que sea de consulta obligatoria a la hora de decidir, además del objetivo de la investigación, el cual debe estar expresado con claridad, señalar la finalidad e importancia de operacionalizar las variables incluidas en un proyecto de investigación, así como la utilidad que éste tiene para facilitar, tanto la medición de las variables, como la construcción de los instrumentos necesarios para recabar los datos y llevar a cabo la medición de todas las variables involucradas. Se realizó una revisión de alguna bibliografía, relacionada con el tema, tanto en forma escrita como en forma electrónica, para tratar de ajustarla lo más posible a las necesidades del área de las ciencias de la salud, independiente de que se trate de un enfoque cuantitativo, como cualitativo, complementando con ejemplos relacionados con esta área.

**Palabras Clave:** Concepto. Dimensión. Indicador

### ABSTRACT

This article is a review of the Operationalization of Variables, theme by other important topic for those who conduct research, or are guardians and/or students of pre or postgraduate, ascent works consultants or are part of a research group. In that article pursues intended not only to present a review of the subject, but offer a supporting material that is of compulsory consultation in deciding, in addition to the objective of the research, which must be expressed clearly, point out the purpose and importance of Operationalizing the Variables included in a research project, as well as the utility it has to facilitate, both variables measurement, and the construction of the necessary instruments to collect data and carry out the measurement of all the variables involved. We conducted a review of any bibliography, related issue, both in written form as in electronically, to try to adjust it as much as possible to the needs of the area of the health sciences, independent concerned to focus on quantitative, as qualitatively, complemented by examples related to this area.

**Key words:** Concept. Dimension. Indicator

1 Profesor Titular. Cátedra de Estadística. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Nutrición y Dietética. Universidad Central de Venezuela.

2 Profesor de la Cátedra de Estadística. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Nutrición y Dietética. Universidad Central de Venezuela.

3Profesora de Nutrición Humana. Departamento de Ciencias de la Nutrición. Escuela de Nutrición y Dietética. Universidad Central de Venezuela.

Solicitar separatas a Gerardo Bauce. Teléfonos: 0212 6050601 / 0416 4154859 / 0212 3831585. Correo: gbauce@hotmail.com

**E**n el proceso de investigación, cuando se realiza el Planteamiento del Problema, quedan identificadas las variables; las cuales, para su mejor comprensión deben ser mejoradas en el marco teórico, punto en donde se definen conceptualmente, de acuerdo con las interrogantes del problema y los objetivos de la investigación. Por ejemplo, Canales<sup>(1)</sup> considera que "ese nivel de definición es abstracto y complejo; usualmente no permite la observación o medición...". Y es en ese punto donde se hace necesario el desglose o derivación de variables más concretas, que sean susceptibles de ser medidas u observadas, y de esta manera tener una medición real de los hechos o del fenómeno

que se estudia.

Sin embargo, es necesario hacer referencia al proceso de conceptualización, el cual según Good y Hatt<sup>(2)</sup>, "consiste en abstraer y generalizar impresiones de los sentidos"; además estos autores, citados por Canales, señalan que los conceptos representan el sistema teórico de cualquier ciencia y son los símbolos de los fenómenos que se estudian. Así mismo, mediante este proceso es posible manipular, estudiar, organizar y aislar las propiedades de los objetivos. Por otra parte, Hernández, Fernández y Baptista<sup>(3)</sup>, afirman que "los científicos necesitan definir las variables que uti-

lizan en sus hipótesis, en forma tal que puedan ser comprobadas y contextualizadas". Para definir las variables, es necesario tener presente que es un concepto, el cual viene del latín "conceptus" y se refiere a la idea que forma un entendimiento; es decir, es un pensamiento que es expresado en palabras; por lo tanto, un concepto es una unidad cognitiva de significado<sup>(4)</sup>. Debe diferenciarse de Definición, ya que esta se refiere a una proposición mediante la cual se trata de exponer de manera universal y con precisión, la comprensión de una idea, término o dicción, así como de una expresión o locución<sup>(5)</sup>.

Con relación al concepto, Tamayo y Tamayo<sup>(6)</sup>, se refiere a este como "un conjunto de instrumentos que permiten la adquisición de la misma experiencia que otros ya obtuvieron", adicionalmente, este autor señala que "un concepto es una abstracción obtenida de la realidad y por lo tanto, su finalidad se simplifica resumiendo una serie de observaciones que se pueden clasificar bajo el mismo nombre". Para Kerlinger<sup>(7)</sup>, un concepto "es un epíteto que se refiere a una cierta clase de objetos: hombre, sexo, agresión, habilidad verbal, clase social, inteligencia y conformidad, son algunos ejemplos". Estos términos, utilizados como conceptos, resultan ser de los más fáciles, ya que, por ejemplo, cuando decimos "hombre", este se refiere a los muchos organismos bípedos que habla, escriben, y que con frecuencia exhiben inteligencia.

Ha de tenerse en cuenta que, aún cuando las definiciones de concepto, plantean diferentes enfoques, presentan algunos elementos en común, como lo es el hecho de ser algo general y abstracto, y que en muchos casos no hace posible la observación de los fenómenos involucrados. Este último punto es importante, debido que es a partir de él, cuando se hace posible llegar a la operacionalización de las variables, lo cual se traduce en el establecimiento de significados para los términos utilizados en el proceso de investigación, y permite transformar dichos términos en situaciones observables y/o medibles; es decir, que el procedimiento de operacionalización de variables, permite transformar las variables abstractas y generales, en variables concretas y específicas, esto es observables y medibles<sup>(8)</sup>.

Dado que la operacionalización está referida a la variable, resulta pertinente lo que señala Kerlin-

ger<sup>(7)</sup>, en cuanto a dos tipos de definiciones: Constitutivas y operacionales. Con relación a la definición constitutiva, este autor dice que "define a las palabras con otras palabras", además, agrega que estas definiciones son de diccionario, las cuales como es lógico, todos tenemos que usarlas, incluyendo a los científicos; sin embargo, resultan ser insuficientes para los propósitos de las ciencias. Las definiciones operacionales "han surgido de una nueva manera de pensar", en vez de pensar sólo en forma constitutiva, lo que lleva a razonar de un modo operacional. Así pues, una definición operacional "es un puente que une los conceptos a las operaciones", y adicionalmente "asigna un significado a una construcción hipotética o variable especificando las actividades u operaciones necesarias para medirla o manipularla.

Como se puede deducir de lo anteriormente dicho, la definición operacional, lo que trata es de facilitar el proceso de medición u observación, además de hacer mucho más precisa y confiable dicha medición, lo cual es necesario para el llevar a feliz término la investigación.

## MÉTODO

Con relación al Método Científico, es necesario tener presente que este consiste en una sucesión de pasos que deben realizarse para adquirir nuevos conocimientos<sup>(9)</sup>.

Considerando que, a la investigación científica, se le exige que sus descripciones evidencien regularidades de los hechos, y que demuestre que ellas están implicadas en modelos teóricos aceptables o aceptados, conlleva a que el conocimiento comporte la intención y los procedimientos destinados a producir una explicación de su objeto, obligando a tener presente las normas que rigen el intercambio intelectual en la comunidad científica (Samaja p 35)<sup>(10)</sup>. Entre estas normas, surge la representación de un procedimiento, según el cual todo dato científico, vincula un concepto con "un estado de cosas" del mundo externo mediante la ejecución de un procedimiento aplicado a una o más dimensiones consideradas "observables de dichos conceptos" (Kant (1781) citado por Samaja p 169)<sup>(10)</sup>.

La operacionalización de variables equivale a su definición operacional, esto es, un concepto a nivel empírico, encontrando elementos concretos,

indicadores o las operaciones que permitan medir el concepto en cuestión; es establecer un puente entre los conceptos y las observaciones y actitudes reales<sup>(11)</sup>.

Korn (citado por Balestrini, 2001)<sup>(12)</sup>, afirma que en el proceso lógico de operacionalización de las variables, se han de seguir los siguientes procedimientos:

1. Definición nominal de la variable a medir
2. Definición real: enumeración de las dimensiones
3. Definición operacional: enumeración de los indicadores

La definición nominal, está estrechamente relacionada con el marco teórico en la cual está contenida la hipótesis o la variable de estudio. Aquí se establece específicamente el significado que ha de otorgársele a un determinado término dentro de la investigación. Las definiciones nominales, tienen la ventaja de proporcionar una mayor precisión en el establecimiento de los objetivos de la investigación.

La definición real, está relacionada con los enunciados relativos a las propiedades (dimensiones), las mismas son consideradas esenciales en el objetivo u hecho referido en la definición. Particularmente, la definición real se refiere a descomponer el concepto original en las dimensiones que lo integran.

La definición operacional de la variable, implica seleccionar los indicadores contenidos en ella, de acuerdo al significado que se le ha otorgado a través de sus dimensiones como variable de estudio en la respectiva investigación. Esta etapa del proceso de operacionalización de una variable, debe indicar de manera previa el qué, el cuándo y el cómo de la variable y las dimensiones que la contienen. Se trata de encontrar los indicadores para cada una de las dimensiones establecidas; o como señala Hernández et al la definición operacional "especifica qué actividades u operaciones deben realizarse para medir una variable"<sup>(3)</sup>.

Por otra parte, Polit y Hungler<sup>(13)</sup>, afirman que la definición sea precisa, esta debe especificar de qué manera se observará y medirá la variable en la situación de investigación real. De acuerdo a estos autores, esta definición operacional de la variable, a través de los indicadores está permitiendo ha-

cer una medición u observación del fenómeno, en su justa dimensión. Idea que coincide con la expresada por Hempel (1952), citado por Ávila<sup>(14)</sup>, quien afirma que "la definición operacional de un concepto consiste en definir las operaciones que permiten medir ese concepto o los indicadores observables por medio de los cuales se manifiesta ese concepto".

Al respecto, Hernández, Fernández y Baptista<sup>(3)</sup>, refieren que la definición operacional constituye el conjunto de procedimientos que describe las actividades que se deben realizar para recibir las impresiones sensoriales, las cuales indican la existencia de un concepto teórico. Ramírez<sup>(15)</sup>, señala que "una variable conceptualmente delimitada nos servirá de "faro" durante todo el proceso que va desde decidir sobre el tipo de información que se va a recolectar, los métodos y técnicas a utilizar, hasta el tipo de instrumento o instrumentos que se va a construir para recolectar los datos necesarios para comprobar la hipótesis o lograr los objetivos".

El proceso de traducir los conceptos a fenómenos que sean susceptibles de investigarse, consta de dos etapas: una primera etapa que implica aclarar y definir los términos de tal manera que sean potencialmente observables o medibles; y una segunda etapa, denominada operacionalización de los conceptos, la cual implica delimitar los procedimientos y los métodos necesarios para hacer las observaciones o mediciones. En vista de lo antes dicho, se tiene que una definición operacional de un concepto, es una especificación de las operaciones que deben efectuarse con el fin de recabar la información necesaria.

Por su parte, Leedy (1993), citado por Ávila<sup>(15)</sup>, dice que tiene que haber tres cosas: consenso, medición y precisión. Consenso con relación a lo que debe aceptarse como un concepto que define una variable a medir; la medición, que implica la estrategia utilizada para obtener el dato correspondiente a la variable observada o medida, esto es, una escala de medición confiable y válida; y precisión con respecto a que la escala utilizada para medir, esto es, que tenga la menor dispersión en cuanto a las observaciones realizadas<sup>(4)</sup>.

Solo se puede manejar lo que se puede medir; así, por ejemplo, si no conoces la medida de tu situa-

Variable	Dimensiones	Indicadores
Estrato social	Profesión del jefe de familia	Profesión universitaria, financista, banquero, empresario, comerciante. Profesión técnica superior o mediano comerciante o productores. Empleado sin profesión universitaria o con técnica inferior, pequeños comerciantes o productores. Obreros especializados. Obrero no especializado.
	Nivel de instrucción de la madre	Enseñanza universitaria o su equivalente. Enseñanza secundaria completa o técnica superior completa. Enseñanza secundaria incompleta o técnica inferior. Educación primaria o alfabeta. Analfabetas.
	Principal fuente de ingreso	Fortuna heredada o adquirida. Ganancias, beneficios y honorarios profesionales. Salario mensual. Salario semanal. Donaciones de origen público o privado.
	Condiciones de alojamiento	Vivienda con óptimas condiciones sanitarias y ambientes de gran lujo y grandes espacios. Vivienda con óptimas condiciones sanitarias en ambiente con lujo, sin exceso, y suficientes espacios. Vivienda con buenas condiciones sanitarias en espacios no tan amplios como los anteriores. Vivienda con ambientes espaciosos o reducidos y con deficiencias en las condiciones sanitarias. Rancho o vivienda con espacios insuficientes y condiciones sanitarias marcadamente inadecuadas.

**Tabla 1: Operacionalización de la variable Estrato Social**

**Fuente: Hernán Méndez Castellano. Estratificación Social y Biología Humana. Método Graffar modificado.**

ción financiera, no puedes establecer metas financieras, de tal manera que solo se puede medir lo que se define operativamente. En otras palabras, al medir, se representa la medición mediante el valor de la variable, por lo tanto, se ha definido un concepto como una ocurrencia mensurable<sup>(16)</sup>.

Los científicos, especialmente los científicos sociales, hablan de "operacionalización de variables", cuando se define o conceptualiza una variable; esto significa pasarla de un concepto abstracto a un concepto cuantificable, para lo cual se deben definir sus dimensiones; esto es, el ámbito de valores que pueda tomar, a fin de facilitar la recolección, con un alto grado de precisión, de los datos necesarios<sup>(12,14)</sup>. Al respecto, Sabino<sup>(17)</sup>, se refiere a

dimensión, como un componente significativo de una variable que posee relativa autonomía, esto es, un conjunto de cualidades más simples y por lo tanto más fáciles de medir. Las dimensiones de la variable constituyen un referente para establecer los indicadores<sup>(18)</sup>.

Operacionalizar la variable teórica, es someterla a contrastación empírica, y ello constituye uno de los abordajes metodológicos más frecuentes, ya que presenta las dimensiones y los indicadores de la variable teórica, como el resultado de un proceso que vincula la teoría con los hechos observables, mediante la explicación o no de procesos deductivos inherentes<sup>(19)</sup>.

Variable	Dimensiones	Indicadores
Conductas alimentarias <sup>(16)</sup>	Quién compra	Pareja Hombre Mujer Otro
	Forma de pago	Contado A crédito
	Periodicidad de compra	Diaria Semana Quincena Mensual
	Alimentos que compra	Nombre del alimento
		Hipermercado Supermercado
Lugar de compra	Abasto Mercado libre Bodega Establecimiento especializado Ambulante Encargo por teléfono	

**Tabla 2: Operacionalización de la variable Conducta Alimentaria**  
**Fuente: Gerardo Bauce y Elizabeth Mata. Conductas alimentarias de familias de diferentes estratos socioeconómicos del Área Metropolitana de Caracas.**

La operacionalización de las variables, está estrechamente vinculada al tipo de técnica o metodología empleadas para la recolección de los datos. Estas deben ser compatibles con los objetivos de la investigación, a la vez que responden al enfoque empleado, al tipo de investigación que se realiza. Estas técnicas, en líneas generales, pueden ser cualitativas o cuantitativas<sup>(20)</sup>.

Consideremos, por ejemplo, las dimensiones de la variable "clase social", para lo cual se tiene primero la definición conceptual, la misma hace énfasis en la importancia del nivel económico y del nivel de instrucción, lo que significa que, para este ejemplo, lo económico y lo educativo son importantes para determinar a qué clase social pertenece la persona<sup>(18)</sup>.

Méndez Castellano et al (1986)<sup>(21)</sup>, sugirieron el método Graffar modificado, para la estratificación social, en el cual consideran cuatro dimensiones con sus respectivos indicadores:

Previamente, se puede considerar la definición conceptual de la variable, la cual pudiera ser la si-

guiente: Por Estrato Social se puede entender la división arbitraria y estratificada de toda población de cierta importancia fundada en unas características objetivas de posición -profesión, vivienda, posesión, formación; además está vinculado al nivel socioeconómico de los distintos sectores de la sociedad<sup>(22)</sup>.

Ahora bien, esta variable deberá ser descompuesta en sus dimensiones, a fin de poder medirla u observarla en la realidad, así la Operacionalización de dicha variable, con sus respectivos indicadores, se muestra en la **Tabla 1**.

Puede observarse en la **tabla 1** de operacionalización de la variable Estrato Social, que los indicadores de cada una de las dimensiones, se van a corresponder con las posibles respuestas que se obtendrán de las personas, una vez que sean entrevistadas. Además, es este último detalle es lo que se observa o mide de la realidad que se estudia, al considerar esta variable.

Variable	Dimensiones	Sub dimensiones	Indicadores
Evaluación nutricional antropométrica	Índice P/E	Peso	Kg
		Edad	Años
	Índice P/T	Peso	Kg
		Talla	cm
	Índice T/E	Talla	Kg
		Edad	Años
	IMC/E.	Peso	Kg
		Talla	cm
	PC/E.	Perímetro cefálico	mm
		Edad	Años
PC/T.	Perímetro cefálico	mm	
	Talla	cm	
Perímetro braquial	Perímetro cefálico	mm	
	Talla	cm	
Pliegue cutáneo		mm	
Velocidad de crecimiento	Circunferencia cefálica	mm	
	Edad cronológica	Años	
Área Muscular	Circunferencia Brazo	mm	
	Pliegue Tríceps	mm	
	Pliegue Subescapular	mm	
Área Grasa	Circunferencia Brazo	mm	
	Pliegue Tríceps	mm	
	Pliegue Subescapular	mm	

**Tabla 3: Operacionalización de la variable Evaluación nutricional,**

**Fuente: Orozco Ferrero R. Interpretación de curvas antropométricas en la valoración nutricional**

Otro ejemplo, que ilustra el proceso de operacionalización, es el de la variable Conducta Alimentaria, la cual puede ser definida conceptualmente como: la forma como las familias proceden a la adquisición de los alimentos para su ingesta, con el fin de satisfacer sus requerimientos energéticos <sup>(23)</sup> **(Tabla 2).**

Para poder medir esta variable, es necesario su operacionalización, de manera que sea más fácil el proceso de medición, por lo que se definen sus dimensiones y sus indicadores; las dimensiones son aspectos que se pueden medir u observar en las unidades de investigación; esto es, en las fami-

lias, mientras que los indicadores son las características o rasgos observable como respuestas que se obtienen de la fuente de información.

Por otra parte, esos indicadores constituyen las respuestas a las preguntas que se deben formular en un instrumento o cuestionario, por lo que se puede afirmar que la operacionalización, además de facilitar el proceso de medición de las variables, conlleva al diseño del instrumento a ser utilizado para la recolección de los datos pertinentes en la investigación.

Otro ejemplo lo constituye la variable Evaluación nutricional antropométrica, la cual es definida como "la combinación de los indicadores de dimensión corporal P/T, P/E y T/E; así como el AG y el AM, recomendados por OMS, para ser interpretados según los valores de referencia"<sup>(24,26)</sup>. Esta evaluación es importante, debido a que los estándares son utilizados para determinar la evolución del crecimiento del niño o niña, y constituye una expresión fundamental de la buena salud, así como una medida de los esfuerzos realizados para reducir la mortalidad y la morbilidad infantil<sup>(27)</sup> (**Tabla 3**)

## REFERENCIAS

1. Canales F de, Alvarado E de, Pineda E. Metodología de la Investigación. Manual para el desarrollo de personal de salud. México: Limusa; 2006. p 111.
2. Goode W, Hatt P. Métodos de Investigación Social. México: Trillas; 1970. p 59.
3. Hernández Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. 5 ed. México: Mc-Graw-Hill Interamericana; 2010.
4. Pérez Porto, J y Merino, M. Definición de concepto. Publicado 2009. Actualizado 2013. Disponible en: <http://definicion.de/concepto/> (Consultado el 18-07-2017).
5. De Peru.com. Portal de internet. Disponible en: <http://www.deperu.com/abc/gramatica/3956/cual-es-la-diferencia-entre-concepto-y-definicion> (Citado el 18-07-2017).
6. Tamayo y Tamayo M. El proceso de investigación científica. 4 ed. México: Limusa; 2001. p 31.
7. Kerlinger F. Enfoque conceptual de la investigación del comportamiento. México: Nueva Editorial Interamericana; 1979. p 41.
8. Tintaya Condori P. Operacionalización de las variables psicológicas. Aportes metodológicos, filosóficos y culturales en psicología 13:63-78. Junio 2015. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/pdf/rip/n13/n13\\_a07.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/rip/n13/n13_a07.pdf) (Consultado el 20-07-2017).
9. Villamonte J. Elementos del método científico. Material didáctico y de apoyo docente para el curso de metodología de la investigación. 1er Semestre Académico 2012. Escuela de Producción Audiovisual. Universidad de Panamá. Disponible en: <https://es.slideshare.net/Julianalsola/elementos-del-mtodo-cientfico>.
10. Samaja J. Epistemología y metodología: Elementos para una teoría de investigación científica. 3 ed. Buenos Aires. Editorial Universitaria de Buenos Aires; 2004
11. Grajales Guerra T. Conceptos básicos para la investigación social de la Serie Textos Universitarios. Nuevo León, México: Publicaciones Universidad de Montemorelos; 1996.
12. Balestrini Acuña M. Cómo elaborar el proyecto de investigación. Caracas: Servicio Editorial B L; 2001 p 113.
13. Polit D, Hungler B. Investigación científica en ciencias de la salud. 3 ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 1991 p 30.
14. Avila Baray H. Introducción a la metodología de la investigación. México: Editorial Eumed.net; 2006 p 32. Disponible en: <http://www.eumed.net/libros/2006c/203/index.htm> (Consultado el 17-02-2017)
15. Ramírez T. Cómo hacer un proyecto de investigación. Caracas: Editorial Panapo; 2007 p 100.
16. Torrealba R. Hipótesis y variables en investigación cuantitativa. Disponible en: <https://es.slideshare.net/rominatorrealba/hiptesis-y-variables-en-investigacion-cuantitativa> (Consultado el 20-07-2017).
17. Sabino C. El proceso de investigación. Caracas: Editorial Panapo; 1986. p 65.
18. Palella Stracuzzi S, Martins Pestana F. Metodología de la investigación cuantitativa. 2 ed. Caracas: FEDUPEL. p 78.
19. Gavarotto C. El proceso de operacionalización de variables en una teoría social. Análisis del suicidio en Durkheim. En: Cinta de Moebio, marzo, número 019. Santiago, Chile: Universidad de Chile; 2004.
20. Hernández-Chavarría F. Fundamentos de epidemiología. El arte detectivesco de la investigación metodológica. México: Editorial EUNED; 2002 p 262. Disponible en: <http://www.mailxmail.com/curso-tesis-investigacion/variables-operacionalizacion>. (Consultado el 18-02-2017).
21. Méndez Castellano H, de Méndez MC. Estratificación social y biología humana. Método Graffar modificado. Arch Venz Puer y Ped. 1986; 49:(3-4): 93-104.
22. Pérez Porto, J y Gardey, A. Definición.de. Publicado 2009. Actualizado 2013. Disponible en: <http://www.encyclonet.com/documento/estratificaci%F3n+social/> (Consultado el 18-07-2017).
23. Bauce G, Mata-Meneses E. Conductas alimentarias de familias de diferentes estratos socioeconómicos del

Área Metropolitana de Caracas. Ana Venez Nutr. 1999; 12 (1): 16-22.

24. Taller de capacitación en evaluación nutricional antropométrica en niños, adolescentes y embarazadas. Disponible en: [http://www.diarioc.com.ar/inf\\_general/Taller\\_de\\_capacitacion\\_en\\_evaluacion\\_nutricional\\_antropometrica\\_en\\_nin/117621](http://www.diarioc.com.ar/inf_general/Taller_de_capacitacion_en_evaluacion_nutricional_antropometrica_en_nin/117621) (consultado el 29-05-09).

25. Universidad de Buenos Aires. Evaluación nutricional. Contenidos teóricos. Facultad de Medicina, Carrera de Nutrición, Cátedra de Evaluación Nutricional, 2015. Disponible en: <http://www.fmed.uba.ar/depto/nutrievaluacion/2015/evaluacion.pdf> (Consultado el 29-05-09)

26. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Arch Ven de Puer y Ped. 1998; 61, Suplemento 1: S1-S52. Agosto.

**Recibido: 04 de mayo de 2017**

**Aprobado: 02 de agosto de 2017**



# Técnicas de necropsia y toma de muestras en animales de experimentación: Una revisión bibliográfica y actualización

## Necropsy and sampling techniques in experimental animals: A bibliographic review and update

A Morales Briceño <sup>1,2</sup>, M Molina <sup>2</sup>, Y Brito <sup>2</sup>, Y Moreno <sup>2</sup>, O Méndez Briñez <sup>3</sup>,  
M Álvarez Duarte <sup>3</sup>, C Esteves <sup>2</sup>, M Moya Acosta <sup>2,4</sup>

### RESUMEN

Se plantea como objetivo describir las técnicas de necropsia en animales de experimentación, una revisión bibliográfica y actualización. Se describieron las técnicas de necropsia en cobayos (*Cavia porcellus*), conejos (*Oryctolagus cuniculus*), ratones (*Mus musculus*), la rata (*Rattus norvegicus* (variedad albina), incluyendo peces. La necropsia sistemática incluye una revisión de la historia clínica, y/o datos del experimento realizado. El siguiente paso corresponde al examen externo, donde se describen lesiones sobre el tejido tegumentario, sistema locomotor, mucosas, cavidades naturales y cambios post-mortem. Posteriormente se realiza el desollado, de manera simultánea la apertura de cavidades, con la evaluación de órganos, mediante un exhaustivo examen macroscópico. Este procedimiento continua con la extracción de órganos y toma de muestras. Por último se debe elaborar un informe de necropsia donde el patólogo veterinario emitirá las conclusiones o diagnósticos comentarios, recomendaciones y las apreciaciones enmarcados en la epicrisis del caso. El proceso de necropsia junto con la recolección y envío de muestras apropiadas para la realización de pruebas de laboratorio es trascendental en el proceso de emisión de un diagnóstico, de la práctica de la toma de muestra y envío al laboratorio depende el diagnóstico morfológico y etiológico. En conclusión se describieron las técnicas de necropsia y toma de muestras en animales de experimentación con énfasis en cobayos (*Cavia porcellus*), conejos (*Oryctolagus cuniculus*), ratones (*Mus musculus*), la rata (*Rattus norvegicus*, variedad albina), incluyendo peces, como una herramienta básica para el diagnóstico de patologías en animales de experimentación así como se mencionaron las condiciones de envío de muestras a los distintos laboratorios.

**PALABRAS CLAVES:** Experimentación, necropsia, patología, técnicas de necropsia, toma de muestras, animales de experimentación.

### ABSTRACT

The aim of this study was to describe the necropsy techniques in experimental animals, a literature review and update. Necropsy techniques were described in guinea pigs (*Cavia porcellus*), rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), mice (*Mus musculus*), rat (*Rattus norvegicus* (albino variety), including fish, systematic necropsy includes a review of clinical history, and/or data of the experiment performed. The next step corresponds to the external examination, where lesions are described on the integumentary tissue, locomotor system, mucous membranes, natural cavities and post-mortem changes, followed by flaying, simultaneously opening cavities, with the evaluation of organs, through an exhaustive macroscopic examination. This procedure continues with the extraction of organs and sampling. Finally, a necropsy report must be prepared where the veterinary pathologist will issue the conclusions or diagnoses comments, recommendations and assessments framed in the epicrisis of the case, the necropsy process together with the collection and shipment of appropriate samples for the performance of laboratory tests is crucial in the process of issuing a diagnosis, the practice of sampling and sending to the laboratory depends on the morphological and etiological diagnosis. In conclusion, necropsy and sampling techniques were described in experimental animals with emphasis on guinea pigs (*Cavia porcellus*), rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), mice (*Mus musculus*), rat (*Rattus norvegicus* albino variety), including fish, as a basic tool for the diagnosis of pathologies in experimental animals, as well as the conditions for sending samples to different laboratories.

**KEYWORDS:** experimental, necropsy, pathology, techniques of necropsy, collection of samples, experimental animals.

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía Patológica Comparada, Colegio de Medicina Veterinaria, Universidad de Córdoba, España. Edificio de Sanidad Animal, Campus de Rabanales Ctra. de Madrid km 396, 14071, Córdoba, España.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" Caracas Venezuela.

<sup>3</sup>Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela.

<sup>4</sup>Instituto de Medicina Experimental "Dr. José Gregorio Hernández Facultad de Medicina UCV.

Email: aamorales13@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La necropsia ha sido durante siglos fuente fundamental de la anatomía patológica; de tal modo, con fines diagnósticos constituye una base imprescindible para el estudio de las enfermedades. Así mismo, es una pieza fundamental en el desarrollo de la medicina experimental y en la anatomía patológica experimental<sup>1</sup>.

La necropsia se define como un estudio sistemático post-mortem de un cadáver animal<sup>2</sup>. El proceso de necropsia junto con la recolección y envío de muestras apropiadas para la realización de pruebas de laboratorio es trascendental en el proceso de emisión de un diagnóstico.

En los animales de laboratorio la necropsia representa una valiosa herramienta para la obtención de datos como causa de muerte, el grado de enfermedad o lesión, el efecto de la terapia o la identificación de alguna condición patológica no detectada ante mortem, el proceso de toma de muestras durante las necropsias debe estar determinado por la naturaleza de la muestra y los objetivos que persigue el investigador para tener un valor diagnóstico.

Los principales objetivos del proceso de necropsia en animales de laboratorio son evaluar los problemas de enfermedades, incluida la disminución de la producción, en las colonias de cría en los bioterio, evaluar problemas de enfermedades en animales de investigación durante los estudios, confirmar y caracterizar fenotipos u otros puntos finales de investigación, caracterizar y validar los modelos de investigación traslacional.

La situación ideal es que la necropsia sea realizada en una sala de necropsias por un anatomopatólogo o por veterinarios especialistas con formación en anatomía patológica en la especie animal experimental. Previamente a cualquier necropsia, se debe estudiar la historia clínica en la que se indaga la enfermedad fundamental, la posible causa de muerte y la posible conexión entre ambas, así se puede tener una idea más clara de qué órganos se deberán estudiar con mayor detenimiento sin menospreciar el resto de los órganos<sup>1</sup>.

La utilización de animales en la investigación conlleva una serie de responsabilidades. Con el fin

de lograr una buena práctica con los animales es necesario establecer una serie de normas o reglamentaciones<sup>3</sup>, que se encuentra regulado en cada país. La Asociación Venezolana para la Ciencia de los Animales de Laboratorio (AVECAL) es una Asociación Civil sin fines de lucro con personalidad jurídica Fundada el 1 de octubre de 1996, formada por profesionales universitarios, técnicos e interesados en el mejoramiento de la producción, calidad sanitaria y el uso ético de las especies animales empleadas en investigación y la Red Nacional de Bioterios<sup>4</sup>. A partir de diciembre del 2006 la Asociación forma parte de la Federación de Asociaciones Suramericanas de la Ciencia en Animales de Laboratorio (FESSCAL).

En Venezuela el artículo 52 de la ley para la protección de la fauna doméstica libre y en cautiverio tomado de la Gaceta Oficial 39338 del 4 de enero de 2010, en su Capítulo III De la utilización de animales domésticas en investigación<sup>5</sup>. Se permite la utilización de animales domésticos vivos para investigación en centros destinados para ello y legalmente facultados por la autoridad competente, cuando sean necesarios para el estudio y avance de la ciencia en materia de diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades que afectan al ser humano u otros seres vivos. Tal utilización no menoscaba el cumplimiento de la normativa legal vigente que regula esta materia. En cuanto a las prácticas de laboratorio en la misma ley, en su artículo 53. Sólo se permite la utilización de animales domésticos en las unidades de educación básica y diversificada, institutos universitarios o universidades para el desarrollo de prácticas de laboratorio, contenidas en los pensum de estudios aprobados por las autoridades competentes, cuando no haya disponibilidad de otros métodos o técnicas que permitan obtener iguales o similares resultados.

En cuanto a la aplicación del sacrificio sin dolor en el artículo 54. 315. Los animales domésticos que sean sometidos a experimentación y que resultarán afectados en sus condiciones físicas de manera irreversible o cuyo sacrificio sea inevitable, de acuerdo a los protocolos de investigación, serán sometidos al sacrificio sin dolor de rigor. En cuanto a la vivisección en su artículo 55.

Se prohíbe la vivisección de animales domésticos por parte de personas sin la formación profesional correspondiente o que carezcan de la asesoría profesional en la materia. Una variedad de modelos animales para enfermedades humanas desempeña un papel esencial en la investigación biomédica, incluido el análisis patogénico y el desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades raras y / o incurables<sup>6</sup>.

Los modelos animales que actualmente se emplean en Neurociencia, incluyen: vertebrados: peces, anfibios y mamíferos (principalmente roedores) e invertebrados: nematodos, artrópodos y cefalópodos. Las posibilidades que ofrecen estos animales como modelos experimentales, sus limitaciones, posibles alternativas varían entre una especie y otra.

El Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, a través de su Bioterio Central cuenta con un la producción de cobayos (*Cavia porcellus*), conejos (*Oryctolagus cuniculus*), ratones (*Mus musculus*) y la rata (*Rattus norvegicus*, variedad albina), así como equinos, gansos y ovinos para la producción de hemoderivados. En virtud de esta importante área de estudio se plantea como objetivo describir las técnicas de necropsia en animales de experimentación, una revisión bibliográfica y actualización con énfasis en cobayos (*Cavia porcellus*), conejos (*Oryctolagus cuniculus*), ratones (*Mus musculus*), la rata (*Rattus norvegicus*, variedad albina), incluyendo peces.

## TÉCNICAS NECROPSIA REVISADAS Y ESTUDIADAS EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

**Consideraciones generales para realizar la técnica de necropsia y toma de muestra.** Las consideraciones generales para realizar la técnica de necropsia incluye la especie animal, datos de la historia clínica, equipo de bioseguridad en este caso disponer de las condiciones de un laboratorio de patología con campana de bioseguridad, bioseguridad personal (incluye: bata de laboratorio, guantes, lentes, botas, máscaras con filtro de aire, entre otros).

Las condiciones de bioseguridad dependen de la naturaleza del experimento y su potencial patógeno y tóxico. Se debe disponer de un instrumental mínimo (incluye: bisturí, pinzas, tijeras, entre

otros). Así como los medios de fijación requeridos formalina al 10%, u otro medio como Bouin y Davidson. Por último, el descarte del cadáver y sus restos considerando su potencial infeccioso y tóxico, garantizando niveles de bioseguridad.

La eutanasia se puede definir como inducir la muerte sin dolor. Está considerada en muchos experimentos como parte del procedimiento de necropsia. La eutanasia depende de la naturaleza del experimento, ya que puede inducir alteraciones en tejidos y órganos, de manera bioética se puede realizar de varias maneras utilizando una cámara con campana con un algodón impregnado con cloroformo, o cámara de CO<sub>2</sub>, de manera mecánica por dislocación cervical, congelación e inclusive por métodos químicos principalmente empleando anestésicos (barbitúricos).

A continuación, se ilustra las condiciones generales para realizar la técnica de necropsia y toma de muestras.

### Técnica de necropsia en animales de experimentación:

**Cobayos:** El cobayo (*Cavia porcellus*) es un roedor de pequeña talla perteneciente al Orden Rodentia y a la Familia Caviidae, utilizado como animal de laboratorio y de consumo humano.

A continuación, se describen los pasos para la necropsia en cobayos:

**Historia Clínica:** Revisar la historia clínica, chequeando la identificación del animal y que los datos coincidan con los registrados, los datos recogidos con anterioridad nos ofrecen información acerca de la evolución de la enfermedad, tratamientos administrados, exámenes de laboratorio realizados, algunos autores sugieren registrar el peso<sup>7</sup>.

**Examen Externo:** El cadáver debe ser examinado detenidamente, revisando color, sexo, condición corporal, pelos, buscar heridas superficiales y fracturas. Los orificios naturales se inspeccionan, buscando exudados, signos de diarrea, cambios de color o lesiones en las mucosas. En oído externo se buscan exudados, presencia de parásitos y en los ojos se revisan la córnea y la mucosa ocular. Apertura de cavidades: Algunos autores como Feldman sugieren empezar iniciar con la colección de órganos como ojo, glándula de Harder, glándula



1.- Esquema: Consideraciones generales para realizar la técnica de necropsia en animales de experimentación. (Fuente: Departamento de Patología, Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Diplomado Patología en Animales de Experimentación, Julio-Octubre, 2017).

la lagrimal intraorbital, glándula salival cigomática y parótida, ya que la autólisis inicia más tempranamente en estos órganos, luego proseguir con la disección de masas en piel. Preferentemente antes de abrir las cavidades se examinan las cavidades articulares.

**Desollado:** Primero se incide la piel y teniendo el miembro por examinar en flexión, se separan ligamentos para poder observar superficies articulares, membranas sinoviales, así como color y consistencia del líquido sinovial<sup>8</sup>. Luego se procede a colectar masas cutáneas. Posteriormente se debe colocar al animal de cubito dorsal, algunos autores como sugieren mojar al animal con alcohol para evitar la dispersión de los pelos, Aluja, Aistaiza y Feldman proponen iniciar con una incisión primaria, cortando la piel a lo largo de la línea media desde la unión de las dos ramas de la mandíbula hasta el ano, realizando tracción de la piel con una pinza para evitar lesionar los órganos internos. Para separar la piel, se efectúan costes perpendiculares a la línea media en cada región axilar y en las dos inguinales. Se separa parcialmente la piel de cada lado y se puede proceder al desollado completo antes de realizar el estudio post-mortem y se examina el tejido subcutáneo, los músculos y los nódulos linfáticos explorables. Por medio de cortes paralelos a lo largo de la parte interna de las ramas del maxilar inferior se llega a la cavidad bucal y se extrae la lengua haciendo tracción en dirección del cuello. Se desarticulan los huesos hioides y se examinan la mucosa de la cavidad, los dientes, la laringe y la faringe, así como las tonsilas y los nódulos linfáticos submaxilares, retro faríngeos, parotídeos y la glándula

parótida. Realizando tracción de la lengua hacia atrás de cortan los músculos del cuello, a lo largo del trayecto de la tráquea, examinando tiroides y paratiroides. De este modo se liberan la tráquea y esófago, unidos a la lengua y laringe, hasta la entrada a la cavidad torácica.

Para la exposición de vísceras abdominales, se hace siguiendo el corte de la línea media, de las apófisis xifoides hasta la sínfisis pubiana. Durante este paso debe tenerse cuidado de no incidir estomago o intestino. Se puede utilizar una pinza para levantar el segmento que se desea incidir o utilizar los dedos índices y medio, levantando con ellos la pared abdominal y cortando entre los dos, siguiendo la línea media, con el filo del cuchillo hacia arriba o en animales pequeños, con la tijera, introduciendo la punta roma. En este momento se revisa el peritoneo, la posición de las vísceras, el líquido peritoneal y se toman muestras que se juzgen necesarias para exámenes bacteriológicos, con el fin de evitar la contaminación causada por manipulaciones posteriores. Con un cuchillo o bisturí se traza una línea desde la última costilla. Se procede a inspeccionar las vísceras torácicas en posición, registrando posibles cambios en pleura pulmones, corazón liquido pleural, tomando muestras, en su caso, para exámenes microbiológicos.

Otro método que resulta practico para para incidir las cavidades de manera rápida es utilizar una pinza diente de ratón para elevar la piel de la región inguinal y una tijera para realizar una incisión longitudinal hasta el cartílago xifoides, luego prolongar la incisión para abordar cavidad torácica y

continuar hasta la línea media desde la unión de las dos ramas de la mandíbula. De esta manera se exponen las vísceras en un solo corte. Posteriormente se realizan 2 cortes paralelos a las ramas de las mandíbulas, para desprender la lengua, lo cual los permitirá utilizarla para la extracción de tráquea y vísceras torácicas y abdominales.

**Extracción de Órganos:** El timo en esta especie se encuentra extra torácico, a diferencia de otras especies como ratón, conejo, hámster. Al halar de tráquea y esófago con la lengua, que ya habían liberado anteriormente, hacia atrás, se levantan los pulmones con el corazón y la parte torácica de la aorta separando las adherencias pleurales a nivel de la columna vertebral y torácica. Debe cuidarse de no lesionar ni pericardio, ni nódulos linfáticos mediastinales, ya que estas estructuras son de gran importancia para el examen posterior. Al llegar al diafragma, se liga el esófago y se corta este. De igual forma también es posible disecar el diafragma y continuar separando el paquete de vísceras utilizando un bisturí para cortar las adherencias, teniendo cuidado de no lesionar los órganos, hasta llegar el recto y cérvix y procedemos a cortar recto y cérvix.

Para el sistema nervioso se toma una porción del plexo braquial; en la extracción de la masa encefálica se debe ubicar la articulación atlanto-occipital

y seccionarla. Teniendo separado el cráneo, se retira la piel y se realiza cortes diagonales, ayudado de unas tijeras, desde el foramen magno hasta el hueso temporal, luego se realiza un corte en el hueso parietal, uniendo los anteriores; ya expuesta la masa encefálica, con ayuda de una pinza se extrae. En caso de requerir una muestra de piel se debe despejar la zona a muestrear, obteniendo un corte de ésta, incluyendo tejido sano. Las muestras tomadas durante éste procedimiento están sujetas a los hallazgos macroscópicos en los diferentes órganos y tejidos<sup>9</sup>.

**Inspección *In situ*:** Una vez extraídos los paquetes de vísceras abdominales y torácicas, se procede a la separación de sus diferentes partes. Para cada una de ellas, deben registrarse los datos referentes a forma, color, tamaño, aspecto de superficies, presencia de exudados o neoformaciones y consistencia. Primero se observa, luego se palpa y por último se corta cada órgano. Para la inspección del tracto gastrointestinal se sigue como rutina la revisión exterior de mesenterios, linfonodos mesentéricos, páncreas, hígado, bazo y cada segmento intestinal. En el sistema músculo esquelético se toma una muestra de hueso, incluyendo médula en el miembro posterior a nivel femoral. En forma rutinaria solo se inspeccionan articulaciones de las extremidades y costillas<sup>9</sup>.



Figura 1.- Técnicas de necropsia en cobayos (Fuente: Departamento de Patología, Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Diplomado Patología en Animales de Experimentación, Julio-octubre, 2017).

**Conejos:** En conejos (*Oryctolagus cuniculus*) se realiza la técnica de necropsia de la siguiente manera: **Examen Externo:** el examen clínico consiste en la inspección y palpación del cadáver.

**Desollado:** Se realiza el desollado siguiendo la línea media ventral desde la sínfisis mentoniana, hasta la entrada del pubis.

**Apertura de Cavidades:** Se incide la cavidad abdominal (apertura de cavidades), por la línea media ventral continua con la cavidad torácica.

**Evaluación *In situ*:** Se inspeccionan todas las cavidades y órganos en su respectivo lugar anatómico. En muchos casos posterior al procedimiento anterior (apertura de la cavidad torácica y abdominal) el cadáver completo se fija directamente en formol, al 10%, a las 24 horas se toman las muestras ya fijadas, esto se realiza como medida de bioseguridad, en caso de enfermedades infecto-contagiosas.

**Extracción de Órganos:** la extracción de vísceras se realiza mediante un corte a nivel del recto, por corte y tracción se van a extraer todas las vísceras de la cavidad abdominal. A nivel de la tráquea se realiza un corte transversal y se extrae la tráquea, esófago, pulmón y corazón. El Sistema Nervioso Central, se extrae realizando un corte transversal a nivel de los forámenes supraorbitario y dos cortes laterales (sagitales), a nivel de los huesos parietales. Una vez extraídos los órganos del cadáver se procede al examen de órganos, inspección

y palpación.

**Ratones:** En ratones (*Mus musculus*), se recomienda fijar al animal en la placa de disección, en los cuatro miembros, este debe estar de cubito ventral, la finalidad es tener más comodidad al realizar la necropsia, evitando la movilidad del animal mientras se realizan las incisiones y extracción de órganos.

**Primera incisión:** Incide la piel con un bisturí en la línea alba, desde las mandíbulas al pubis. En los machos, la incisión debe terminar en ambos lados del pene, también se puede retirar la piel cortando con una tijera. Se examina la piel y el tejido subcutáneo buscando lesiones o cambios morfológicos, aquí se confirman las lesiones observadas en el examen clínico. También se examinan glándulas mamarias.

**Segunda incisión:** Apertura de cavidad abdominal; se toma la pared abdominal con una pinza cerca del cartílago xifoide levantándolo firmemente, se realiza una incisión para dejar entrar el aire para separar las vísceras de la pared abdominal. Se termina de cortar la pared abdominal por la línea media con una tijera desde la pelvis hasta el cartílago xifoide cerciorándose de no romper alguna víscera. Se coloca la pared de cada lado de la cavidad hacia afuera exponiendo las vísceras, se examina peritoneo, buscando adherencias o peritonitis. Se observan órganos *in situ*. Para retirar los órganos de la cavidad abdominal se toma

el diafragma con las pinzas, cortando en su extensión más profunda, y retrayendo suavemente para levantar todos los contenidos abdominales juntos. Las glándulas suprarrenales y los riñones tienden a permanecer, en las profundidades del espacio retroperitoneal, estos son retirados junto con



**Figura 2.-** Técnicas de necropsia en conejos. (Fuente: Departamento de Patología, Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Diplomado Patología en Animales de Experimentación, Julio-octubre, 2017).



**Figura 3.- Técnicas de necropsia en ratones. (Fuente: Departamento de Patología, Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Diplomado Patología en Animales de Experimentación, Julio-octubre, 2017).**

uréteres y vejiga juntos, con una tijera de disección roma. Al igual que los riñones se retira igual el sistema reproductivo, pero para ello se debe dividir la pelvis.

**Tercera incisión:** apertura de cavidad torácica; se levanta el cartílago xifoide y se realiza un corte anterior a través de las costillas y clavículas, para exponer la cavidad torácica. Se examinan los órganos *in situ*, señalando fluido o masas, y ausencia o agrandamiento del timo. Se procede a cortar la sínfisis mandibular, se examina la cavidad oral. Con unas tijeras se separan las ramas mandibulares para exponer la lengua, se sujeta la lengua con pinzas, y con un bisturí o una tijera roma se retrae suavemente hacia abajo para extraer lengua, laringe, tráquea y esófago de la cabeza y el cuello. Se continúa retrayendo para separar el corazón, timo, y pulmones, con la aorta terminando para así de esta manera extraer el bloque torácico.

**Extracción de encéfalo:** se comienza cortando y exponiendo la piel de la cabeza, haciendo una incisión mediana-longitudinal desde la nuca hasta el hocico, se retira la piel hasta dejar totalmente expuesto el cráneo. Se fija la cabeza firmemente con grandes pinzas, y se inserta la punta de la tijera en la cuenca del ojo izquierdo (evitar cualquier daño a la ojo-bola), y cortar el hueso nasal transversalmente a nivel del tabique nasal entre las dos ca-

vidades orbitales. Luego, cortar progresivamente el hueso parietal, y los huesos occipitales en dirección cráneo-caudal en ambos lados para hacer una tapa. Se retira superficie la bóveda del cráneo con unas pinzas y finalmente se expone el cerebro. Se levanta el cerebro mediante la introducción suavemente fórceps bajo lóbulo frontal del encéfalo. Se debe manejar con cuidado el cerebro entre el pulgar y el dedo índice para evitar dañarlo. Use una tijera oftalmológica para cortar las vértebras, empezando desde el nivel hueso occipital y luego, con la punta de la tijera, corte las vértebras de lado derecho e izquierdo para eliminar progresivamente los arcos vertebrales. Así, la médula espinal será descubierta en el canal vertebral.

**Ratas:** En ratas (*Rattus norvegicus*, variedad albina), la técnica de necropsia se describe a continuación: Examen Externo: Evaluar su condición corporal, observar el pelo, la piel, lesiones externas, entre otras. Pesar al animal. Registrar cualquier lesión externa (lesiones cutáneas, pérdida o decoloración de pieles y masas subcutáneas). Revisar y registrar los cambios de color de la piel y las mucosas (gingival, mucosa genital, conjuntiva). Examinar los ojos, la boca, los dientes y las aberturas nasales y registrar cualquier anomalía. Examinar la región ano-genital para buscar signos de diarrea, prolapso rectal o vaginal y registrar cualquier anomalía. Palpar suavemente el abdomen para revelar las masas abdominales o la presencia de líquido. Si el abdomen está distendido por el líquido, tomar una muestra con una aguja y una jeringa estériles para una evaluación posterior. Palpar cualquier masa y registrar su consistencia (suave, fluctuante, firme o dura). Desollado: Realizar una incisión en la piel con un bisturí en la línea media, desde la sínfisis mandibular hasta el pubis. Retirar la piel hacia ambos lados de la incisión. Examinar la piel y el tejido subcutáneo y registrar cualquier lesión. Examinar las glándulas mamarias, las ratas tienen seis pares (tres torácicos y tres abdominales). Examinar los ganglios linfáticos superficiales, estos deben ser grisáceos y bilaterales, siendo los principales ganglios linfáticos el cervical, axilar, braquial, inguinal y poplíteo.

**Apertura de cavidades:** Se sujeta la pared abdominal con una pinza cerca del apéndice xifoide y se levanta firmemente. Cortar la pared abdominal en la línea media con unas tijeras desde la pelvis hasta el apéndice xifoide, asegurándose de no cortar ninguno de los órganos abdominales que se encuentran debajo. Retirar la pared abdominal a ambos lados. Examinar la membrana serosa abdominal y buscar la presencia de contenido anormal, como el líquido seroso, sangre o fibrina, así como cualquier adherencia entre la pared abdominal y los órganos abdominales. Comprobar la posición de los diferentes órganos *in situ*. Con un costotomo, o en el caso de la rata, con una tijera de disección fuerte y estable se toma el apéndice xifoide y se procede a cortar a nivel de las articulaciones costo-condrales en dirección caudo-craneal hasta el primer par de costillas. Se retira de esta manera todo el esternón y se evalúan los órganos *in situ* de cavidad torácica al igual que los que se encuentran ventral al cuello, con el fin de evaluar las características macroscópicas y posibles alteraciones orgánicas.

La evaluación del sistema nervioso es de suma importancia cuando se sospeche de alguna afección a este nivel, por lo que se deben conocer los signos clínicos básicos de las alteraciones a nivel del sistema nervioso, como lo son: ataxia; pérdida de la movilidad de un miembro, miembros posteriores, los cuatro miembros o mitad del cuerpo; pérdida o aumento de la sensibilidad, entre otros. Para realizar la apertura de la cavidad craneana se debe retirar la piel de la cabeza y la mayor cantidad de múscu-

los y tejido de la zona. Se debe emplear una sierra pequeña o una tijera de disección fuerte en el caso de animales jóvenes, con la cual se realizarán los cortes o incisiones a nivel de una línea imaginaria transversal sobre los agujeros supraorbitarios y dos líneas perpendiculares y oblicuas que partan de la primera incisión mencionada en sentido caudal para encontrarse en el agujero magno. Posterior a ello se retira toda la porción dorsal del cráneo con sumo cuidado para no desgarrar las meninges o traumatizar el tejido nervioso en caso que hayan adherencias. Se evalúa el tejido nervioso macroscópicamente observando la superficie más externa de las leptomeninges, valorando el color y observando algún tipo de hemorragia existente, de igual forma se evalúan los pares craneales y sus posibles alteraciones.

**Extracción de órganos y vísceras:** Insertar las tijeras entre el colon y la pelvis para cortar el arco pélvico en ambos lados para facilitar la remoción del tracto genital y urinario del recto. Sostener el recto y levantarlo hacia arriba. Extraer gradualmente las vísceras en dirección caudo-craneal, mientras se corta la inserción del mesenterio lo más cerca posible a cada órgano. Es necesaria una incisión en el esófago por debajo del diafragma en el abdomen para posteriormente extraer ese conjunto de vísceras de la cavidad abdominal. Con las tijeras se procede a cortar las inserciones costales del músculo diafragma y de igual forma en sentido craneal se remueven los órganos de la cavidad torácica. Una vez a nivel de las ramas de la mandíbula se realiza divulsión la raíz de la lengua de toda la musculatura de sostén para extraer así la porción más craneal del sistema digestivo, todo el sistema respiratorio y el corazón con sus grandes vasos.

**Evaluación de órganos *ex situ*:** Una vez que se tienen todas las vísceras internas fuera de las cavidades torácica y abdominal se procede a realizar la evaluación sistemática de todos los



**Figura 4.- Técnicas de necropsia en ratas. (Fuente: Departamento de Patología, Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Diplomado Patología en Animales de Experimentación, Julio-Octubre, 2017).**

órganos, siendo este uno de los momentos más importantes de la necropsia, donde se registraran los pesos previamente mencionados, así como la valoración subjetiva de la conformación y estado de cada órgano. Es recomendable separar cada sistema para hacer su evaluación por separado (respiratorio, cardiovascular, digestivo, urinario y reproductivo).

**Peces:** La técnica de necropsia en peces se describe a continuación:

**Primera etapa (Examen Externo):** Evaluación de la anatomía externa: Cuando se observa un pez sobre la bandeja de disección apreciamos claramente tres zonas: Región cefálica, troncal y caudal. En la región cefálica encontramos la boca en la porción anterior; al abrir las mandíbulas aparecen la dentición y la lengua (se recomienda utilizar una lámpara estereoscópica). Dos narinas se abren a ambos lados de la nariz del pez con función olfatoria. Las agallas de color rojo pardo oscuro de aspecto plumoso se encuentran debajo de las tapaderas operculares. Los ojos no presentan párpados y apenas pueden moverse. Un corte longitudinal del ojo permite extraer el cristalino. En la región troncal tenemos desde el opérculo hasta la aleta caudal la línea lateral que es un órgano sensor que permite detectar el movimiento y las vibraciones del agua. Las aletas permiten al pez estabilizarse, moverse y frenar cuando es necesario. En general el movimiento del pez lo provoca la musculatura troncal y el impulso de la aleta caudal; las aletas dorsales y ventrales estabilizan el movimiento para que no gire sobre sí mismo y las pectorales y pelvianas ayudan a equilibrar el organismo; igualmente estas aletas intervienen en el frenado y giro. Finalmente, en la región caudal estarán ubicadas las aletas caudales, las cuales establecen su simetría, la más común es la homocerca (lóbulos iguales) dentro de los teleosteos y la heterocerca (lóbulos desiguales) entre los condrocitos. Todas las aletas constan de una porción membranosa y una serie de radios espinosos duros o flexibles de gran importancia taxonómica.

**Segunda etapa (Evaluación *in situ*).** En esta etapa de la necropsia es muy importante realizar una evaluación macroscópica detalladamente de cada uno de los órganos para poder obtener buenos resultados de todo el estudio y dar finalmente con el diagnóstico de la patología presente en el indi-

viduo. Para observar la musculatura se retirará la epidermis de la siguiente manera: Se incide la piel detrás del opérculo con unas tijeras de disección y después se hace un rectángulo entre la línea lateral, opérculo y ano. Se separa con cuidado y se observa la disposición de los haces musculares. A veces la separación de la piel se puede hacer mejor tirando firmemente con los dedos haciendo previamente una pequeña escotadura con las tijeras. Se evalúa detalladamente toda la musculatura y parte interna de la epidermis. Para observar las vísceras del animal se procede a realizar un corte de la masa muscular desde la barbilla hasta el ano, posteriormente se hace una incisión con el bisturí hasta la aleta dorsal y se levanta todo el tejido muscular. A continuación de la boca aparece el esófago que conecta la faringe con el estómago, a partir del estómago se aprecian las criptas gástricas que vierten jugos gástricos al interior del tubo digestivo. Seguidamente aparece el intestino precedido por la válvula pilórica, seguido por el intestino hasta llegar a la cloaca. Los riñones y gónadas también vierten sus productos en esta cloaca. A lo largo del eje antero posterior se disponen los demás órganos. El hígado está en posición dorsal, anclado por tejido conectivo a la columna vertebral. La bilis producida por el hígado se acumula en la vesícula biliar de color verdoso. El bazo se encuentra en la zona próxima al extremo posterior del estómago. Incidir el opérculo y observar las branquias en el interior. En el sistema digestivo observaremos el esófago musculoso, el estómago, los ciegos pilóricos, el hígado (de gran tamaño), la vesícula biliar situada bajo el hígado, el bazo unido al ángulo posterior del estómago (color rojo). Se debe incidir a nivel del esófago y extraerlo. En la parte superior de la cavidad visceral se encuentra la vejiga natatoria llena de gas. Tras la vejiga natatoria se encuentran los riñones alargados y de color oscuro. Las gónadas tanto en machos como en hembras son unas masas alargadas dispuestas longitudinalmente en la cavidad visceral. El sistema circulatorio presenta el pericardio que contiene el corazón se encuentra en la parte anterior del animal bajo las branquias. El corazón consta de una aurícula (masa blanda e irregular de color rojo oscuro), un ventrículo. Muy musculoso de forma piramidal y el bulbo aórtico que posteriormente se bifurca hacia las branquias. En el aparato respiratorio debemos abrir cuidadosamente la cavidad branquial levantando el opérculo y evaluar la condición de los arcos branquiales. Extraer uno de

ellos y observar las laminillas que forman las branquias, así como los finos dientes de la cara interna (branqui-espinas). Para observar bien el esqueleto es necesario separarlo de la musculatura los que del animal. Se debe realizar la evaluación del sistema nervioso separando una de las vértebras para seccionar el cráneo cuidadosamente a la altura de ojos, separando el hueso y extraer el encéfalo. Igualmente se debe seccionar el animal y evaluar el aspecto de la medula espinal y órganos de los sentidos.

**Informe de Necropsia:** Es el informe escrito donde el patólogo veterinario emitirá las conclusiones o diagnósticos comentarios, recomendaciones y las apreciaciones enmarcados en la epicrisis del caso. El informe de necropsia es un documento legal. Este deberá contener la identificación del animal, su historia clínica, descripción de lesiones macroscópicas, los exámenes de laboratorio realizados, el diagnóstico (presuntivo y/o definitivo) y las observaciones o recomendaciones. La descripción de las lesiones debe considerar: tamaño, forma, superficie, coloración, consistencia, textura y superficie.

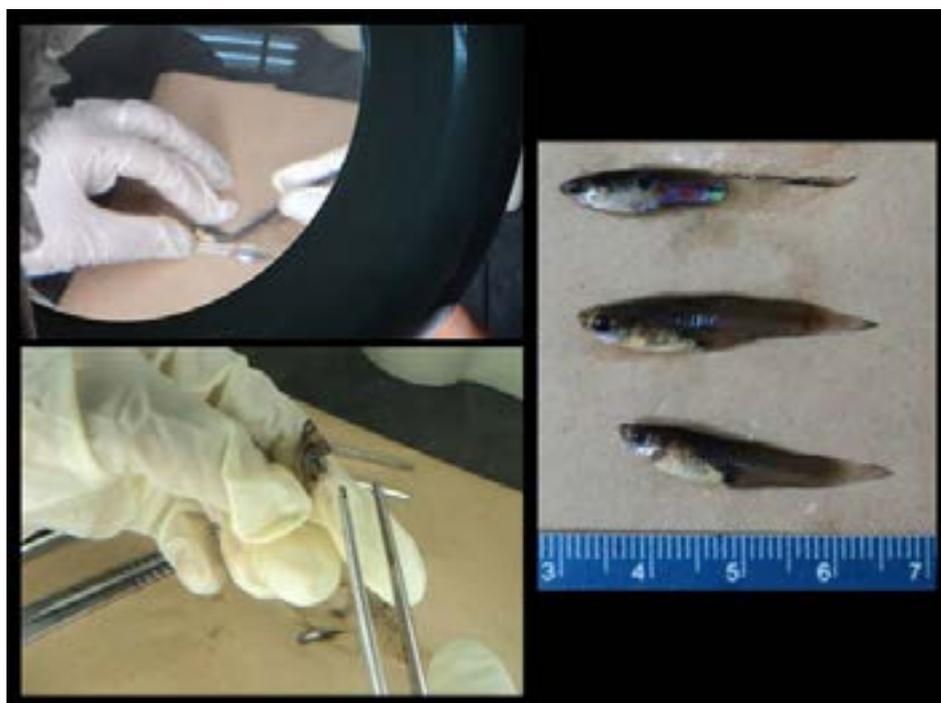
**Toma de muestras en animales de experimentación:** La recolección de muestras de efusiones, fluidos, tejidos y órganos es un procedimiento complementario a la necropsia. Es fundamental la toma de muestras y la respectiva identificación, ya que se presenta como un único momento y oportu-

nidad antes de eliminar los restos del cadáver animal. El proceso de necropsia junto con la recolección y envío de muestras apropiadas para la realización de pruebas de laboratorio es trascendental en el proceso de emisión de un diagnóstico, de la práctica de la toma de muestra y envío al laboratorio depende el diagnóstico morfológico y etiológico. La recolección de muestras se realiza a juicio del patólogo veterinario y varía dependiendo de la historia clínica, naturaleza del modelo experimental, así como las posibles etiologías y por último la disponibilidad de laboratorios especializados, por lo tanto, es de exclusiva responsabilidad del patólogo veterinario.

A continuación se describe el tipo de muestra y las condiciones requeridas:

**Muestras para exámenes hematológicos:** Los recipientes para enviar muestras por lo general son de plástico o de vidrio y deben empacarse cuidadosamente para evitar su ruptura durante el transporte. En caso de animales vivos puede ser útil tomar algunas muestras previo a la eutanasia, como sangre y líquido cefalorraquídeo.

En el caso de animales de laboratorio se puede tomar la muestra a partir del seno orbitario y/o punción cardiaca, utilizando agujas calibre N°21 y 22. Una vez tomada se procede a realizar un frotis de sangre fresca para la evaluación morfológica de las células sanguíneas, así como el conteo diferencial de células sanguíneas, inclusive descarte de hematozoarios el resto de la sangre colectada se debe depositar en un tubo que contiene el anticoagulante (Citrato, EDTA, heparina sódica) y se debe homogeneizar sutilmente con el objeto de que la muestra se mezcle con este. El EDTA es el anticoagulante de elección para realizar análisis



**Figura 5.- Técnicas de necropsia en peces. (Fuente: Departamento de Patología, Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Diplomado Patología en Animales de Experimentación, Julio-Octubre, 2017).**

hematológicos, ya que permite la evaluación morfológica de las células sanguíneas, valoración de hematocrito.

**Muestras para exámenes bacteriológicos:** deben ser colectadas en condiciones de asepsia, empleando capsulas de Petriestériles, medios de transporte Stuart, empleando jeringas en caso de efusiones (contenido gastrointestinal, orina y algún tipo de efusión). Considerar en la historia clínica y anamnesis si el animal recibió tratamiento quimioterapéutico previo, ya que puede interferir con los resultados obtenidos. Es importante utilizar instrumental y recipientes estériles, así como evitar contaminación con exudados o contenido gastrointestinal, las muestras que no serán procesadas de inmediatamente deben refrigerarse a 4 °C.

**Muestras para exámenes virológicos:** El diagnóstico para enfermedades virales en términos generales puede requerir de suero, exudados, epitelios y de tejidos para llevar a cabo pruebas inmunológicas, de biología molecular, aislamiento de virus y estudios de ultraestructura, como técnicas de microscopía electrónica de transmisión. Las muestras deben ser frescas tomadas con precauciones de asepsias, de preferencia durante el periodo agudo de la enfermedad y no deben añadirse fijadores o antisépticos, estas se pueden enviar refrigeradas en congelación, además se puede añadir un medio de conservación, como secreciones o solución estéril de Hank y es preferible tomar 2 muestras de los mismos animales (sueros pareados), durante el periodo agudo del brote y tres semanas después. **Muestras para exámenes parasitológicos:** Se pueden recolectar muestras coprológicas, para la búsqueda de huevos o larvas, o coleccionar los parásitos tanto externos como externos durante el procedimiento de necropsia, los cuales pueden ser conservados en Alcohol al 70%, para su posterior identificación, además pueden tomarse muestras de intestino delgado y grueso para evidenciar la presencia de coccidias o tomar muestras de piel y raspados cutáneos, para observar parásitos externos.

**Muestras para exámenes histopatológicos:** Los tejidos deben recolectarse lo más pronto posible después de la muerte y de preferencia deben contener una parte de tejido afectado junto con otra de tejido normal. El grosor de la muestra depende del tejido pero como regla general no debe ser

mayor a 0,5 cm y debe ser colocado en un frasco que contenga por lo menos diez veces su volumen de fijador, el cual para exámenes de rutina puede ser formalina al 10%, otros fijadores pueden ser empleados como el Davidson's o el Bouin. **Muestras para estudio toxicológico:** Los tejidos, órganos, fluidos y efusiones para estudio toxicológico deben considerar una muestra mínima de 50 g. En muchos casos se recomienda tomar muestras de ambiente, alimentos y agua.

**Muestras para estudios moleculares:** Para realizar biología molecular es necesaria la toma de muestras o tejidos fijados en etanol al 100%, esto permite la detección de ADN de algún posible agente patógeno.

## DISCUSIÓN

La recopilación de datos al final de un estudio puede requerir un examen post mortem de los animales<sup>10</sup>. La necropsia es un paso importante en la mayoría de los estudios que utilizan animales de laboratorio, durante la necropsia, se pueden registrar cambios tisulares y de órganos notoriamente graves, y se pueden almacenar muestras de tejido importantes para su evaluación posterior<sup>11</sup>.

La necropsia es un procedimiento indispensable en las unidades de bioterio, cada patólogo veterinario puede tener predilección por una técnica específica, es aconsejable que, como regla general, trabaje siguiendo una rutina sistemática establecida. La necropsia es uno de los principales métodos de estudio de la Anatomía Patológica, ya que tiene como objetivo principal determinar las causas de muerte o la enfermedad fundamental que tuvo que ver con este proceso, mediante la visualización macroscópica de órganos y sistemas obteniendo muestras de estos elementos y realizando numerosas técnicas histológicas para analizar su estructura microscópica<sup>12</sup>.

Estos procedimientos están diseñados principalmente para optimizar la necropsia y la recolección de muestras para la vigilancia de enfermedades infecciosas, pero la mayoría son enfocadas a las investigaciones de incidentes o brotes de enfermedad sospechosos en los que tal vez solo un subconjunto de los procedimientos sería empleado. Muchos de los procedimientos también son relevantes para las necropsias más comúnmente

realizadas al final de los estudios de investigación como parte de una evaluación morfológica general junto con la recolección de muestras específicas del estudio para el análisis posterior.

La historia clínica, el examen macroscópico durante el procedimiento de necropsia sugieren al patólogo veterinario las posibles muestras recolectar, el método de fijación y transporte, así como el laboratorio donde serán remitidas. Los animales de experimentación incluyen una serie de especies con algunas diferencias anatómicas, que deben ser consideradas durante el procedimiento de necropsia, por lo tanto, la capacitación y actualización es fundamental.

Toda la información obtenida debe ser debidamente registrada en un protocolo previamente establecido, el cual nos ayudara a ordenar la información de manera práctica y específica. El diagnóstico de las causas de enfermedad o muerte que afectan a las diferentes especies animales de experimentación es de fundamental importancia para la aplicación rápida de medidas terapéuticas y de control en un bioterio.

Es necesaria la capacitación del personal que labora en los bioterios para la aplicación de la técnica de necropsia básica bajo supervisión, con fines de preservar un material de gran valor diagnóstico en un momento determinado antes que descartar un animal que ponga en riesgo al resto de la colonia.

En este artículo se describieron las técnicas de necropsia y toma de muestras en animales de experimentación con énfasis en cobayos (*Cavia porcellus*), conejos (*Oryctolagus cuniculus*), ratones (*Mus musculus*), la rata (*Rattus norvegicus*, variedad albina), incluyendo peces, como una herramienta básica para el diagnóstico de patologías en animales de experimentación así como se mencionaron las condiciones de envío de muestras a los distintos laboratorios.

#### AGRADECIMIENTOS:

Los autores expresan su agradecimiento a la Gerencia Sectorial de Producción y Servicios Básicos y a la Gerencia de Docencia e Investigación del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel por el financiamiento (Punto de Cuenta 25/2017), Diplomado en Patología de Animales de Experimentación.

#### REFERENCIAS

1. Morales Briceño A, Lamprea Garrido A, García Hermoso A, Méndez Sánchez, A. La necropsia en campo: Un servicio agregado en la medicina veterinaria rural. RevMedVet. 2017;(34 Supl):167-180.
2. Gázquez A. La necropsia en los mamíferos domésticos. Madrid: Interamericana McGraw-Hill; 1988. p. 190.
3. Boada M, Colon A, Castellón N. La experimentación animal; 2011. 1-40.
4. De Jesús R. Bioética Animal en Venezuela. Revista de la Facultad de Farmacia. 2002; 43:43-46.
5. Ley para la Protección de la Fauna Doméstica Libre y en Cautiverio (Gaceta Oficial N° 39.338 del 4 de enero de 2010).
6. NIBIOHN. <https://www.nibiohn.go.jp/english/part/bioresources/detail3.html>. (Revisada 13/11/2017).
7. Feldman D, Seely J. Necropsy Guide: Rodents and rabbit. CRC Press; 1988. p.25.
8. Aluja A, Constantino F. Técnicas de necropsia en animales domésticos. 2 ed. México: Editorial El Manual Moderno; 2002. p. 176.
9. Astaiza J, Benavides J, Chaves C, Arciniegas A, Quiroz L. Estandarización de la técnica de necropsia en cuyes (*Cavia porcellus*) en la Universidad de Nariño. Investigpecu. 2013; 2 (2): 77-83.
10. Parkinson CM, O'Brien A, Albers TM, Simon MA, Clifford CB, Pritchett-Corning KR. Diagnostic Necropsy and Selected Tissue and Sample Collection in Rats and Mice. J. Vis. Exp. 2011; (54): e2966.
11. Fiette L, Slaoui M. Necropsy and sampling procedures in rodents. Methods Mol Biol. 2011; 691: 39-67.
12. Avila R, Samar M, Camps D, Recuero Y. La autopsia en animales de experimentación: Un instrumento en el proceso de enseñanza/aprendizaje en la carrera de medicina. REA: EJ Autopsy 2007, 1-3.

**Recibido: 15 de noviembre de 2017**

**Aprobado: 03 de abril de 2018.**



## **Perfiles en Ciencias de la Salud**



# Determinación de la documentación del Bioterio del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" basado en la Norma ISO 9001:2015

## Determination of the documentation of the Biotery National Institute of Hygiene "Rafael Rangel" by Norm ISO 9001:2015

Manuel J Moya A<sup>1,2</sup>; P Sánchez <sup>3</sup>, Carmen E Esteves G<sup>1</sup>, Yetzi D Moreno S <sup>1</sup>, Luis E Carmona R <sup>1</sup> Jessica Jiménez <sup>4</sup>

### RESUMEN

Un sistema de gestión de la calidad (SGC) según norma ISO 9001:2015, requiere un soporte documental de sus procesos, que permita a la organización demostrar la eficacia de planificación, operación, control, implantación y mejora continua de su SGC. La producción de animales de laboratorio (AL) requiere además otros documentos que garanticen las buenas prácticas de producción (BPP). **Objetivo:** Describir y analizar los procesos del Bioterio definiendo su documentación según la ISO 9001:2015, para apoyar la operatividad, lograr mejoras y recomendar acciones que garanticen la trazabilidad y la satisfacción del cliente. **Materiales y métodos:** Se hace la descripción del SGC y de BPP diseñado e implantado en la producción de AL bajo condiciones convencionales con barreras. Norma ISO 9001:2015; Mapas y diagramas de procesos, interacciones y documentación nueva y existente. **Resultados:** Se toma como soporte el enfoque de procesos de la ISO 9001:2015; Levantamiento e Identificación de los procesos claves, clientes y partes interesadas; expectativas y requisitos; Definición de las especificaciones del AL a producir; Descripción de diagramas de flujo asociados en recepción, producción, control y entrega; Mantenimiento de la documentación asociada a la gestión de procesos; planes de control, procedimientos, instructivos y registros. **Conclusiones:** -Producción de AL con la documentación especializada que agrega valor al proceso y al SGC. .La documentación coadyuva la valoración, eficacia y adecuación del SGC. Identifican y controla los procesos claves garantizando su función a satisfacción. Estimula la actitud de mejora en la Institución necesaria para el cambio en la cultura de trabajo:

**Palabras Claves:** Documentación, procesos, animal de laboratorio, Calidad.

### ABSTRACT

A quality management system (QMS) according to ISO 9001: 2015 standard requires documentary support of this processes, which allows the organization to demonstrate the efficiency of planning, operation, control, implementation and continuous improvement of its QMS. The production of Laboratory Animals (AL) also requires other documents that guarantee good production practices (BPP). **Objective:** the aim of this study was to describe and analyze the processes of the biotery defining its documentation according to ISO 9001: 2015, to support the operation, achieve improvements and recommend actions that guarantee traceability and customer satisfaction. **Materials and methods:** The description of the SGC and BPP is designed and implemented in the production of AL under conventional conditions with barriers. The ISO 9001: 2015 standard; Maps and diagrams of processes, interactions and new and existing documentation. **Results:** The process approach of ISO 9001: 2015 is taken as support; survey and identification of key processes, clients and interested parties; expectations and requirements; definition of the LA specifications to be produced; description of associated flow diagrams in reception, production, control and delivery; maintenance of documentation associated with process management; control plans, procedures, instructions and records. **Conclusions:** The production of AL with specialized documentation that adds value to the process and the QMS. The documentation contributes to the assessment, effectiveness and adequacy of the QMS. They identify and control the key processes guaranteeing their function to satisfaction and stimulate the attitude of improvement in the Institution necessary for the change in the work culture.

**Key words:** documentation, processes, laboratory animal, quality.

1. Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Gerencia de Producción y Servicios Básicos,
2. Instituto de Medicina Experimental. Sección Bioterio Facultad de Medicina .UCV,
3. Asesor Técnico División de Bioterio.
4. Gerencia de Relaciones Interinstitucionales, mesumoya@yahoo.es, Telf: 0416-6326761

## Introducción

La investigación con animales ha favorecido los avances en la producción y validación de procesos y productos biológicos entre otros. Sin embargo, en el uso de los animales para ofrecer una investigación con resultados confiables, estos requieren estar estandarizados, implicando esta estandarización los aspectos de la calidad genética, parasitológica, microbiológica, nutricional, del ambiente y de uso (Mahouy, 1978<sup>(1)</sup>; Osorio y Rosenkranz, 1990<sup>(2)</sup>; Tatsuji, 1990<sup>(3)</sup>; Nicklas, et al, 1999<sup>(4)</sup>; ACLAM, 2004<sup>(5)</sup>).

En los bioterios es fundamental mantener información documentada, con el objetivo de apoyar la operación de sus procesos, garantizando que estos se ejecuten acorde con lo planificado. La Norma ISO 9001:2015 reúne los requisitos para la certificación de Sistemas de Gestión de Calidad de una organización, los cuales buscan la mejora de los procesos, a fin de satisfacer las expectativas de las partes interesadas, dentro de los requisitos, se encuentra la necesidad de documentar adecuadamente los procesos y la trazabilidad del producto, logrando que cada acción de documentación agregue valor a la cadena productiva y proporcione la confianza necesaria y requerida por los clientes usuarios. En la producción de animales de laboratorio existe un conjunto de documentos (procedimientos, instrucciones de trabajo, especificaciones de calidad, etc.), que garantizan proporcionar la información especializada de la producción; una buena documentación constituye una parte esencial SGC.

En la búsqueda de la calidad, las instituciones han encontrado en los sistemas de gestión una guía para lograr los compromisos institucionales y garantizar el cumplimiento de los objetivos y la satisfacción del cliente. Las Normas ISO presentan un modelo de gestión de la calidad que cuenta con reconocimiento mundial, y busca lograr la aplicación de una serie de principios en los diferentes procesos de una organización, sin importar la naturaleza de sus actividades, su tamaño o razón social.

Realizar la documentación para un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) bajo los requerimientos de la Norma ISO 9001:2015<sup>(6)</sup>, se considera parte vital, ya que en la estructura documental

está plasmada toda la información de la organización y ella permite estandarizar adecuadamente los procesos, realizarles un seguimiento y medición adecuados.

Sin embargo en la mayoría de los casos las instituciones obvian la importancia de un sistema de documentación organizado, cuando desea iniciar un proceso de acreditación o certificación, y por lo tanto destinan a estos, pocos recursos y escasa atención, olvidando que son una fuente de información, que encierran todos los procesos, actividades y tareas que se realizan, y donde quedan registrados todas las facetas de un ciclo productivo. Por consiguiente, si existe un proceso deficiente de documentación, los procesos y los resultados no serían confiables y pondrían en tela de juicio el sistema de calidad de la institución y lo colocaría en desventaja dentro de otras.

En base a lo antes expuesto, en los Bioterios es fundamental mantener y conservar información documentada, con el objetivo de apoyar la operación de sus procesos y para tener la certeza de que estos se ejecutan acorde con lo planificado.

Por lo tanto el objetivo de la investigación fue establecer la descripción y análisis de los procesos del Bioterio del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR) definiendo su documentación, relacionado con el numeral 7.5 de la Norma ISO 9001:2015, para apoyar la operatividad, lograr mejoras y recomendar acciones que garanticen la trazabilidad y la satisfacción del cliente.

## DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

Contar con estructura de aseguramiento de la calidad que propicie el conocimiento de los procesos medulares, procedimientos y demás actividades dentro de una institución, permiten planificar y lograr el mejoramiento continuo de la misma; un Bioterio como unidad de soporte de la institución no es ajeno a esta realidad. Se hace una descripción del Sistema de Gestión de la Calidad, (SGC) y de Buenas Prácticas de Producción (BPP) diseñado, implantado en la producción de animales experimentales producidos en condiciones convencionales protegida (Ratones), bajo el siguientes esquema: Levantamiento de mapas de procesos para la implementación eficaz del SGC, interaccio-

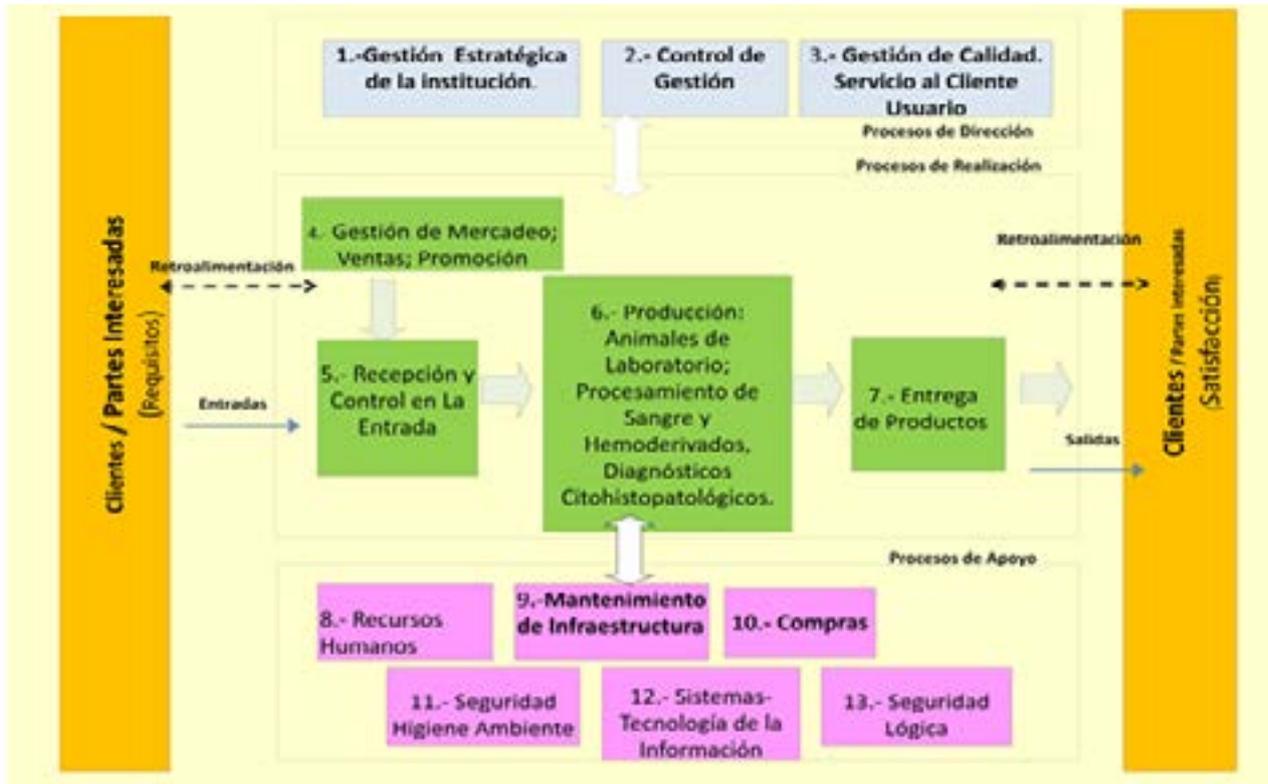


Figura 1: Mapa de Procesos del Bioterio del INHRR

nes entre estos procesos, y documentación de los procesos en la extensión necesaria para asegurar su eficaz operación y control.

### RESULTADOS OBTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN

Como resultado de esta investigación, actualmente el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" posee un sistema documental robusto que data de más de 10 años, con sus actualizaciones respectivas, considerando la normalización como herramienta y para contribuir con el fortalecimiento del Sistema Público Nacional de Salud, a través de la trazabilidad y la garantía de la calidad de los procesos.

Para poder llegar a estos resultados antes de establecer y documentar el objetivo propuesto se hizo necesario un diagnóstico general de la situación actual del Bioterio con respecto al cumplimiento de la Norma ISO 9001:2015 y de esta manera saber qué documentos existían, lo que permitió establecer las actividades a llevar a cabo para cumplir con el objetivo de la investigación y la exigencia de la norma.

Se toma como soporte el enfoque de procesos de la Norma ISO 9001:2015, atendiendo la nece-

sidad de identificación y definición de los procesos estratégicos, medulares y de apoyo, alineados al marco estratégico y normativo. A continuación se presenta el Mapa de Procesos del Bioterio, que permite conocer cómo funciona la organización y tener visión clara de todos los procesos y su interrelación (**Figura 1**) con los procesos claves, clientes y partes interesadas, expectativas y requisitos, definición de la especificaciones del animal de laboratorio a producir.

Los Mapas de procesos son herramientas útiles para la implementación SGC, permiten conocer y comprender mejor lo que la organización hace, su enfoque y cómo lo hace, a través de los procesos, las personas y sus relaciones.

Permiten visualizar la secuencia de los procesos y su interacción, facilitando la orientación de la organización hacia sus usuarios y grupos de interés, formando así, el proceso general de la institución (FONDONORMA-ISO 10005:2005<sup>(7)</sup>).

El mapa de procesos del Bioterio está dividido en 3 etapas constituidas por los principales procesos que involucran el Sistema de Gestión de la Calidad. Estas etapas se describen a continuación:

### • Procesos de la Dirección

En esta etapa, se refiere fundamentalmente a aquellos procesos que están ligados directamente con las políticas y directrices de la alta Gerencia y Gestión de la Calidad

### • Procesos Operativos

En esta etapa, se refiere fundamentalmente a aquellos procesos que están ligados directamente con la realización del producto. Son los procesos en línea.

Los procesos que se detallan en esta etapa del Sistema de Gestión de la Calidad del Bioterio los constituyen los procesos de gestión de compras, mercadeo y gestión de producción de animales de laboratorio, sub productos y servicios.

### • Procesos de Apoyo

En esta etapa, se refiere fundamentalmente a aquellos procesos que dan soporte a los procesos

operativos.

Los procesos que se detallan en esta etapa del Sistema de Gestión de la Calidad del Bioterio, los constituyen los procesos de la Gerencias de Recursos Humanos, Informática y Seguridad, las Divisiones Mantenimiento, Servicios Generales y Compras.

Allí se representa gráficamente la metodología del enfoque de procesos del "Planificar-Hacer Verificar-Actuar" también conocido el Ciclo Shewhart ó P.H.V.A Los requisitos del sistema de gestión de la calidad

Especificados de la Norma ISO 9001:2015 son complementarios a los requisitos para los productos y servicios. El enfoque a procesos permite a una organización planificar sus procesos y sus interacciones.

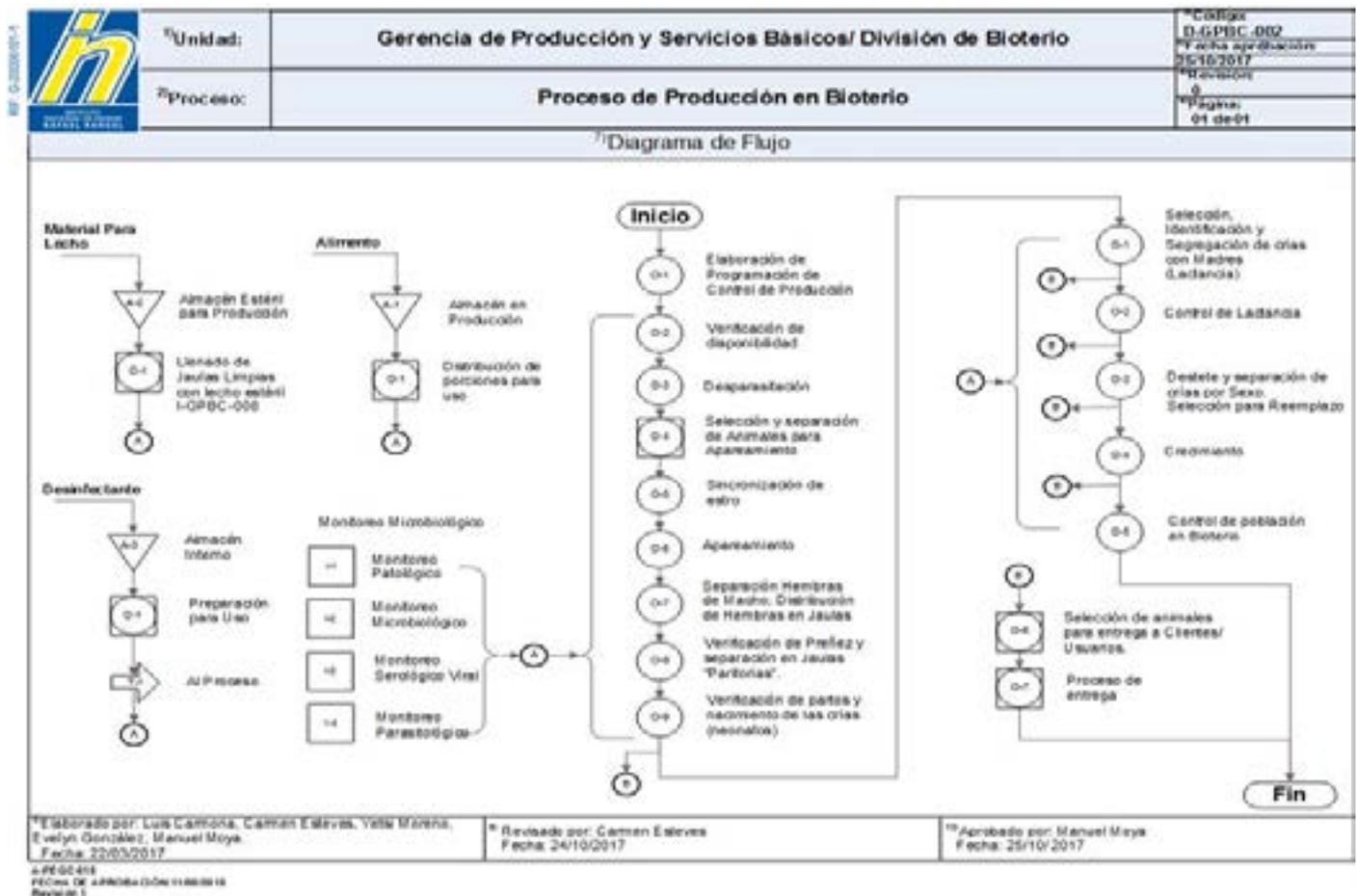


Figura 2: Diagrama de flujo asociado a la recepción, producción, control y entrega. Bioterio del INHRR

El PHVA es una filosofía de trabajo que se puede desplegar dentro de cada uno de los procesos de la organización y a través de sus interacciones. Está íntimamente asociada con la planificación, la implementación, la verificación y la mejora. (ISO/TC 176/SC 2/N 544R3<sup>(8)</sup>).

El ciclo PHVA permite a una organización asegurarse de que sus procesos cuenten con recursos. Luego de diseñar el mapa de procesos del Bioterio fue necesario establecer la caracterización de los procesos estratégicos, misionales y de apoyo, permitiendo identificar sus entradas, actividades, salidas, indicadores, documentos, responsables,

		<b>P-GPBC-000</b> Fecha de aprobación: 14/11/2017 Revisión: 0 Página 3 de 22
<b>Instituto Nacional de Higiene</b> <b>"Rafael Rangel"</b>		
<b>PRODUCCIÓN DE RATONES EN EL BIOTERIO INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE RAFAEL RANGEL</b>		
Gerencia de Producción y Servicios Básicos División de Bioterio		
<b>Contenido:</b>		
1.- Propósito: .....		5
2.- Alcance: .....		5
3.- Autoridad y Responsabilidad: .....		5
4.- Términos y Definiciones: .....		5
5.- Documentos Relacionados: .....		5
5.1.- Base Legal: .....		6
5.2.- Documentos del SGC: .....		6
6.- Descripción del Proceso Documentado: .....		7
6.1.- Normas: .....		7
6.2.- Procedimiento: .....		7
6.2.1.- Elaboración de Programa de Control de Producción (O-010) .....		7
6.2.2.- Verificación de Disponibilidad (O-020).....		9
6.2.3.- Desparasitación (O-030).....		10
6.2.4.- Selección y Separación de Animales para Apareamiento (O-040).....		10
6.2.5.- Sincronización de estro (O-050) .....		10
6.2.6.- Apareamiento (O-060) .....		10
6.2.7.- Separación hembras de los machos; Distribución de hembras en Jaulas (O-070) .....		12
6.2.8.- Verificación de Preñez y Separación en Jaulas "Paritorias" (O-080).....		13
6.2.9.- Verificación de partos y nacimiento de crías (O-090) .....		14
6.2.10.- Selección, Identificación y Segregación de crías con Madres (Lactancia) (O-100).....		15
6.2.11.- Control de Lactancia (O-110).....		16
6.2.12.- Destete y separación de crías por Sexo. Selección para Reemplazo (O-120).....		17
6.2.13.- Crecimiento (O-130).....		18
6.2.14.- Control de población en bioterio (O-150).....		19
6.2.15.- Selección de animales para entrega a Clientes/Usuarios (O-190) .....		19
7.- Registros: .....		21
Bibliografías Consultadas: .....		21
Anexos: .....		22
A.PEGC-005 Fecha de Aprobación: 11/08/2015 Revisión 1		

Figura 3: Tabla de Contenido del Procedimiento para la Producción de Ratones del Bioterio INHRR

clientes y proveedores.

Luego de diseñar el mapa de procesos del Bioterio fue necesario establecer la caracterización de los procesos estratégicos, misionales y de apoyo, permitiendo identificar sus entradas, actividades, salidas, indicadores, documentos, responsables, clientes y proveedores.

Se realizó la descripción de los diagramas de flujo asociados a la recepción, producción, control y entrega (**Figura 2**).

Un diagrama de flujo es una representación gráfica que desglosa un proceso en cualquier tipo de actividad a desarrollarse tanto en empresas industriales o de servicios y en sus departamentos, secciones u áreas de su estructura organizativa.

Son de gran importancia ya que ayudan a designar cualquier representación gráfica de un procedimiento o parte de este. En la actualidad los diagramas de flujo son considerados en la mayoría de las empresas como uno de los principales instrumentos en la realización de cualquier método o sistema. (Manene 2018<sup>(9)</sup>).

Mantenimiento de la documentación asociada a la gestión de procesos, planes de control, procedimientos, instructivos y registros

La documentación es el conjunto de manuales de calidad, procedimientos operacionales estándares (POE), instructivos, formularios, informes, protocolos de análisis, registro de datos que sirven de evidencias del sistema de calidad del laboratorio y permiten la trazabilidad de los datos (OMS, 1998<sup>(10)</sup>).

La documentación es una parte esencial de cualquier Sistema de Calidad y la magnitud de la misma puede variar en dependencia del tamaño de la organización, tipo de actividad, complejidad e interacción de los procesos y la competencia del personal, ya que en ello está inmerso toda la información, los procedimientos adecuados y eficaces; lo que permitirá guiar a la organización de una manera práctica y coordinada, asegurando así que los productos ofrecidos reflejen un alto grado de calidad y la satisfacción del cliente (Patiño y Vergara, 2017<sup>(11)</sup>). Se elaboró el Procedimiento para la Producción de

Ratones del Bioterio INHRR, (**figura 3**) posee la descripción precisa del paso a paso de las actividades que se llevan a cabo dentro del Bioterio, es decir el desarrollo de las actividades.

Este es un documento interno de la organización al cual se le debe aplicar control para asegurarse de que esté disponible y sea idónea para su uso, donde y cuando se necesite y este protegida adecuadamente. Para complementar el procedimiento, existen las instrucciones de trabajo, los cuales son utilizados para documentar procesos específicos.

Todos estos instructivos y procedimientos se encuentran detalladamente escritos en documentos normativos del Bioterio o de referencias oficializados por organismos regulatorios del país (La Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (1999); Ley Orgánica del Sistema Venezolano para la Calidad en el año 2002; Ley para la Protección de la Fauna Doméstica Libre y en Cautiverio de 2010; Ley de Salud Agrícola Integral 2008, Manual para la Producción y uso ético de los animales de laboratorio; Asociación Venezolana para la Ciencia de los Animales de Laboratorio (AVECAL), 2008; Normas Generales de Control Interno, 2015; Contraloría General de la República) y de referencia internacional (Manual sobre el Cuidado y Uso de los Animales de Experimentación; Consejo Canadiense de Protección de los Animales, 1998 y Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute of Laboratory Animal Resources. Commission on Life Sciences, 2011, constituyen documentos bases en el Sistema de Gestión de la Calidad del Bioterio.

Castillo y Osorio (2011<sup>(12)</sup>) establecen que en todos los procesos organizacionales, la documentación contribuye a lograr la conformidad de los requisitos del cliente y la mejora de calidad porque provee de información apropiada para cada etapa de la implementación de un sistema de gestión, desde su planificación hasta su evaluación. Además, mediante la documentación se pueden trazar líneas de respetabilidad y trazabilidad porque proporciona evidencias objetivas. Cabe destacar que a través de la documentación se puede valorar la eficacia y la adecuación continua del Sistema de Gestión de la Calidad. (ISO 9000:2000<sup>(13)</sup>; Silva, 2004<sup>(14)</sup>; Hernández Roca et al, 2010<sup>(15)</sup>).

Cabe señalar que partiendo de esta metodología

**PLAN del Control de la Calidad del Proceso**  
Nombre del Proceso: Producción de Animales de Laboratorio en BIOTERIO  
Equipo Promotor: Carmen Esteves, Manuel Moya, Luis Carmona, Yetzi González, Yessy Moreno

Número o Código: \_\_\_\_\_  
Página 01 de 01  
Fecha de Aprobación: \_\_\_\_\_

**Recepción y acondicionamiento de Material para Lecho Sanitario**

Código	Nombre del Proceso, Sub-Proceso, Etapa o Actividad	Descripción de la actividad o actividad		Evidencia o Evidencia esperada para el control	Criterio	MÉTODO DE CONTROL DE PROCESOS (O7 PROCESO)						
		Del Proveedor (Servicio)	Del Proceso			Intervención del personal	Almacenamiento de insumos e insumos	Cómo y dónde está el control	Responsable del control del proceso	Actividad a realizar en su ejemplo (o actividad)	Frecuencia (días) de la actividad	Observaciones
1	Recepción de Material por Aplicación Directa al Laboratorio	Control Perceptivo	Comunidad Autónoma de Canarias CONTROL Perceptivo	Formatos de Control de calidad según producto Procedimiento Regulado	11	Inspección Visual	SI/NO con calificación de material recibido	F. (SI/NO) con Control de calidad de insumos, F. (SI/NO) con Registro de actividad y F. (SI/NO) con control de calidad de producción	Personal de Atención General	Realizar el Proceso de Recepción de Material de Proveedor	Personal de Atención General	No Aplica
2	Recepción de Material para Lecho Sanitario	Humedad Limpieza Cantidad del material Fuerza del material Características de vida (Tipo de material)	Comunidad Autónoma de Canarias	Libro de Humedad, en el caso de elementos extraños Libro de elementos extraños Libro de vida de los animales Libro de fuerza del material Libro de características de vida del producto producido	11	Inspección Visual Olfato	SI/NO con calificación de material recibido (propiedades físicas, químicas)	F. Control de calidad de insumos, F. (SI/NO) con Registro de actividad y F. (SI/NO) con control de calidad de producción	Auxiliar Veterinario de Atención Veterinaria	Verificar e identificar el material. Sin embargo, se debe verificar el producto y el control de la recepción de material y el control de la actividad general	Supervisor de Producción Biológica	Aplicar procedimientos para productos no estándares
3	Almacenamiento del Material	Condición de Almacenaje	Mantenimiento del área	Identificación y etiquetado correcto Disponibilidad de espacio para la recepción del material Acceso seguro Condiciones de espacio	11	Inspección Visual	Inspección visual del área de almacenaje	F. Control de calidad de insumos	Auxiliar Veterinario de Atención Veterinaria	Realizar el transporte de material al lugar de almacenamiento. Organizarlo de la manera que permita la correcta identificación de los materiales	Supervisor de Producción Biológica y Auxiliar de laboratorio	
4	Transporte a Bioterio	Proceso Limpieza	Comunidad Autónoma de Canarias	Libro de vida de los animales Libro de elementos extraños	11	Visual	SI/NO con calificación de material transportado		Auxiliar Veterinario	Realizar el transporte de material	Auxiliar de laboratorio	
5	Acondicionamiento de Material para el Proceso	Identificación con el material Características de vida		Identificación de material según el estándar Disponibilidad de espacio para la recepción del material Acceso seguro Condiciones de espacio	11	Visual	SI/NO con calificación de material preparado		Auxiliar Veterinario	Realizar el transporte de material al lugar de producción	Auxiliar de laboratorio	
6	Control de calidad	Estandarizado	Temperatura de almacenamiento Humedad de almacenamiento Tiempo de almacenamiento	Temperatura de almacenamiento Humedad de almacenamiento Tiempo de almacenamiento	11	Verificación según el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio	SI/NO para calificación de almacenamiento	Registros según el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio (SI/NO)	Auxiliar Veterinario	Realizar el transporte de material al lugar de producción	Auxiliar de laboratorio	
				Verificación de la vida de los animales	11	Visual	SI/NO para calificación de almacenamiento		Auxiliar Veterinario	Realizar el transporte de material al lugar de producción	Auxiliar de laboratorio	
7	Almacenamiento	Condición de Almacenaje	Mantenimiento del área	Temperatura de almacenamiento Humedad de almacenamiento Tiempo de almacenamiento	11	Visual	SI/NO para calificación de almacenamiento		Auxiliar de Laboratorio	Realizar el transporte de material al lugar de producción	Supervisor de Producción	

Figura 4: Plan de Control de Procesos del Bioterio INHRR

se dará las orientaciones para el desarrollo de Plan de Control (figura 4) que es una de las herramientas que describe los pasos de cómo deberían estar sucediendo las cosas para lograr la calidad de un producto/ proceso sin importar la actividad que realiza. La condición es detectar los aspectos críticos de los procesos/productos y poner controles, especificando con qué y cómo realizarla, como verificar que se está haciendo correctamente y cada cuando, así como indicar donde dice cómo hacerlo y qué hacer si se encuentra con alguna anomalía.

### Beneficios del Plan de Control

- Reducción de la variación y los desperdicios.
- Mejora de la calidad de los productos.
- Identificación de las características del producto y proceso y los métodos de control para las fuentes de variación (variables de entrada), que causan variación en las características del producto (variables de salida).
- Contribuye a la satisfacción del cliente, al enfocarse a las características del producto y del proceso que son importantes.
- Asegura la comunicación entre las áreas de planificación, implementación y control.

### CONCLUSIONES

1. En la producción de animales de laboratorio en condiciones convencionales existen una

serie de documentos (Procedimientos e instrucciones operacionales de trabajo, especificaciones de calidad, registros), que agregan valor al proceso, garantizan tener información especializada de estas producciones, constituye una parte esencial del Sistema de Gestión de la Calidad.

2. Cabe destacar que a través de la documentación se puede valorar la eficacia y la adecuación continua del Sistema de Gestión de la Calidad.

3. La documentación es una herramienta fundamental, necesaria para unificar y establecer pautas de trabajo, que garanticen la ejecución adecuada de las actividades realizadas. Es por esto que tiene un impacto significativo en los Bioterios, porque favorece la reconstrucción de estudios, la confiabilidad y reproducibilidad de los datos obtenidos, además de darle un estatus de acreditación.

4. El enfoque a procesos implica la definición y gestión sistemática de los procesos y sus interacciones, con el fin de alcanzar los resultados previstos de acuerdo con la política de la calidad y la dirección estratégica de la organización.

5. Documentar en los Bioterios Nacionales tomando como norma la ISO 9001:2015, permite contar con una herramienta de valor dentro de la organización para mejorar los procesos, satisfacer a los clientes y obtener beneficios para todas las partes interesadas.

6. Para garantizar que todos los procesos

funcionen como un sistema eficaz, la institución debe llevar a cabo un análisis de cómo se interrelacionan los procesos y a la vez reconocer que, por lo general, el elemento de salida de un proceso es el elemento de entrada para otro.

## REFERENCIAS

- Mahouy G. Le concept de barrières physiques dans les contrôles de l'intérieur des unités animales. *Sci. Tech. Anim. Lab.* 1978; 3: 7-17.
- Osorio M, Rosenkranz, A. Animales de laboratorio: Estado actual de la ciencia y la tecnología a nivel internacional y en Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Química Farmacéuticas.* 1990; (8): 7-10.
- Tatsuji. Progresos y perspectivas en la experimentación animal. *Rev de experimentación animal: Órgano oficial de la Sociedad Española de Experimentación Animal.* 1990; 1(1):15-23.
- Nicklas WR, Homberger F, Illgen-Wilcke B, Pohlmeier-Esch G, Jacobi K, Kraft V et al. Implications of infectious agents on results of animal experiment: Report of the Working Group on Hygiene of the Gesellschaft für Versuchstierkunde-Society for Laboratory Animal Science (GV-SOLAS). *Laboratory Animals.* 1999 Jan; 33-39. DOI: 10.1258/002367799780639987.
- American College of Laboratory Animal Medicine (ACLAM). Position statement on animal experimentation. 2004. Disponible en: <http://www.worc.msstate.edu/animalcare/addinfo/docs/aclam.pdf>. (Consultado 11/04/2017).
- International Organization for Standardization. Norma ISO 9001:2015 Disponible en <https://www.iso.org/home.html>. (consultado 02/05/2017).
- FONDONORMA-ISO 10005:2005. Sistemas de Gestión de La Calidad. Directrices para los Planes de La Calidad. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui#iso:std:iso:10005:ed-2:v1:es>. (consultado 02/05/2017).
- ISO (2008) ISO/TC 176/SC 2/N 544R3 Conjunto de documentos para la introducción y el soporte de la serie de normas ISO 9000: Orientación sobre el concepto y uso del "Enfoque basado en procesos" Disponible [http://www.inlac.org/Doc/Doc\\_ISOTS176\\_04\\_11/N544R3\\_Orientacion\\_sobre\\_el\\_Concepto\\_Enfoqu](http://www.inlac.org/Doc/Doc_ISOTS176_04_11/N544R3_Orientacion_sobre_el_Concepto_Enfoqu). (consultado 28/05/2017).
- Manene Luis MS. Diagramas de flujo: Su definición, objetivo, ventajas, elaboración, fases, reglas y ejemplos de aplicaciones. (01/ene/2018). Blog: Plan de Marketing 2018. Disponible en: <http://www.luismiguelmanene.com/2011/07/28/los-diagramas-de-flujo-su-definicion-objetivo-ventajas-elaboracion-fases-reglas-y-ejemplos-de-aplicaciones/>.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Diccionario de Términos de Promoción de la Salud. Ginebra: OMS; 1998.
- Patiño González J, Vergara Grajales A. Elaboración de la Estructura Documental del Sistema de Gestión de Calidad y Guía de Implementación Bajo los Requisitos de La Norma ISO 9001:2015 en La Empresa Fibravid S.A.S. Universidad Católica de Pereira, Facultad de Ciencias Básicas e Ingeniería, Ingeniería Industrial, Pereira, Colombia. 2017. Disponible en: <http://www.repositorio.ucp.edu.co:8080/jspui/bitstream/10785/4377/1/DDMI-IND37>( Consultado 15/06/2017).
- Castillo Fonseca JM, Osorio Huacuja C. La información documental para la implementación de sistemas de gestión de calidad aplicando la metodología de sistemas blandos. *Anales de Documentación.* 2011; 14(1): 17p. Disponible en:<http://revistas.um.es/analesdoc/article/viewFile/119821/11425>. (Consultado 17/05/2017)
- Norma internacional ISO 9000:2000 Sistemas de gestión de la calidad. Disponible en: <http://iso9001calidad.com/iso-9001-2000-sistemas-gestion-calidad-requisitos-21.html>. ( Consultado 02/04/2017).
- Silva A. Propuesta para a implantação, implementação e avaliação de um programa de gestão da qualidade nos laboratórios de referência para a vigilância epidemiológica da Fiocruz. Escola Nacional de Saúde pública, Fiocruz, Rio de Janeiro. Mestrado. Dissertação em Mestrado Profissional em Gestão de C&T em Saúde. 2004. Disponible en: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4600>. (Consulta: 03/03/2017).
- Hernández Roca A, Sosa Teste IM, Castillo Rodríguez R. Sistema de Gestión de la Calidad y de Buenas Prácticas en la Producción de Animales Experimentales Producidos en Condiciones Convencionales. *RED-VET.* 2010, Jun; 11(6): 40p. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63613171007> (Consulta: 03/03/2017).



# Especialistas graduados en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", tutoría y trabajos especiales de grado en el área de Micología Médica durante el periodo 2007 - 2014

## Specialists graduated in the National Institute of Hygiene "Rafael Rangel", tutorship and degree theses in the area of Medical Mycology, period 2007 - 2014

Alexander Laurentin<sup>1,2</sup>, Gladys González<sup>1</sup>

### RESUMEN

El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR) inició las actividades académicas de la Especialización en Micología Médica en septiembre de 2007. En los primeros ocho años de actividad, el Instituto ha concluido cuatro cohortes de especialistas. El objetivo del presente trabajo fue presentar una descripción de los especialistas graduados en el INHRR, los tutores y los trabajos especiales de grado (TEG) en el área de micología médica durante el periodo 2007 - 2014. Para ello, se realizó una investigación documental y de tipo descriptiva, revisando los expedientes resguardados en los archivos de la Coordinación de Postgrado de la Gerencia de Docencia e Investigación del INHRR. Con este programa de postgrado, el Instituto graduó a 23 especialistas en micología médica con un elevado índice académico (17,5 puntos). La mayoría de los egresados de la especialización fueron mujeres bioanalistas egresadas de la Universidad Central de Venezuela, quienes laboraban en entes públicos al momento de iniciar el programa. El 61% de los TEG defendidos se realizaron dentro de dos de las líneas de investigación que lleva adelante el Departamento de Micología Médica del INHRR, a saber: las micosis en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos utilizando el diagnóstico convencional y la resistencia antifúngica de hongos levaduriformes. Ocho profesionales fueron los encargados de dirigir los TEG, bajo la figura de tutor: dos se destacaron por haber dirigido el 52% de los TEG y tres por ser egresados de la especialización. Solo el 38% de los tutores fueron externos al Instituto.

**Palabras clave:** tutor, trabajo especial de grado, especialización en micología médica, postgrado-Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" - Venezuela, Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" - Venezuela

### ABSTRACT

The National Institute of Hygiene "Rafael Rangel" (INHRR) began the academic activities of the Medical Mycology Specialization in September 2007. In the first eight years, the Institute has graduated four cohorts of specialists. The aim of this work was to present a description of the specialists graduated in the INHRR, their advisors and degree theses (DT) in the field of medical mycology, during the period 2007 - 2014. Documentary and descriptive research were carried out; reviewing the records kept in the Postgraduate Coordination archives of the Management for Teaching and Research, INHRR. With this program, the Institute graduated 23 specialists in medical mycology with a high academic score (17.5 points). Most of the specialists were bioanalyst women graduated from the Central University of Venezuela, who worked in public entities at the beginning of the program. Sixty-one percent of the DT was conducted in two of the research lines carried out by the Department of Medical Mycology, INHRR, namely: mycoses in immunocompetent and immunocompromised patients using conventional diagnosis and antifungal resistance of yeast infections. Eight professionals supervised the DT, under the figure of tutor. Two tutors excelled for supervising 52% of the DT and three tutors for being graduates of the specialization. Only 38% of the tutors were external to the Institute.

**Keywords:** advisor, degree thesis, medical mycology specialization, postgraduate studies-National Institute of Hygiene "Rafael Rangel" - Venezuela, National Institute of Hygiene "Rafael Rangel" - Venezuela

1 Gerencia de Docencia e Investigación, Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Ministerio del poder popular para la Salud.

2 Instituto de Biología Experimental, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela.

Autor de correspondencia: Gladys González. Teléfono: 0212-2191633, correo electrónico: gladys.gonzalez@inhrr.gob.ve.

## Introducción

En el año 2003, el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR) emprendió el proyecto para lograr el reconocimiento como institución autorizada para otorgar títulos de postgrado. La experiencia docente acumulada durante décadas, a través de los cursos de extensión no conducentes a grado académico y de los cursos de postgrado en convenios formales, tanto con distintas universidades nacionales como con institutos de investigación, sirvió de base para iniciar el camino hacia la consolidación de programas de postgrado propios y cónsonos con los requerimientos exigidos por el Consejo Nacional de Universidades (CNU) en Venezuela<sup>(1)</sup>. Es así como el 4 de noviembre de 2005, el CNU autorizó al INHRR para ofrecer programas de postgrado<sup>(2)</sup> y 16 meses más tarde, el 2 de marzo de 2007, autorizó la creación y funcionamiento del programa de postgrado: Especialización en Micología Médica<sup>(3)</sup>. La especialización tuvo su origen en el Curso de Postgrado no conducente a grado académico de Micología Médica (con duración de un año) creado en 1991 y auspiciado durante nueve años por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Durante este periodo se formaron 43 profesionales de la salud (21 médicos y 22 bioanalistas) para desempeñarse competentemente en esta disciplina<sup>(4)</sup>.

La especialización en micología médica es la única especialización en el área registrada en el Directorio Nacional de Postgrado, bajo el código 2626, del Consejo Consultivo Nacional de Postgrado<sup>(5)</sup> del CNU. El postgrado más afín a la especialización a nivel nacional es la maestría en micología de la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (código 331), pero también destacan la especialización en microbiología médica (código 1058) de la Universidad Central de Venezuela, la maestría en microbiología mención clínica (código 1642) y la especialización en microbiología (código 1645) de la Universidad de Los Andes<sup>(5)</sup>.

El programa de postgrado Especialización en Micología Médica comenzó las actividades académicas el lunes 3 de septiembre de 2007<sup>(1)</sup>. Este programa tiene como objetivo formar especialistas con las competencias para diagnosticar, prevenir y estudiar epidemiológicamente las diferentes manifestaciones de micosis que afectan a la población venezolana, así como para asesorar equipos

de salud y a la población en general, en materia de prevención de estas patologías, con un amplio sentido ético y moral.

De acuerdo con el primer material informativo sobre la especialización, el programa está dirigido a bioanalistas y a médicos con especialidad en medicina interna, microbiología, infectología, epidemiología, dermatología, pediatría o anatomía patológica. Con una carga académica de 31 unidades crédito (distribuidas en nueve materias, una pasantía profesional, tres seminarios, el proyecto y el trabajo especial de grado), tiene una duración de cuatro semestres y es de carácter presencial. Con las materias obligatorias se tratan aspectos como la micología general, la micología médica, la micología clínica, la histopatología de las micosis, la epidemiología y estadística en micología, la inmunología y la introducción a la investigación. Entre las opciones de las materias electivas están las técnicas de comunicación y facilitación y la evaluación de la susceptibilidad a los antifúngicos.

Finalmente, el material informativo enumera los objetivos del programa: (i) capacitar a los profesionales en las técnicas para el diagnóstico micológico, (ii) ejercitar a los participantes en la interpretación y el análisis de los resultados del diagnóstico micológico, (iii) formar profesionales que sean capaces de orientar el tratamiento clínico de las micosis, (iv) entrenar a los participantes en la formulación de programas comunitarios para la prevención y el seguimiento de las micosis, y (v) estimular en el participante el trabajo en equipo, conducente en la atención integral del paciente con micosis.

Desde el inicio de las actividades académicas de este programa de postgrado hasta el año 2014, se han iniciado y culminado en forma ininterrumpida cuatro cohortes de especialistas. El objetivo del presente trabajo es presentar una descripción de los especialistas graduados en el INHRR, los tutores y los trabajos especiales de grado (TEG) en el área de micología médica durante el periodo 2007 – 2014.

### ¿Cómo se obtuvo la información?

Se realizó una investigación con diseño no experimental, retrospectivo y de corte longitudinal. Para

ello, se revisaron los expedientes de todos los estudiantes inscritos resguardados en los archivos de la Coordinación de Postgrado de la Gerencia de Docencia e Investigación del INHRR y se seleccionaron aquellos que completaron todos los requisitos para la obtención del grado de especialista en micología médica durante el periodo 2007 - 2014.

De los expedientes se obtuvo la siguiente información sobre los egresados: género, año de graduación en la especialización, título de pregrado, título de postgrado si es médico cirujano, institución donde obtuvo el título de tercer nivel, institución donde se desempeñaba al inicio de la especialización e índice académico obtenido en la especialización. De los TEG se obtuvo el título, resumen y nombre del tutor. Las líneas de investigación en donde se enmarcaron los TEG se obtuvieron del documento de solicitud de acreditación del programa de Especialización en Micología Médica remitido al CNU el 30 de abril de 2014. Los descriptores temáticos que identifican a los TEG se obtuvieron del Servicio Técnico del Departamento de Información y Divulgación Científica de la Gerencia de Docencia e Investigación del INHRR. Finalmente, en una entrevista no estructurada, de tipo informal y realizada por correo electrónico, el egresado reveló datos sobre donde laboraba para el año 2014. Esta entrevista se realizó en agosto y septiembre de 2015. Los datos se muestran en tablas. Las proporciones se expresan en porcentaje. En algunos casos, se muestra el promedio, excepto para el índice académico, variable que se expresó como la mediana y el rango intercuartil.

### Los especialistas en micología médica

En el periodo evaluado se graduaron 23 especialistas en micología médica, distribuidos en cuatro cohortes: seis graduados en el año 2008, seis graduados en el 2010, ocho graduados en el 2012 y tres graduados en el 2014. La especialización ha graduado en promedio 5,75 profesionales por cohorte; mayor promedio que el obtenido en las primeras cuatro cohortes del Curso de Postgrado en Micología Médica, del cual egresaron en promedio 4 profesionales en el periodo 1991 - 1994<sup>(6)</sup> y 4,78 profesionales por cohorte en las nueve ocasiones (1991 - 2000) en que se dictó el curso (4). El índice académico logrado por los especialistas durante sus estudios obtuvo una mediana de 17,5 (rango intercuartil 17,0; 18,3) puntos.

Los egresados fueron mayoritariamente mujeres: 20 egresadas (87%) y 3 egresados (13%). La mayoría de los egresados eran licenciados en bioanálisis (20/23; 87%) y solo 3/23 eran médicos cirujanos (13%). Los médicos cirujanos tenían uno o dos postgrados en las áreas de infectología y dermatología (este último junto con pediatría o con medicina interna). El bajo número de médicos cirujanos (13%) que han optado por esta especialización contrasta con la paridad obtenida en las nueve ediciones del Curso de Postgrado de Micología Médica, donde el 49% de los participantes fueron médicos cirujanos<sup>(4)</sup>. Hasta ahora no ha egresado de la especialización ningún médico cirujano con postgrado en las áreas de microbiología, epidemiología ni anatomía patológica.

El título de tercer nivel fue obtenido mayoritariamente en la Universidad Central de Venezuela (57%); seguido de las universidades de Carabobo (26%), de Los Andes (13%) y de Oriente (4%; **Tabla I**).

Institución*	Número de egresados
Universidad Central de Venezuela	13†
Universidad de Carabobo	6
Universidad de Los Andes	3
Universidad de Oriente	1
Total	23

**Tabla I. Alma mater de los egresados de la especialización**

\*Institución donde el egresado obtuvo el título de médico cirujano o de licenciado en bioanálisis.

†Tres de estos egresados eran médicos cirujanos.

La mayoría de los estudiantes de la especialización provenían de entes públicos: 13/23 (57%), de los cuales dos (9%) eran trabajadores del INHRR. El resto (10/23; 43%) trabajaba en entes privados. Para el año 2014, la mayoría de los egresados (8/13; 62%) se desempeñaba en la administración pública, con cargos en el Hospital "Dr. José Francisco Molina Sierra", el Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", el INHRR, la Universidad Central de Venezuela, la Universidad de Carabobo, entre otros entes públicos. Por otra parte, 5/13 (38%) de los egresados trabajaban en instituciones privadas, como laboratorios clínicos y en clínicas particulares. Dos de los egresados trabajaban en ambos tipos de instituciones para el 2014. No se obtuvo respuesta de 10/23 (43%) de los egresados.

### Los trabajos especiales de grado

Los 23 TEG realizados en la especialización en micología médica estuvieron enmarcados en varias de las líneas de investigación, desarrolladas por el Departamento de Micología de la Gerencia Sectorial de Diagnóstico y Vigilancia Epidemiológica del INHRR, a saber: las micosis en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos (diagnosticadas tanto en forma convencional como por métodos moleculares), las candidiasis sistémicas, la resistencia antifúngica de los hongos levaduriformes y la resistencia antifúngica de los hongos filamentosos (**Tabla II**). Además, otra línea de investigación lleva a cabo la organización y el registro de las cepas de hongos levaduriformes y filamentosos existentes en la micoteca del Departamento de Micología del INHRR, la cual se desarrolla en forma transversal a las cinco líneas ya mencionadas.

La **Tabla II** muestra que el 57% de los TEG se han realizado en el marco de las líneas de resistencia antifúngica y el 35% en las líneas que estudian las micosis en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos. En el caso de los 13 estudios sobre resistencia antifúngica, el 62% se realizó en hongos levaduriformes y el 38% en hongos filamentosos. De los ocho trabajos elaborados sobre las micosis en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos, el 75% se realizó utilizando el diagnóstico convencional y en el 25% se empleó el diagnóstico molecular.

El estudio de las micosis en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos utilizando el diagnóstico convencional y la resistencia antifúngica de los hongos filamentosos fueron las dos líneas de investigación más exploradas dentro de la especialización, a juzgar por el hecho de que juntas representan el 61% de los TEG y que en las cuatro cohortes de egresados hubo al menos un TEG en cada una de esas dos líneas (**Tabla II**).

El Anexo 1 lista los títulos de los TEG realizados por los egresados de las cuatro cohortes, desglosados entre las diferentes líneas de investigación del INHRR.

**Departamento de Micología.** Los estudios de micosis mediante el diagnóstico molecular se centraron en el diagnóstico del *Pneumocystis jirovecii*; mientras que, utilizando el diagnóstico convencional se estudiaron la candidiasis vulvovaginal, paracoccidioidomicosis, úlceras corneales de etiología fúngica, levaduras, síndrome pioverrugoide y las micosis sistémicas en pacientes VIH/SIDA. Las candidiasis sistémicas se estudiaron en las unidades de cuidados intensivos neonatal y pediátrica de hospitales. Por otra parte, la resistencia antifúngica de los hongos levaduriformes se estudió en *Candida spp.* y en *Cryptococcus spp.* Y la de los hongos filamentosos en *Aspergillus spp.*, *Fusarium* y en *Microsporum canis*.

Adicionalmente 12/23 (52%) de los TEG (Anexo 1), elaborados en el marco de tres de las líneas de

Línea de investigación	Año				Total
	2008	2010	2012	2014	
Micosis en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos (diagnóstico convencional)*	1	1	3	1	6
Micosis en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos (diagnóstico molecular)	2	—	—	—	2
Candidiasis sistémicas	—	1	1	—	2
Resistencia antifúngica de los hongos levaduriformes*	3	2	1	2	8
Resistencia antifúngica de los hongos filamentosos*	—	2	3	—	5
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>23</b>

Tabla II. Número de trabajos especiales de grado producidos por la especialización en micología médica del INHRR, desglosado por año y por línea de investigación

\*La organización y el registro de las cepas de hongos levaduriformes y filamentosos existentes en la micoteca del Departamento de Micología del INHRR es una línea transversal a esta línea de investigación.

investigación señaladas en la Tabla II, también se realizaron en el marco de la línea de investigación titulada: la organización y el registro de las cepas de hongos levaduriformes y filamentosos existentes en la micoteca del Departamento de Micología del INHRR. Con la finalidad de ampliar las áreas desarrolladas en los TEG se presenta, en el **Anexo 2**, una lista de los descriptores temáticos bajo los cuales se indizaron los TEG en la Biblioteca del INHRR.

### La tutoría de los trabajos especiales de grado

Ocho destacados profesionales de la micología médica han realizado la tarea de supervisar el desarrollo y la culminación exitosa de los TEG, bajo la figura de tutor (**Tabla III**), lo que promedia 2,9 TEG por tutor. Las tres tutoras de TEG de la primera promoción realizaron el Curso de Postgrado en Micología Médica: Vera Rekiávina y Maribel Dolande egresaron del primer curso y María M. Panizo, egresó del séptimo curso<sup>(4)</sup>; resaltando la importancia del curso en la consolidación de la especialización.

Sobresale el hecho que tres egresados de la especialización en micología médica se incorporaron a dirigir TEG: Giuseppe Ferrara y Heidi Reyes durante la segunda cohorte y Sofía Selgrad durante la tercera cohorte (**Tabla III**). Que el 13% de los egresados ya hayan participado como tutores, apunta a que se está formando la generación de relevo que dará continuidad al programa de postgrado.

A partir de la segunda cohorte se inició el apoyo de tutores externos al INHRR con la incorporación de cuatro profesionales: Heidi Reyes del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos", Ángela Ruiz del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, Sofía Mata del Instituto de Medicina Tropical "Dr. Félix Pifano" de la Universidad Central de Venezuela y Sofía Selgrad (**Tabla III**). La incorporación de tutores externos ha ampliado el abanico de las investigaciones desarrolladas y fortalecido la cooperación interinstitucional.

La distribución de las tutorías de los TEG no fue uniforme en el periodo de estudio: el 78% de los TEG fueron dirigidos por el 50% de los tutores. Dos tutoras (25%) destacan por el número de TEG que han supervisado: Maribel Dolande y María M. Panizo, juntas han dirigido el 52% de los TEG de la especialización; destacándose la labor de Maribel

Dolande, quien ha supervisado al menos un TEG en cada cohorte (**Tabla III**).

### Conclusión

Indudablemente el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" dio un paso decisivo al crear la Especialización en Micología Médica, única en el país, la cual ha dado su fruto al contar 23 especialistas egresados entre 2007 y 2014. La mayoría de los especialistas son mujeres bioanalistas graduadas en la Universidad Central de Venezuela. La producción de los trabajos especiales de grado ha fortalecido el componente de investigación como función primigenia del Instituto; haciendo aportes principalmente en el campo de la resistencia antifúngica de hongos levaduriformes y de las micosis en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos, utilizando el diagnóstico convencional. Tres de los ocho profesionales que dirigieron los trabajos especiales de grado, bajo la figura de tutor, son egresados de la especialización, por lo que se está forjando la generación de relevo necesaria para continuar con la formación de profesionales que se destaquen en el área de la micología médica en Venezuela.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a Alexander Córcega y a Yajaira Oropeza por facilitar la revisión de los expedientes, y a Greilys Ortega por suministrar los descriptores temáticos de los TEG.

### Referencias

1. Mayer G, Castellano B, González G, Aponte C, Oropeza Y, Márquez LA, Cardona R. Desarrollo Histórico y Avances de la Gerencia de Docencia e Investigación del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Rev. Inst. Nac. Hig. "Rafael Rangel", 2008; 39(1): 64-86.
2. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela. N° 38.344. 27 de diciembre de 2005. Ministerio de Educación Superior. Resolución N° 1.593.
3. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela. N° 38.651. 23 de marzo de 2007. Ministerio del Poder Popular para la Educación Superior. Consejo Nacional de Universidades. Resolución N° 050.
4. Reviákina V, Panizo MM, Dolande M. Curso de Postgrado de Micología Médica en Venezuela a través del tiempo. Rev. Inst. Nac. Hig. "Rafael Rangel", 2003; 34(1): 37-41.
5. Directorio Nacional de Postgrado. Consejo Consultivo Nacional de Postgrado. Consejo Nacional de Universidades. Disponible en: [http://www.ccnpg.gob.ve/directorio\\_nacional/default.asp](http://www.ccnpg.gob.ve/directorio_nacional/default.asp). (Consultado el 5 de septiembre de 2016).
6. Vargas Montiel H. Historia de la micología en Venezuela – Extracto de la conferencia "Dr. Martín Vegas". Dermatol. Venez., 1996; 34(3): 111-117.

**Recibido: 12 de julio de 2017 Aprobado: 07 de diciembre de 2018**

## Anexo 1

### **Título de los trabajos especiales de grado producidos por la especialización en micología médica del INHRR, desglosado por línea de investigación**

#### **Línea: Micosis en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos (diagnóstico convencional)**

Candidiasis vulvovaginal en pacientes ambulatorias: frecuencia y susceptibilidad a los antifúngicos. Concordancia entre el examen directo en fresco y tres métodos de laboratorio para el diagnóstico de la paracoccidioidomicosis.

Frecuencia de úlceras corneales de etiología fúngica en el Hospital Universitario de Caracas, 2008 – 2012.

Identificación de levaduras mediante la técnica convencional y dos técnicas automatizadas.\*

Síndrome pioverrugeide: análisis clínico epidemiológico.

Utilidad de tres pruebas inmunodiagnósticas para la detección de las micosis sistémicas en pacientes VIH/SIDA del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

#### **Línea: Micosis en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos (diagnóstico molecular)**

Diagnóstico de *Pneumocystis jirovecii* en pacientes oncológicos por la técnica de inmunofluorescencia directa.

Diagnóstico de *Pneumocystis jirovecii* por técnica de reacción en cadena de la polimerasa.

#### **Línea: Candidiasis sistémicas**

Candidemia en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) y la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN) del Hospital Universitario de Caracas, periodo 2009 – 2012.

Candidemia en las unidades de cuidados intensivos neonatal y pediátrica del Hospital "Dr. Domingo Luciani": incidencia y susceptibilidad antifúngica (2006 – 2009).

#### **Línea: Resistencia antifúngica de los hongos levaduriformes**

Establecer puntos de corte epidemiológicos de la actividad *in vitro* de azoles frente a los aislados de *Candida spp.*, por el método de Etest y microdilución en caldo (CLSI).\*

Susceptibilidad de *Candida spp.* a fluconazol, voriconazol y caspofungina por el método de difusión con disco.\*

Susceptibilidad de *Candida spp.* Aislado de sangre a fluconazol, voriconazol, anfotericina B y caspofungina por los métodos de microdilución en caldo (EUCAST) y el método de difusión en agar (Etest).\*

Susceptibilidad *in vitro* de *Candida spp.* a caspofungina por los métodos de microdilución y difusión en agar.\*

Susceptibilidad *in vitro* de *Candida spp.* a caspofungina y anfotericina B por los métodos de microdilución en caldo (CLSI), Etest y el sistema Vitek 2. Estudio comparativo.\*

Susceptibilidad *in vitro* de *Candida spp.* A fluconazol y voriconazol por los métodos de microdilución en caldo (CLSI), Etest y sistema automatizado Vitek 2. Estudio comparativo.\*

Susceptibilidad *in vitro* de *Cryptococcus spp.* a fluconazol y voriconazol por método de difusión en agar.\*

Validación del agar Mueller Hinton modificado para la determinación de las concentraciones mínimas inhibitorias a los antifúngicos por Etest en *Candida spp.*\*

#### **Línea: Resistencia antifúngica de los hongos filamentosos**

Estandarización del inóculo por densitometría para las pruebas de susceptibilidad antifúngica en *Aspergillus spp.*\*

Estandarización del inóculo por densitometría para las pruebas de susceptibilidad antifúngica en especies de *Fusarium*.\*

Perfil de susceptibilidad *in vitro* de aislados clínicos de *Microsporum canis* a los antifúngicos griseofulvi-

na, itraconazol, voriconazol, terbinafina y anfotericina B.

Susceptibilidad *in vitro* del complejo *Fusarium solani* frente a cinco antifúngicos por concentración mínima inhibitoria según el método M38-A2 del CLSI.\*

*Tinea capitis* por *Microsporum canis*: características clínicas y susceptibilidad *in vitro* a terbinafina.

\*Este trabajo especial de grado también se enmarcó en la línea de investigación titulada: la organización y el registro de las cepas de hongos levaduriformes y filamentosos existentes en la micoteca del Departamento de Micología del INHRR.

## Anexo 2

Descriptores temáticos utilizados para identificar los TEG en la Biblioteca del INHRR, desglosados por frecuencia de aparición

### **Aparecen cinco o más veces:**

Candida, farmacorresistencia fúngica, hongos, micología, micología médica y micosis.

### **Aparecen de dos a cuatro veces:**

Antifúngicos, candida-serodiagnóstico-métodos, candidemia, caspofungina, densitometría, enfermedades respiratorias-diagnóstico, epidemiología, fusarium, método de microdilución en caldo, micología-microbiología clínica, micología-serodiagnóstico, neumonía, neumonía-fúngicas, paracoccidiodomycosis, *Pneumocystis jirovecii*, queratitis, resistencia a los antifúngicos, susceptibilidad a los antifúngicos, Tinea y voriconazol.

### **Aparecen una sola vez:**

Agentes antifúngicos, agentes fúngicos, anfotericina, Aspergillus-resistencia a los antifúngicos, azoles, candida-resistencia a los antibióticos, candidemia-serodiagnóstico, candidiasis vulvovaginal, candidosis, criptococosis, criptococosis-resistencia a los antibióticos, cromoblastomycosis, dermatología, dermatomycosis, diagnóstico, esporotricosis, Etest, fluconazol, harina de maíz, histoplasmosis, hongos-resistencia bacteriana, infecciones fúngicas, levaduras-métodos, método automatizado Vitek 2, método microscan RYID, micetoma, micosis médica, micosis serodiagnóstico, micosis sistémica, micosis sistémica-SIDA, micosis sistémica-VIH, microbiología-métodos, microdilución en caldo, neoplasma, neumocistosis, pruebas de susceptibilidad, pruebas inmunodiagnósticas, recién nacido, resistencia antifúngica, síndrome pioverrugeide, susceptibilidad antifúngica, técnica de inmunofluorescencia directa y técnica de reacción en cadena de la polimerasa.

Alexander Laurentin, Gladys González. Especialistas graduados en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", tutoría y trabajos especiales de grado en el área de Micología Médica durante el periodo 2007 - 2014. Rev. Inst. Nac. Hig. "Rafael Rangel", 2018. 49 (2)

# Antecedentes históricos, filosóficos y administrativos de la fundación del Instituto Nacional de Higiene de la República Bolivariana de Venezuela<sup>1</sup>

## Historical, philosophical and administrative background of the foundation of the National Institute of Hygiene of the Bolivarian Republic of Venezuela

Raúl Cardona<sup>1</sup>, Carlos Aponte<sup>2</sup>, Alexandra Bautista<sup>3</sup>

### RESUMEN

Higiene del griego "*higieya*", Diosa de la salud, es una doctrina médica y social, cuyos orígenes se remontan hasta los lejanos siglos del mundo greco-latino. En el presente trabajo se resumen las bases históricas, políticas y sociales que condujeron a la fundación de instituciones administrativas y científicas, cuyo fin fue organizar, así como llevar a cabo, programas que cumplieran con el objetivo de disminuir el riesgo de enfermedades causadas por conductas insanas y noxas del medio ambiente. La idea de higiene pública como una responsabilidad del Estado surgió fundamentalmente en el transcurso del siglo XVII y XVIII, y se sedimentó definitivamente a partir de la segunda mitad del siglo XIX. En el presente ensayo se hace una síntesis de algunos hechos históricos, científicos, sociales y políticos que condujeron definitivamente a la constitución de las actuales instituciones de higiene y de salud. Igualmente se resalta la personalidad humana y científica de algunos de los principales investigadores que sentaron las bases de la Higiene institucionalizada, fundando organizaciones que, en su mayor parte, han tenido una importante y positiva evolución, así como un impacto significativo en el devenir de los años subsiguientes. Entre ellos a nivel internacional se destacan investigadores como Max von Pettenkofer, Louis Pasteur, Paul Virchow y Robert Koch, así como a nivel nacional, Santos Aníbal Dominici, Rafael López Barala y Enrique Tejera Guevara. Así mismo, se expone una breve historia de varios de los Institutos de Higiene y de Salud que desde la última década del siglo XIX hasta el presente han aportado una significativa labor en la docencia, la investigación y amplia prestación de servicios de salud en Latinoamérica, algunos de ellos incluso previos a la fundación del Instituto Nacional de Higiene de Venezuela en 1938. Finalmente se menciona brevemente la amplia labor y el significativo apoyo que en todas esas labores ha prestado la Organización Panamericana de la Salud, o las organizaciones predecesoras, por más de 100 años.

**Palabras Clave:** Instituto Nacional de Higiene- Antecedentes Históricos - Instituciones de salud - Origen, Instituto Nacional de Higiene- Venezuela.

### ABSTRACT

Hygiene from the Greek "*higieya*", Goddess of health, is a medical and social doctrine, whose origins go back to the distant centuries of the Greco-Latin world. This paper summarizes the historical, political and social bases that led to the foundation of administrative and scientific institutions, whose purpose was to organize, as well as carry out, programs that met the objective of reducing the risk of diseases caused by insane behaviors and noxious of the environment. The idea that public hygiene as a responsibility of the State arose mainly during the seventeenth and eighteenth centuries, and settled definitively from the second half of the nineteenth century. In the present essay a synthesis of some historical, scientific, social and political facts is made that definitively led to the constitution of the current hygiene and health institutions. Likewise, the human and scientific personality of some of the main researchers who laid the foundations of institutionalized hygiene is highlighted. These scientists founded significant organizations in subsequent years. Among the outstanding researchers we have Max von Pettenkofer, Louis Pasteur, Paul Virchow and Robert Koch. Santos Anibal Dominici, Rafael Lopez Barala and Enrique Tejera Guevara stand out with health scientists in Venezuela. In addition, this paper briefly exposes the history of various health and health institutions in the world and Latin America (nineteenth century - twentieth century). These institutions have contributed significant work in teaching, research and health services. In some cases, the construction and operation of these institutions was prior to the founding of the National Institute of Hygiene of Venezuela (1938). Finally, the work and significant support of the Pan American Health Organization to these institutions for more than 100 years is highlighted.

**Key Words:** National Institute of Hygiene – Historical background - Health institutions – Origin - Bolivarian Republic of Venezuela

<sup>1</sup> Médico-Farmacólogo. Ex-Miembro de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, MPPS-INHRR. Ex-Jefe de la División de Control y Ex-Gerente de Docencia e Investigación, INHRR.

<sup>2</sup> Licenciado en Educación: Biología. MSc. Microbiología. PhD. Fisiología y Genética de Microorganismos. Coordinador de Investigación/Gerencia de Docencia e Investigación. INHRR.

<sup>3</sup> Lic. en Historia (UCV). Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

## Introducción

El término higiene, el cual deriva del francés "*hygiène*" y este del griego "*higieya*", Diosa de la salud, es una doctrina médica y social, cuyos orígenes se remontan hasta los lejanos siglos del mundo greco-latino. En esencia, la higiene es la conducta personal y social que permite evitar o disminuir el riesgo de factores biológicos y ambientales, que ponen en riesgo la salud individual y colectiva. Sin embargo, la conciencia sobre la necesidad de mantener dichos hábitos en forma regular, no fue obvia durante muchos siglos y, derivado de ello, se generaron epidemias y enfermedades endémicas que diezmaron grandes grupos humanos.

En el presente trabajo se resumen las bases históricas que llevaron a la comprensión y a la necesidad que individuos y estados desarrollaran las acciones que preservaran la salud y, así mismo, se analizan las bases políticas y sociales que condujeron a la fundación de instituciones administrativas y científicas, cuyo fin fue organizar, así como llevar a cabo, programas que cumplieran con el objetivo de disminuir el riesgo de enfermedades causadas por conductas insanas y noxas del medio ambiente.

La idea de higiene pública como una responsabilidad del Estado surgió fundamentalmente en el transcurso del siglo XVII y XVIII, y se sedimentó definitivamente a partir de la segunda mitad del siglo XIX. En el presente ensayo se hace una síntesis de algunos hechos históricos que permitieron desarrollar los conocimientos sociales, científicos, así como establecer la base política, que condujeron definitivamente a la constitución de las actuales instituciones de higiene y de salud. Estos institutos como veremos, fueron incorporando diversas funciones que, aunque más diversificadas que el concepto original, siempre han tenido como meta principal el desarrollo de programas y actividades que tiendan fundamentalmente a la prevención y preservación de la salud individual y pública.

## Antecedentes

Higiene Pública, Sanidad y Salud Pública son conceptos vinculados desde sus propios orígenes. El primero de estos (Higiene Pública) parece tener su nacimiento con la aparición del movimiento higienista, a mediados del siglo XIX, mientras que la idea de Salud Pública parece haber comenzado en el siglo XVIII <sup>(1)</sup>.

Con el fin de exponer sobre una base comprensible el origen y el desarrollo de los institutos de *higiene*, objetivo primario del presente trabajo, se hará un breve análisis de algunos hechos históricos y doctrinarios que durante varios siglos cimentaron las bases que llevaron al mencionado desarrollo institucional durante el siglo XIX. Así, en la Biblia y en el Talmud se encuentran claras evidencias de ideas y conceptos de higiene y profilaxis. La Biblia (Levítico Capítulo XIII) trata sobre las reglas y normas a seguir en caso de lepra, tumores, erupciones y manchas, quemaduras, afecciones del cuero cabelludo, eccema y calvicie. El capítulo XIV, por su parte, trata sobre la purificación del leproso y de las casas pertenecientes a personas afectadas de lepra y, el capítulo XV, discurre acerca de las impurezas sexuales. Por su parte, en el Talmud (Shabat 82a) se expresa la importancia que tiene toda persona de cuidar su salud y la integridad del cuerpo.

En el caso de la Roma Antigua donde, aún persistía la idea de la mediación de los dioses, Higia de modo especial, hubo una concepción sociopolítica en relación con la higiene pública, lo cual llevó a la construcción de extensas redes de abastecimiento de agua que desarrolló la ingeniería romana. En el mismo sentido, en la obra *Rerum humanarum et divinarum antiquitates*, de Marco Terencio Varrón, se destaca el papel preeminente de la higiene, así como la idea de salubridad pública la cual es revisada en su obra *De agricultura*, revelando los efectos de la malaria en los terrenos de cultivos pantanosos <sup>(2)</sup>.

Por otra parte, la medicina árabe aportó conocimientos empíricos y pragmáticos para el posterior fortalecimiento de la medicina occidental. Así, junto a su enraizamiento religioso y político, hay que buscar una raíz salvadora en su más amplio sentido, que une a la «*salus private*» una «*salus publica*»<sup>(3)</sup>. De hecho, ese momento de la práctica médica árabe se alinea con el surgimiento de un tratado altamente significativo, titulado *Educación del Médico [Adab-al-Tabib]*: "El médico cargaba con la responsabilidad de la existencia entera del hombre, tanto en la salud como en la enfermedad, lo cual suponía unas obligaciones costosas, complicadas y realmente muy cercanas al concepto de medicina preventiva. [ibid]". En la etapa de madurez de dicha medicina encontramos por ejemplo la obra de *Lisān al-Dīn Ibn al-Jatīb, titulada: al-wusūl li-hifī al-sihha fī-l-fuṣul* (Para conservar la salud en las distintas estaciones), que es un tratado sistemático sobre la higiene [ibid]. Es importante señalar a este punto que la medicina árabe tuvo su mejor síntesis en la creación del «*Maristán*». Si bien estos eran hospitales, ellos combinaban de manera exitosa la enseñanza de la medicina con la atención de los enfermos. El primero de ellos se funda en la ciudad persa de *Jundi-Shapur* (Jardín Hermoso). Este ejercicio de enseñanza en salud en el marco concreto de un escenario de enfermedad, traduce ya las simientes de lo que será la combinación de educación e higiene pública. En el mismo sentido de lo ya señalado, la creación árabe del «*Maristán*», en Europa ya existía como parte de la evolución de las ideas de higiene pública, sanidad y salud pública, la génesis y potencial institucionalización, que vinculaba los conceptos y la praxis de las denominadas escuelas de higiene. Esas escuelas ya existían al menos desde el siglo XII y, como ejemplo destacado, encontramos la de Salerno; aun cuando éstas todavía no portaban el nombre de escuela, ni de *higiene*<sup>(4)</sup>. Es relevante enfatizar que la única obra surgida originalmente de la Escuela de Salerno es, esencialmente, una sobre la Higiene, titulada: *Régimen para la Salud*<sup>(5)</sup>.

Para ese momento histórico (s. XIII), ciertos avances en la higiene pública son logrados respecto a las medidas sanitarias impuestas durante la lucha contra la difusión de la peste. Para 1374, Génova y Venecia impiden la entrada en sus

puertos de todos aquellos barcos provenientes de lugares afectados por la peste. Por su parte, Ragusa, al sur de Sicilia, decreta un aislamiento de 30 días (luego cuarenta días para definir lo que será la cuarentena) para estos barcos<sup>(6)</sup>. De hecho, Venecia prolonga y refuerza la idea de la cuarentena con la creación de Lazaret, en la cual, una de sus islas (L'île de Santa Maria di Nazareth) es reservada como alojamiento para las personas a riesgo de infección (ibid).

Posteriormente, durante la Edad Moderna (generalmente considerada desde la toma de Constantinopla en el siglo XV, hasta la Revolución Francesa del año 1789), las pestes advenidas y las medidas sanitarias implementadas desde el siglo XVI, permitirán la conformación de una idea de policía sanitaria institucionalizada (*police sanitaire*) creando a su vez estructuras sanitarias particulares fundadas en el saber estadístico sanitario<sup>(7)</sup>. Sin embargo, fue el empuje innovador que realizó la Revolución Francesa y su impacto político/social en Europa, así como en el mundo occidental, lo que condujo a la designación de lo que se denominó escuela de sanidad, clausurando, así, las facultades de medicina e iniciando las denominadas *école de santé*, con Jean Noel Hallé (1754 – 1822) quien a la cabeza de la institución funda la cátedra de higiene en la Facultad de Medicina de París. Así mismo, entre otros hechos resalta haber sido un promotor de la vacunación y de la educación en higiene; así mismo haber publicado libros como "Higiene, o el arte de preservar la salud" y, entre otras posiciones que le dieron una gran influencia internacional, fue el de haber sido el primer médico del Emperador Napoleón I<sup>(8)</sup>.

De allí en adelante, veremos desfilar varios nombres relevantes que construirán, en suma, la orientación definitiva del concepto y la praxis de la higiene pública. Sustentarán esta creación las doctrinas de Johann Peter Frank (1745 – 1821), reflejadas en su valioso folleto titulado: La miseria del pueblo, madre de enfermedades. Así como también su trabajo cuasi-enciclopédico: *System einer vollständigen medicinischen Polizey* (Sistema de una policía médica integral). Este último trabajo es una obra a seis volúmenes (publicado entre 1779 y 1817), el cual se considera como el primer tratado de higiene pública. Por ello,

Frank puede ser considerado padre de la salud pública y resaltan, particularmente, sus aportes remarcables en el desarrollo y establecimiento de lo que llamaremos la medicina social, fenómeno vinculante para la evolución de la idea de higiene pública. La obra de Frank se enmarca en filosofía política en el cameralismo (el mercantilismo alemán). Recordemos que entre los siglos XVII y XVIII emerge una nueva concepción de la sociedad centrada y enmarcada en una corriente política denominada mercantilismo. Tres ideas o necesidades fundamentales parecían estructurar esta corriente política: (i) la existencia e impulso de un crecimiento poblacional constante (ii) la existencia necesaria de una mayoría de la población en situación económicamente activa y (iii) la utilidad (y utilización) de esta población

por parte de la política estatal<sup>(9)</sup>. Esta concepción inevitablemente reconfigurará el concepto de salud e higiene pública respecto a la demografía, la organización de la asistencia médica y la prevención de enfermedades (*ibid*). Además de estas ideas estructurantes, le hemos de sumar tres elementos contextuales a esta historia, ocurridos en la Europa de 1830, que darán lugar a problemáticas sociales y sanitarias en extremos complejas: (i) el proceso de industrialización que acompaña este sentido político y filosófico (el mercantilismo), (ii) la urbanización creciente en conjunción con la necesidad de un crecimiento poblacional constante y (iii) la irrupción del cólera. Fue este el marco sobre el cual emergió la higiene tanto como disciplina médica como política institucional.

## Institucionalización de los programas de salud pública y fundación de los primeros Institutos de Higiene en Europa

En el siglo XIX hubo en Europa un acelerado crecimiento demográfico estimulado por la industrialización y, en ese marco, se hizo más evidente las condiciones de insalubridad en la que vivía la población. Paralelamente se desarrollaron nuevos conocimientos científicos y tecnológicos, basados en ciencias como la microbiología, la química y la farmacología. Entre los muchos otros logros de esa época se podría resaltar el descubrimiento de las vacunas, primero sobre bases empíricas (vacuna antivariólica de Jenner) y, posteriormente, en el marco de investigación moderna (como la vacunas contra el cólera, carbúnculo y anti-rábica, entre otras) por Louis Pasteur. Esa nueva visión científica y social llevó a la necesidad de formalizar orgánicamente las instituciones que específicamente se encargaran de dichas actividades como una función del Estado. Ello fue especialmente acelerado después de la finalización de la guerra Franco-Prusiana (1870), durante la cual tuvo lugar la Segunda Revolución Industrial. En ese momento la sociedad se había multiplicado y se entró en la ilusión de una gran expansión industrial que podía generar grandes capitales y, como consecuencia, se incorporó una gran masa humana en crecimiento en la mayoría de las grandes ciudades. Paralelamente a estos acontecimientos se unificarán también los aportes valiosos que desde la academia llevarán

la marcha de la salud pública. Así tenemos los aportes de Parent-Duchatelet, Alexandre-Jean-Baptiste & Brouardel Paul, editores que fundan los «*Annales d'hygiène publique et de médecine légale*», cuya serie 1, abarca los años 1829-1853. Asimismo, el médico Pedro Felipe Monlau y Roca (España), el cual escribió desde 1827, una extensa obra dedicada a la higiene en sus diferentes niveles como la doméstica, privada, pública. Posteriormente, Max Joseph von Pettenkofer en 1853 pasa de la cátedra de química dietética a la de higiene, en Munich, y es allí que bajo su dirección se crea, en 1879, el que sería el primer Instituto de Higiene (4). Mientras tanto en Inglaterra se crea (1879) un Museo de Higiene en memoria de Edmund Alexander Parkes, quien en la *Army Medical School de Fort Pitt* se constituyó en uno de los primeros profesores de la cátedra de Higiene. En 1864 Parkes publica la primera edición del *Manual of Practical Hygiene*<sup>(10)</sup>.

La emergencia del «Movimiento Higienista» fue el fenómeno más destacable de la época. El "higienismo" fue una corriente de pensamiento esencialmente de naturaleza médica que se desarrolló desde finales del siglo XVIII y ya, en el siglo XIX, deviene un campo multidisciplinar en donde confluye la higiene y la química (con los trabajos de Antoine-Laurent de Lavoisier),

la farmacia, la medicina legal, la medicina veterinaria, las estadísticas, la economía política, la arquitectura y las ciencias administrativas <sup>(11)</sup>. Esta confluencia resulta en la conformación del *Conseil d'Hygiène publique et de Salubrité* que en 1802 estaba adscrito al departamento de la Seine, París. Entre los diferentes circunstancias que estimularon el desarrollo de la salud pública, se puede resaltar que la llegada a Europa de la epidemia del cólera en 1830, y que en América arribará pocos años después. Estos hechos generaron una pléyade de pensadores, investigadores y prácticos de la higiene pública que conformarán diversos servicios de higiene como juntas, consejos, entre otros <sup>(4)</sup>.

En ese marco de desarrollo histórico, en el presente capítulo se analiza brevemente algunas de las instituciones académicas y sanitarias que le dieron un perfil definitivo a lo que finalmente se denominaron Institutos de Higiene o de Salud, entre los cuales, como veremos en el capítulo siguiente se incluye el Instituto Nacional de Higiene de Venezuela.

Esa nueva visión científica, académica, política y social llevó a la necesidad de formalizar orgánicamente las instituciones que específicamente se encargaran de dichas actividades como una función del Estado. Así mismo, en el siglo XIX se fundan los principales Institutos de Higiene que servirán de modelo para la fundación y el desarrollo de otros centros similares.

En este capítulo se ha querido resaltar la personalidad humana y científica de algunos de los principales investigadores que sentaron las bases de la Higiene institucionalizada moderna, fundando organizaciones que, en su mayor parte, han tenido una importante y positiva evolución, así como un impacto significativo en el devenir de los años subsiguientes. En tal sentido se han seleccionado algunas instituciones, en medio de muchas otras, como ejemplo de la amplia visión social y humanista de los fundadores que dedicaron su vida a crear las bases de la higiene moderna, no sólo como una actividad académica y de funciones técnico administrativas, sino como una filosofía social en el marco del cual se

## 1879: Instituto de Higiene de Múnich, Alemania.

Fundador: Max von Pettenkofer (1818-1901).



Figura 1. Max Von Pettenkofer. (Lichtenheim, 1818 - Munich, 1901). Médico alemán (Izq.). Sala interior del Instituto Max von Pettenkofer de Higiene y Microbiología Médica de la LMU de Munich (Der). El Instituto está constituido por la Cátedra de Microbiología Médica y Epidemiología Hospitalaria y la Cátedra de Virología.

desarrollaron ideas, programas e instituciones que nutrieron el nacimiento y desarrollo de los Institutos de Higiene a nivel internacional.

La fundamentación de la higiene pública en la investigación experimental puede personificarse en la obra de Max von Pettenkofer (1818-1901), profesor de la Universidad de Múnich, donde ocupó la cátedra de química dietética (1847) y luego la de higiene pública (1853), y, así mismo, fundó el Instituto de Higiene (1879), el primero de su clase en el mundo (Fig. 1). La fundamentación de la higiene pública en la investigación experimental fue consecuencia directa de la aplicación a la nueva disciplina de los supuestos de la "medicina de laboratorio", la cual puede personificarse en la obra de von Pettenkofer. Él, sobre las bases de su trabajo experimental, fundó los estudios de la "higiene experimental", aplicando todos los recursos de su investigación a los problemas de la salud pública. Esto constituyó la evolución de la higiene en una rama de la ciencia natural aplicada<sup>(12)</sup>. De su trabajo publicó estudios sobre la higiene en áreas como la alimentación, el abastecimiento de aguas y el alcantarillado. Posteriormente publicó el Tratado de Higiene (*Handbuch der Hygiene*) en 1882, en colaboración con Hugo von Ziemssen.<sup>(13)</sup> En tal sentido en Múnich que, como

en otras ciudades era prevalente las condiciones insalubres, él enfocó su interés en la necesidad de lograr programas como de limpieza del agua, aire fresco, una apropiada disposición de basura, entre otros.

Como ya se mencionó, en 1879 logra la creación del primer Instituto de Higiene a nivel mundial. En la actualidad dicha institución lleva su nombre y forma parte de los institutos de la *Universidad Ludwig-Maximilians* en la mencionada ciudad de alemana. También es de interés recordar que la labor de Pettenkofer estimuló otras iniciativas que iban en la misma dirección de ese Instituto, así en 1880 se crea la Oficina Imperial de Sanidad (*Kaiserliche Gesundheitsamt*) que realizó, entre otras labores, estudios sobre medicina laboral.

La fundación del Instituto Max von Pettenkofer despertó la atención mundial y fue considerado un modelo para la creación de otras similares como el Instituto Pasteur, París en 1888; el Robert Koch Institute, Berlín 1891 e, igualmente, para otras iniciativas a principios del siglo XX, como el Johns Hopkins *School of Hygiene and Public Health* en Baltimore, USA, 1916<sup>(14)</sup>.

### 1888: Instituto Pasteur. Francia.

Fundador: Louis Pasteur (1822 -1895).

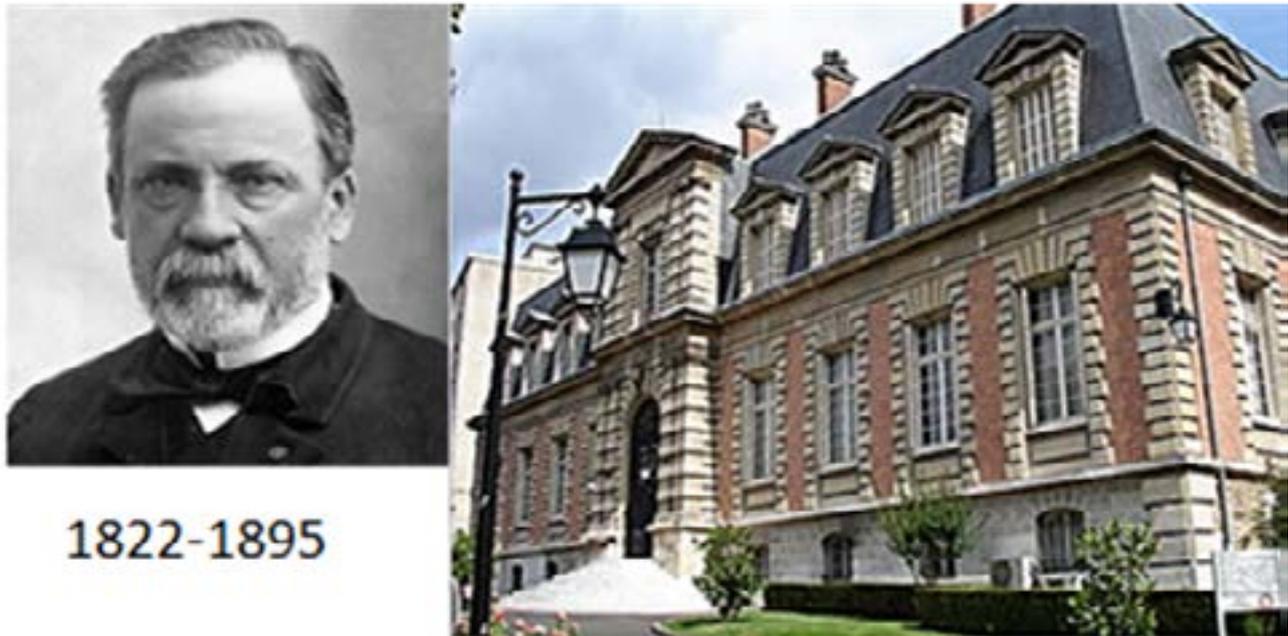
« *Par la recherche, l'enseignement y et des actions de santé publique.*»

Louis Pasteur fue químico y bacteriólogo, es considerado el pionero de la microbiología moderna. Las bases de la teoría bacteriana también tuvieron un impacto fundamental en el desarrollo de la higiene moderna. En tal sentido, sus aportes fueron fundamentales tanto en el correcto diagnóstico de las enfermedades infecciosas, como en el desarrollo de los productos biológicos que permitieron la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Sus investigaciones le permitieron proponer que algunas enfermedades tienen su origen en seres vivos que son capaces de propagarse de animal enfermo a animal sano y que el hecho nosológico no se debía, como se creía en esa época, a un proceso endógeno donde había un desequilibrio

de los humores. Así, en la sexta década del siglo XIX expone que todo ser vivo procede de otro ser vivo anterior (*Omne vivum ex vivo*). Así propuso que esas enfermedades son transmitidas de un animal o humano a otro, a través de un ser vivo (origen bacteriano de la enfermedad infecciosa).

De ese conocimiento se derivó la necesidad de desarrollar acciones relevantes para mejorar la higiene del medio ambiente. Ello fue comprobado en casos como la epidemia de cólera sucedida en Londres en 1854, donde por medio de interrogatorios a los pacientes y el seguimiento epidemiológico pudo identificarse que las personas enfermas tomaron agua de una misma fuente y, una vez que se clausuró el pozo, no hubo nuevos casos. Así, además de sentar las



**Figura 2. Louis Pasteur (Dôle, Francia el 27 de diciembre de 1822-Marnes-la-Coquette, Francia el 28 de septiembre de 1895). Químico y bacteriólogo francés (Izq.). 1er. Edificio del antiguo Instituto Pasteur. París. Francia (Der.).**

bases de la microbiología clínica y el desarrollo de los productos biológicos, los aportes de Pasteur fueron fundamentales para el desarrollo de la higiene moderna <sup>(15)</sup>

El Instituto Pasteur fue creado por decreto el 4 de junio de 1887 y su inauguración fue el 14 de noviembre de 1888, gracias a fondos internacionales obtenidos por iniciativa del propio Louis Pasteur (Fig. 2 y 3).



**Figura 3. Actual Edificio del Instituto Pasteur, París.**

## Rudolf Virchow (1821-1902)



**Figura 4. Rudolf Ludwig Karl Virchow (Schivelbein, Pomerania, Prusia, 13 de octubre de 1821 - Berlín, 5 de septiembre de 1902) Patólogo, político, periodista, antropólogo y médico social.**

Rudolf Ludwig Karl Virchow (Fig. 4), además de médico, fue un luchador social y político. Se constituyó en el promotor principal de la Medicina Social. La revolución de 1848-1849 en Alemania le dio relieve innovador a varios

médicos, entre los cuales destaca Virchow. En ese momento se presentó en el país un proyecto de Ley de Salud Pública (1849), sentando principios fundamentales para la salud física y mental. En esa misma dirección Virchow fundó el periódico *Die Medizinische Reform* (La Reforma Médica), en el cual desarrolló el principio que la "*Medicine is a social science, and politics is nothing else but medicine on a large scale*" (la medicina es una ciencia social, y la política no es otra cosa que la Medicina en gran escala) <sup>(16)</sup>.

En su carrera política [Miembro del Consejo Municipal de Berlín 1859. Electo en la Dieta Prusiana (Asamblea Legislativa) 1862. Miembro del Reichstag (Lugar de reunión de la Asamblea Federal Alemana) 1880], su trabajo mejoró las condiciones del cuidado de salud, especialmente en Berlín. Siempre mantuvo el criterio que la enfermedad nunca es puramente biológica, sino que incluye un componente social. Aun cuando no culminó sus objetivos, las ideas por las cual luchó finalmente tuvieron éxitos a través del Seguro de Enfermedad en el año 1883, que conjuntamente con otras iniciativas legales sobre la seguridad de los trabajadores, completaron un sistema basado en los principios de la seguridad social. Por razones políticas que quedan fuera de los objetivos del presente trabajo, tales logros se obtuvieron por decisiones del Canciller Otto von Bismarck, cuya posición política y visión social difería ampliamente de la de Virchow <sup>(17)</sup>.

## Heinrich Hermann Robert Koch (1843-1910).

Robert Koch es considerado el fundador de la bacteriología y, además del descubrimiento de la bacteria causante de la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*). Él y posteriormente sus alumnos descubrieron varios otros agentes bacterianos patógenos como el del cólera, el tífus, el tétanos, entre otros. En 1885 fue nombrado profesor de Medicina Interna e Higiene, en la Universidad de Berlín, en una especialidad creada específicamente para él <sup>(18)</sup>, <sup>(19)</sup>. Posteriormente en 1891 fundó el *Royal Prussian Institute for Infectious Diseases* y en 1942, varios años después de su fallecimiento, dicha organización recibió el nombre de *Robert Koch Institute (RKI)* (Fig.5). En

la actualidad ella también tiene anexo el "*Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie*" (Instituto para la Medicina Social y Epidemiología).

Así mismo, este ilustre higienista es uno de los 23 científicos de diferentes partes del mundo, cuyos nombres son homenajeados en el friso del edificio de la *London School of Hygiene & Tropical Medicine* en Londres.

Otro aporte clínico conceptual que mantiene toda su actualidad es el denominado "Postulados de Koch", que de acuerdo a él:



**Figura 5. Heinrich Hermann Robert Koch (Klausthal, 1843 - Baden-Baden, 1910). Médico y microbiólogo alemán. Descubre el bacilo de la tuberculosis en 1882 (Izq.). Instituto Robert Koch (RKI). Institución científica biomedicina de estatus gubernamental (Der.).**

“Para establecer que un organismo sea la causa de una enfermedad, este debe:

- Estar presente en todos los casos en los que se examine la enfermedad, y ausente en organismos sanos.
- Poder ser preparado y mantenido en un cultivo puro.
- Tener la capacidad de producir la infección

original, después de varias generaciones en un cultivo.

- Poder inocularse en animales y ser cultivado de nuevo.”

Recibió el premio Nobel en 1905. Falleció de un infarto cardíaco el 27 de mayo de 1910 en Baden-Baden, a la edad de 66 años.

## Antecedentes de los Institutos Nacionales de Higiene y de Salud en América Latina<sup>4,6</sup>

En América Latina, las instituciones referidas a la higiene y a la salud aparecieron tempranamente, como a finales del siglo XIX y principio del siglo XX. En el presente capítulo mencionaremos brevemente, por orden cronológico, algunas de las instituciones pioneras de diferentes países latinoamericanos, que iniciaron sus actividades antes del año 1938 y que, así mismo, ellas estén o estuvieron directamente relacionadas con las que están definidas en el artículo 2 del Decreto de Creación del Instituto Nacional de Higiene de Venezuela, en el año ya referido.

### 1892: Instituto de Higiene. Chile<sup>(20)</sup>

En 1869 la enseñanza de la higiene fue sistematizada e incluida en el programa obligatorio de estudios médicos. Pocos años después se funda el Instituto de Higiene en Santiago y, posteriormente en 1889, se establece por decreto el Consejo Superior de Higiene Pública, sustituyendo el Protomedicato. Este actuará como Consejo Asesor en materia de salubridad pública e higiene. Para 1892, el Consejo Superior se crea en conjunto con el Instituto de Higiene, como dependencia del Ministerio del Interior

de Chile. Posteriormente, en 1980, ese organismo es sustituido por el actual Instituto de Salud Pública de Chile. Las funciones asignadas al ISP fueron: (i) Estudios científicos de higiene pública y privada, (ii) Análisis químicos, bacteriológicos o microscópicos de aquellas sustancias cuya composición pudiera influir sobre la salud pública, (iii) Estadística médica y demografía de la República.

Otro aspecto relevante en la historia de la salud pública de Chile a destacar es la creación del Instituto Bacteriológico de Chile en el año 1929, el cual desde su concepción se trazó como metas: (i) la higiene general y la disminución de la mortalidad, (ii) proporcionar productos con garantías científicas y de bajo costo [sueros, vacunas y productos biológicos y bioquímicos en general]. (iii) Control de la fabricación y venta de estos productos y (iii) La formación de bacteriólogos.

### **1894: Costa Rica** <sup>(21, 22)</sup>

Costa Rica en la actualidad no tiene Institutos con el nombre de Higiene o de Salud, las labores que usualmente realizan esos institutos están a cargo del Ministerio de Salud y de otras instituciones académicas. Sin embargo alrededor del año 1894 se encarga de la Higiene Pública al Ministro de Policía, quien funda lo que será el primer Centro Científico permanente de Higiene Pública, el cual poseía varios departamentos, como el de química y bacteriología, lo cual permitió el desarrollo de programas para la lucha contra patologías de alta importancia sanitaria (tuberculosis, enfermedades venéreas, lepra, malaria, entre otras). Sin embargo, en enero de 1895 se establece el Laboratorio del Hospital San Juan de Dios como un Departamento de Bacteriología, Química e Higiene Pública que era alquilado al Gobierno Nacional. En julio de ese mismo año y con una permanencia hasta 1911, se transforma en el Instituto Nacional de Higiene instituyendo los laboratorios químico, forense, patológico, histológico, parasitológico, hematológico y bacteriológico. El actual Ministerio de Salud Pública ha desarrollado un importante número de departamentos para la protección de la salud de la población del país.

### **1895: Instituto de Higiene. República Oriental del Uruguay** <sup>(23)</sup>

Es un organismo especializado dependiente de la Facultad de Medicina. Fue fundado el 16 de marzo de 1896. De acuerdo a su Ley de fundación está destinado a la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades, a la docencia e investigación. Tradicionalmente ha actuado en el ámbito de las enfermedades transmisibles. La Ley de creación le asignó entre sus principales funciones: i) impartir la docencia a nivel superior de higiene, bacteriología y parasitología; ii) efectuar trabajos de investigación científica relacionados con las citadas disciplinas; iii) producir sueros, vacunas y productos similares de uso humano y veterinario, y iv) efectuar el control de actividad de esos mismos elementos profilácticos y terapéuticos de uso humano, que son producidos por casas comerciales y comercializados en el país.

### **1896: Bolivia** <sup>(24)</sup>

El 3 de febrero de 1896 se funda el Instituto Médico Sucre, constituyéndose así en la sociedad médica más antigua de Bolivia. Es una institución que nació integrada a la Facultad de Medicina y a la cual se le asignaron un amplio número de funciones, entre las que se incluyen laboratorios de Física, Química, Higiene y Bacteriología; laboratorios de microbiología, anatomía normal y patológica; laboratorios de fisiología y terapéutica clínica experimental. Así mismo, desde sus primeros años se realizó investigación en salud, exámenes complementarios de diagnóstico y tratamiento especializados, producción de la vacuna contra la viruela, así como el establecimiento de políticas con la redacción de reglamento, normas y procedimientos para la producción, distribución y administración de vacunas, el análisis de alimentos y bebidas, exámenes de laboratorio, medicina preventiva y la organización sanitaria. Igualmente estudios demográficos y estadísticos, así como la organización de la higiene pública y la salubridad.

## **1900: Fundación Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). República Federativa de Brasil<sup>(25)</sup>**

Fue fundada el 25 de mayo de 1900, con el nombre de Instituto Sueroterápico Federal. En 1907, el Instituto pasa a llamarse Instituto de Patología Experimental de Manguinhos y para 1908 es rebautizado como Instituto Oswaldo Cruz. En 1937 se inaugura el Laboratorio del Servicio Especial de Profilaxis de la Fiebre Amarilla por la Fundación Rockefeller, dentro del Instituto Oswaldo Cruz; en ese momento se comienza lo que será la producción de la vacuna contra la fiebre amarilla por primera vez en el Brasil. Para el año 1970, La Fundación de Recursos Humanos para la Salud es transformada, por decreto, en Fundación Instituto Oswaldo Cruz. Dicha fundación tuvo como misión inicial combatir los problemas de la salud pública brasileña. En tal sentido se desarrolló como un centro de conocimiento de la realidad del país y de valorización de la medicina experimental. Otra iniciativa fue el Laboratorio de Higiene de São Paulo fundado en 1918, por medio de un acuerdo firmado entre el Gobierno del Estado de São Paulo y la Fundación Rockefeller, el cual quedó adscrito a la Facultad de Medicina. Cuatro años después de su fundación el Laboratorio de Higiene fue desvinculado de la Facultad y pasó a ser el Instituto de Higiene, y se constituyó en el primer centro de salud del país. Entre sus objetivos están los de promover la salud y el desarrollo social, así como el generar y difundir conocimiento científico y tecnológico. La institución trabaja vinculada al Ministerio de Salud.

## **1903: Instituto de Higiene. Perú<sup>(26)</sup>**

El Instituto fundado en 1903, tiene su origen en el Instituto Nacional de Salud del Perú creado el 29 de mayo de 1896, cuando el Dr. José María Quiroga asumió el cargo del Director del Instituto Vaccinal. El instituto asumió obligaciones de enviar a las Prefecturas de todo los Departamentos la cantidad de vacuna necesaria, practicar la inoculación de la linfa en el Instituto en días determinados y elegir las terneras que deben inocularse. Ello permitió una producción de buena calidad que llegó a exportarse a Ecuador y Bolivia. En 1902, cambia su denominación por el Instituto de la Vacuna y

Seroterapia, y posteriormente en el año 1936, pasa a ser el Instituto Nacional de Higiene y Salud Pública.

En el año 1958 cambió el nombre y se convirtió en el Instituto Nacional de Salud Pública para desempeñar actividades de laboratorio de referencia, producir sueros, vacunas y antígenos de uso humano, diagnosticar enfermedades infectocontagiosas, controlar medicamentos y alimentos e investigar las enfermedades transmisibles.

En el año 1981, adquiere la denominación del Instituto Nacional de Salud (INS), el cual a partir del año 1991 asume las funciones como Organismo Público Descentralizado del Ministerio de Salud del Perú, teniendo personería jurídica, así como autonomía financiera y administrativa.

## **1921: Instituto Nacional de Higiene. México<sup>(27, 28, 29)</sup>**

El Instituto de Higiene Mexicano tuvo sus primeros antecedentes a finales del siglo XIX. El 12 de octubre de 1905 se funda el Instituto Bacteriológico Nacional, el cual de acuerdo a la Ley Constitutiva de la institución tenía como función: (i) estudiar las enfermedades infecciosas en sus relaciones con la bacteriología y la preparación de vacunas y sueros antitóxicos para la prevención y curación, (ii) efectuar los estudios de química biológica para estudio e investigación de toxinas, diastasas y demás biológicos; (iii) Administrar datos para la enseñanza en la Escuela Nacional de Medicina, así como realizar los análisis bacteriológicos para las clínicas. Igualmente dar a conocer el resultado de las investigaciones que realice por medio de conferencias y publicar sus trabajos en un boletín o en memorias adecuadas. A partir de 1917 el Congreso Constituyente Mexicano instituye el Consejo de Salubridad General, el cual complementa las labores normativas y preventivas para la prevención de epidemias. Posteriormente dicho organismo pasa a ser el Departamento de Salubridad Pública que se inaugura con un importante esfuerzo de higienización colectiva a nivel nacional. Otra iniciativa importante se realiza en 1920, cuando se reestructura el Departamento de Salubridad

Pública y se crean las Sección de Educación Higiénica y Propaganda, y la Sección de Escuela de Salubridad, la cual en años subsiguiente cambia de a Escuela de Salubridad e Higiene, instalándose en el Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales.

Para 1921 el Instituto Bacteriológico Nacional pasa a ser el primer Instituto de Higiene, ampliando sus funciones a estudios e investigaciones en enfermedades transmisibles, elaboración de biológicos para la prevención y tratamiento de enfermedades epidemiológicamente relevantes y aportar las estadísticas de estas enfermedades, así como también formación y capacitación de personal en materia sanitaria. Dicha organización pasa a ser el Instituto Nacional de Higiene en 1956. Entre sus principales funciones se encuentran: (i)

producción de diversos biológicos, (ii) control de los biológicos producidos, (iii) experimentación e investigación de nuevas técnicas y métodos de elaboración y de aplicación de productos biológicos y (iv) divulgación y enseñanza.

En la actualidad, el Instituto Nacional de Higiene de México deviene en los Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V. (Birmex) que es una empresa mixta de propiedad mayoritariamente estatal y que desarrolla, produce, importa y comercializa vacunas y antivenenos; desarrollando a su vez proyectos de investigación en diferentes áreas, como vacunas virales, vacunas bacterianas, otros biológicos y ensayos clínicos.

En el siguiente esquema se señala gráficamente la compleja evolución histórica de dicho Instituto.

## 1928: Instituto Nacional de Salud. Colombia <sup>(30,31)</sup>

El laboratorio Nacional de Higiene de Colombia tiene su origen en una institución privada fundada en 1917 (el Laboratorio Samper Martínez) cuya función era la producción de vacunas y sueros e investigación de carácter aplicado sobre algunas de las enfermedades infecciosas prevalentes. En 1926, el Estado Colombiano compró la empresa conjuntamente con el Parque de Vacunación, el Laboratorio Bacteriológico y el Laboratorio Oficial de Higiene, convirtiéndoles en el Laboratorio Nacional de Higiene. En 1968 pasó a denominarse Instituto Nacional para Programas Especiales de Salud, INPES, haciéndose cargo de los programas del Laboratorio Nacional de Higiene y del Programa Nacional de Saneamiento Básico Rural. Es sólo en 1975 que se constituye en Instituto Nacional de Salud, enfocando su labor a la producción de vacuna antituberculosa, el control de productos farmacéuticos, así como también desarrollando labores de diagnóstico y de investigación. En 1993, se crean las áreas de

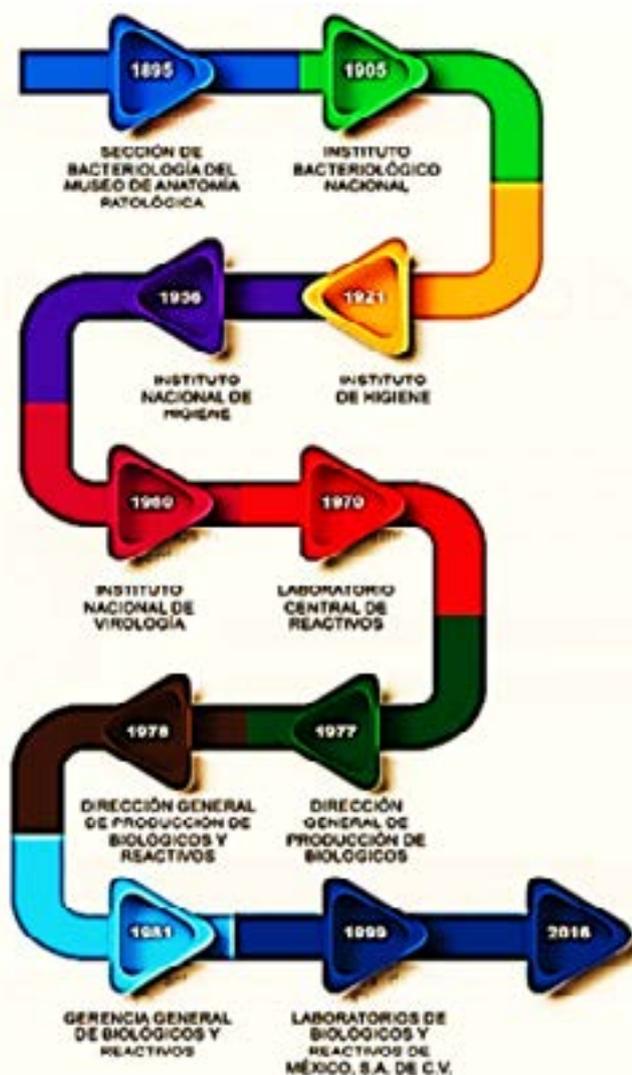


Figura 6. Más de 100 años de Producción de Biológicos en México desde su sección de Bacteriología del Museo de Anatomía Patológica hasta los Laboratorios Biológicos y Reactivos de México SA de CV-Birmex.

Investigación Básica, Investigación Aplicada e Investigación Social. En la actualidad la función de control de medicamentos la realiza el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos (INVIMA).

### **1941: Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical. Ecuador<sup>(32)</sup>**

Aún cuando la fundación de éste Instituto fue decretada en 1941, se incluye en este ensayo debido a que el control de Alimentos y Medicamentos se decretó en 1937. Cuatro años después inicia sus labores como Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez". Además del ya mencionado control de productos de consumo humano, para esa última fecha el INHMT inicia funciones científicas (bacteriología, parasitología, inmunología, epidemiología, entre otras), sanitarias (traducidas en campañas que emprenda la Dirección General de Sanidad), educacionales (preparación de personal técnico sanitario) y comerciales (reparación y venta a bajo costo de productos de salud). En 1948, el INH crea una Sección de Control de Productos Biológicos y una Sección de Farmacodinamia.

En 2012 se tomó la decisión de dividir el Instituto en dos organizaciones, cada una de las cuales asumieron parte de las actividades previamente asignadas el INH:

\* La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), que continúa con la responsabilidad de la regulación y control de los productos de consumo humano, medicamentos, dispositivos médicos, entre otros.

\* El Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI). Que se encarga de ejecutar proyectos de investigación, desarrollo tecnológico e innovación en el área de la salud humana y laboratorio de referencia nacional de la red de salud pública.

### **1944: Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología: Cuba<sup>(33)</sup>**

El origen del organismo oficial que años después llevará el nombre de Instituto Nacional de

Higiene, fue la organización fundada como "Laboratorio de la Isla de Cuba" en 1902, la cual poco tiempo después cambió su nombre a Laboratorio Nacional. El Instituto Nacional de Higiene propiamente dicho se inaugura en 1944, con actividades como las referidas al estudio de riesgos ambientales para la salud, desarrollo de normativas para la Inspección sanitaria estatal y otras. En años subsiguientes amplía sus actividades como Instituto Nacional de Higiene y Epidemiología (1964) e Instituto de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM) (1969). Además de las funciones docentes y de investigación de éste último, es la autoridad responsable de la evaluación y certificación de todos los productos y servicios de consumo humano, exceptuándose las actividades oficiales que lleva a cabo el CECMED (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos), el cual inició sus actividades en 1989.

### **1902: Organización Panamericana de La Salud (OPS)<sup>(34)</sup>**

Como se mencionó en la nota al pie del título de esta sección, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha prestado un apoyo invaluable a las actividades y logros, que se han realizado en las diferentes instituciones de salud en las Américas.

Como antecedentes podemos recordar que ya desde el siglo XIX existía su base originaria. Así, a partir de 1852 comienzan a ejecutarse los llamados Congreso Internacionales de Higiene y Demografía, siendo el primero en Bruselas. En ese momento la Organización había concentrado sus actividades en el continente europeo pero, posteriormente, a partir de la Segunda Conferencia realizada en México (1901), se recomendó una convocatoria general de representantes de las oficinas de salubridad de Las Américas para generar diferentes acuerdos y convenios. Esto último estuvo acompañado de reuniones periódicas y, finalmente, en el año 1907 se establecen las Oficinas Sanitarias Internacionales, hoy Organización Panamericana de la Salud (OPS).

En ese sentido, desde su fundación la OPS ha tenido una invaluable labor en el apoyo dado

a los diferentes Institutos de Salud e Higiene de Latinoamérica. En el caso específico del Instituto Nacional de Higiene de Venezuela, desde fechas muy cercanas a su fundación, son innumerables las actividades en las cuales la OPS ha dado su apoyo efectivo en actividades como formación del recurso humano profesional a nivel nacional e internacional, así como en su participación en todas las áreas técnicas, lo cual ha contribuido con los logros obtenidos por el Instituto. En ese sentido, nos permitimos hacer de todos nosotros las ideas de Moll cuando señala que: "De todas estas corrientes de ideas que se cruzaban y fecundaban mutuamente, dimanaba el concepto cada vez más imperativo de que para poner adecuadamente

en práctica los nuevos conocimientos higiénicos, precisaba un personal idóneo y preparado ad hoc"<sup>(4)</sup>.

## Antecedentes del Instituto Nacional de Higiene de Venezuela.

El primer antecedente institucional en Venezuela con el nombre de sanidad y cuyo objetivo fue la salud pública, fue la Junta Superior de Sanidad fundada en 1817, durante el ejercicio de brigadier Juan Bautista Pardo como Capitán General de Venezuela entre 1817 y 1818<sup>(35)</sup>. Una década posterior, finalizada la Guerra de la Independencia (1827), el Libertador Simón Bolívar dio un impulso a través del decreto que otorgó funciones a la Facultad Médica de Caracas, a objeto de ser el ente rector de las medidas que debían tomarse para ir reduciendo los problemas de higiene que, entre otros, eran desarrollo de epidemias, deterioro de la salud de los caraqueños, escasez de medicamentos e incorrecta utilización de los mismos. En los años subsiguientes la situación de inestabilidad política y económica, que permanece aún después de haber concluido la guerra, mantiene la población y al Estado en una situación que profundiza las paupérrimas condiciones económicas, políticas y sociales vividas en el país, particularmente en Caracas, donde se concentra el gobierno y la mayor parte de las instituciones vinculadas al Estado. En ese ambiente proliferan las enfermedades endémicas aniquilando a grandes poblados, al no contar con la posibilidad de constituir las políticas e instituciones necesarias

para enfrentar esa situación. En el marco de tal realidad, la salud e higiene se mantenían como una de las ramas menos atendidas del Estado. En ese sentido, A. Sanabria señala "... que faltaban las medidas preventivas de las juntas sanitarias al no existir un plan sistemático ideado como política para prevenir las epidemias"<sup>(36)</sup>

A mediados del siglo XIX las condiciones generales en materia de salud no favorecían el desarrollo de programas socio-sanitarios en el país y, así mismo, aún estaba lejana la posibilidad de contar con instituciones como la ya fundada por Max von Pettenkofer en Alemania o por Louis Pasteur en Francia, las cuales ya fueron brevemente presentadas en un capítulo previo.

Tomando en consideración, por una parte, los graves problemas de insalubridad y las varias enfermedades que aquejaban a la población tales como paludismo, parasitosis intestinal, gastroenteritis, tuberculosis, sífilis, neumonías, tifoidea, así como las periódicas epidemias de fiebre amarilla, cólera, viruela y de otras enfermedades infecto contagiosas y, por la otra, las limitaciones económicas e institucionales del Estado para responder en forma coherente a tales problemas de salud pública, llevaron a la fundación de iniciativas privadas en Caracas y en

Maracaibo, las cuales dieron un significativo aporte en la prevención y tratamiento de tales patologías.

### **1895: Instituto Pasteur de Caracas.**

A finales del siglo XIX y principios del siglo XX, hubo varias iniciativas para la fundación de algunas instituciones que empezaron a modernizar el país, en áreas como la agricultura y el comercio; así mismo, se incorporaron nuevos desarrollos como la electricidad y el teléfono que favoreció una mejor comunicación en regiones que tradicionalmente habían estado muy aisladas. Por otra parte, en el campo de la salud pública el primer Instituto como centro de investigación biomédica y desarrollo de vacunas fue el Instituto Pasteur de Caracas, cuyo objetivo primario fue institucionalizar programas para proteger a la población de las enfermedades endémicas y epidémicas que diezaban a la población y afectaban el desarrollo económico del país. La iniciativa de fundar en Venezuela una institución que siguiera el camino iniciado por Pasteur en París, partió de un grupo de investigadores motivados y dirigidos por el Dr. Santos Aníbal Dominici (1867-1954), quien se había graduado en la Universidad Central de Venezuela en 1890 y, posteriormente, hizo sus estudios de Doctor en Ciencia Médicas en París (1894) donde tuvo una destacada labor como clínico y bacteriólogo.

Así, Dominici acompañado de Enrique Meier Flégel, Elías Rodríguez, Nicanor Guardia h y Pablo Acosta Ortiz, promovieron y fundaron el Instituto Pasteur de Caracas, el cual fue registrado el 1° de abril de 1895 en el Tribunal de Comercio de Caracas como Sociedad Civil. Como mencionamos, el Instituto tuvo como objetivos fundamentales la investigación biomédica y la producción de las vacunas ya utilizadas en otros países, lo cual venía a contribuir de manera significativa la lucha contra enfermedades que afectaban gravemente la salud y el desarrollo del país. El Instituto durante su corta existencia (1895-1902) tuvo un papel promotor tanto en la investigación biomédica en Venezuela, como en la producción y aplicación masiva de la vacuna antivariólica en el país, Así mismo, se fabricaron otros productos biológicos como la toxina tetánica y la tuberculina de Koch. Entre los logros significativos que tuvo

ese Instituto, su puede resaltar la capacidad de producir en pocas semanas más de 45.000 ampollas de vacunas para los brotes de viruela que se presentaron en Valencia en los primeros meses de 1898 y, adicionalmente, su aplicación en Caracas donde se vacunaron alrededor de 25.000 personas<sup>(37)</sup>. En cuanto a la participación científica del Instituto a nivel internacional, se puede referir que ya para 1896 miembros de la institución presentaron comunicaciones científicas en reuniones internacionales, como fue el caso del evento realizado en diciembre de ese año en México. Después de múltiples avatares políticos y financieros, el Instituto Pasteur de Caracas cierra definitivamente sus puertas en 1902, dejando una semilla que años después renacerá en nuevas instituciones nacionales.

A pesar del esfuerzo proveniente de iniciativas como la mencionada, se mantenían las malas condiciones sanitarias en el país, lo cual generó la urgente necesidad de desarrollar instituciones tales como la Dirección de Higiene del Distrito Federal (1899), que dio origen a la Dirección de Higiene y Estadística Demográfica (1902) y, posteriormente, a la Comisión de Higiene Pública (1909) y al Consejo de Higiene y Salubridad Pública.<sup>(38)</sup>

### **1897: Instituto Pasteur de Maracaibo**

En el año 1897, los Drs. Rafael López Baral y Helimenas Finol, también formados en el Instituto Pasteur como el Dr. Santos Dominici, tuvieron la iniciativa de fundar el Instituto Pasteur de Maracaibo, el cual se creó con una sección de Bacteriología y otra de Serología que, como en el caso de la institución del mismo nombre fundada en Caracas, tuvo una efímera existencia<sup>(39)</sup>.

### **1899: Dirección de Higiene y Estadística Demográfica del Distrito Federal.**

Aún cuando no fueron propiamente Institutos, consideramos que es un antecedente importante la creación de la Dirección de Higiene y Estadística Demográfica del Distrito Federal de 1899; la Comisión de Higiene Pública de 1909 y la Dirección de Higiene y Salubridad Pública en

1910 - del Ministerio de Relaciones Interiores. La dirección de la primera institución mencionada quedó bajo la dirección del Dr. Francisco Antonio Rísquez (1856 – 1894) <sup>(40)</sup>.

Entre otras medidas de salud pública, fueron varias las de índole sanitaria que se tomaron durante esa gestión:

- (1) Declaración obligatoria de enfermedades contagiosas.
- (2) Vigilancia del estado de higiene de las calles, plazas, avenidas, viviendas, escuela, talleres, mercados, hospitales, templos religiosos, pensiones, cárceles y diversos espacios y establecimientos públicos.
- (3) Vigilancia sanitaria de aguas y alimentos.
- (4) Activación de la vacunación antivariólica, entre otras medidas de salud pública.

### **1901: Laboratorio del Hospital Vargas** (41, 42)

Creemos, sin duda de nuestra parte, que el sucesor directo del Instituto Pasteur de Caracas fue el Laboratorio del Hospital "José María Vargas". La Junta Administradora de los Hospitales decide su creación el 7 de febrero de 1901 y, posteriormente, comienza como un Laboratorio de Microbiología para diagnóstico y fines asistenciales. El Laboratorio del Hospital Vargas consistía en cuatro secciones bien definidas y muy bien equipadas: El Museo de Anatomía Patológica, la Biblioteca, la Sección de Bacteriología y la Sección de Química. Existía además como área extra un pequeño Bioterio para animales de laboratorio. Desde su fundación, la presencia y labor de Rafael Rangel lo impone como uno de los centros de investigación científica más relevante del país en la primera década del siglo XX. Entre 1902 y 1909, él generó diversas contribuciones a la visión científica de la salud pública. Así se puede resaltar, entre varios otros éxitos, el descubrimiento de la anquilostomiasis en anemias severas en medio rural [Etiología de ciertas anemias graves en Venezuela. Gaceta Médica de Caracas. 1903]. Luego, la investigación de Rangel se centra en la "derrengadera de los caballos" descubriendo el agente causal del género: *Trypanosoma*. Posteriormente denominado *Trypanosoma rangeli* en honor

al eminente investigador. Posteriormente, él identifica el agente causal del "grito del chivo", el bacillus anthracis. No desestimó su aporte al conocimiento y formación científica de números estudiantes, lo cual se tradujo en varias tesis en las cuales él fue el tutor.

Como veremos más adelante, el Instituto Nacional de Higiene de Venezuela por la iniciativa fundamental del Dr. Enrique Tejera Guevara, hoy lleva orgullosamente el nombre de Rafael Rangel científico que, pese las múltiples vicisitudes, llegó a ser un símbolo y estímulo de generaciones.

### **1911: La Oficina de Sanidad Nacional** (43)

Es de destacar que durante los dos primeros gobiernos denominados "andinos" – Castro (1899-1908) y Gómez (1908-1935) – se impulsaron varias decisiones que promovieron leyes, reglamentos y ciertas políticas, así como organismos ejecutores, de la higiene y la salud pública, articulándose con la construcción urbana de edificaciones y obras civiles. Por ejemplo, uno de estos organismos, la Oficina de Sanidad Nacional, fue creado el 13 de noviembre de 1911 y estuvo adscrita al Ministerio de Relaciones Interiores. Fue una institución que asumió todas las responsabilidades de las actividades vinculadas con la asistencia y la salubridad pública. Para esos períodos, también se instituyó la Dirección de Higiene y Estadística Demográfica del Distrito Federal (1899). Así mismo, la Comisión de Higiene Pública se incorporó en 1909 y la Dirección de Higiene y Salubridad Pública en 1910. Todos estos organismos participaron en la construcción de políticas y actividades de saneamiento urbano implicando la modernización de los acueductos, la construcción de las redes de cloacas y la pavimentación de las calles y avenidas.

La Oficina de Sanidad Nacional surge al calor de las pautas sanitarias internacionales y con una nueva Ley de Sanidad Nacional.

La misión encomendada a la Oficina incluía:

- (i) La profilaxis (epidemiología, vacunación, desinfección, entre otras);
- (ii) La inspección de farmacias y profesiones;

- (iii) Los certificados de salud;
- (iv) Los servicios de puericultura,
- (v) Campaña antipalúdica, anti-anquilostomiasis, antituberculoso, antivenéreo;
- (vi) La ingeniería sanitaria;
- (vii) Los laboratorios de bacteriología y parasitología, química, aguas.
- (viii) La inspección de casas, alimentos y aseo urbano.

## 1912: Primer Instituto Nacional de Higiene. Venezuela.

Pocos años después de la clausura del Instituto Pasteur de Caracas, por nuevas iniciativas durante la Presidencia del General Juan Vicente Gómez, se contempla la creación del Instituto Nacional de Higiene en la primera Ley de Sanidad en 1912. Este decreto no se llevó a la práctica y las funciones señaladas para ese primer Instituto, que fueron muy similares a las que desempeñó el Instituto Pasteur de Caracas, fueron transferidas a otras dependencias como la Oficina de Sanidad Nacional. De acuerdo con el análisis de Rodríguez Lemoine "mientras que la creación del Instituto Pasteur de Caracas fue el resultado de la acción del sector privado en una Venezuela, de caudillos rurales, gobernantes autócratas y comerciantes dueños de los recursos económicos, la creación del Instituto Nacional de Higiene es el producto de la madurez política de un país que comenzaba a transitar el camino de la transformación política y social."<sup>(44)</sup>

## 1938: Fundación del Actual Instituto Nacional de Higiene.

Tomando como base las mismas necesidades de salud pública ya mencionadas, finalmente se logró la definitiva fundación de un nuevo Instituto Nacional de Higiene. Esa iniciativa fue incluida en el "Programa de Febrero", el cual fue presentado al país por el Presidente Eleazar López Contreras el 21 de febrero de ese año. En la Sección II: Higiene Pública y Asistencia Social, entre otras responsabilidades del futuro instituto, se señala: "El plan de Gobierno en esta materia comprendería: a) Creación de un

Instituto de Higiene, con el objeto de atender a la formación de los técnicos sanitarios, la creación de la Administración Sanitaria Venezolana y de la estadística vital."<sup>(45)</sup>

Después de esa presentación ante el país, con el acompañamiento del esfuerzo de muchos profesionales, surge como referencia histórica fundamental la figura del Dr. Enrique Tejera Guevara, primer Ministro de Sanidad y Asistencia Social. Él, quien en 1917 había cursado estudios de bacteriología en el Instituto Pasteur de París, dio todo el impulso para consolidar una iniciativa similar en Venezuela. Finalmente 2 años después del "Programa de Febrero", se crea el Instituto Nacional de Higiene por Decreto Presidencial publicado en la Gaceta Oficial N° 19.700 del 18 de Octubre de 1938 el cual, posteriormente, fue honrado con el nombre de Rafael Rangel el 29 de marzo de 1977 (Decreto No 2.104. Gaceta Oficial N° 31.211).

## REFERENCIAS

1. Sournia, J.-C. (1982). Pour une histoire de la santé publique. En : Histoire des sciences médicales, 17 (Spécial 1), pp. 25-32. URL:<http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1982x017xspec1/HSMx1982x017xspec1x0027.pdf>.
2. Historia de la Ciencia. (1977). La ciencia grecorromana. La medicina romana. La medicina romana antes de Galeno. Antigüedad y Edad Media. Editorial Planeta. Barcelona. Pág. 177 -184.
3. Historia de la Ciencia. (1977). La ciencia islámica. Orígenes y concepción del mundo islámico. Materia médica. Editorial Planeta. Barcelona. Pág. 274 - 279.
4. Moll, A. (1936). Las grandes escuelas de sanidad en el mundo. Oficina Sanitaria Panamericana. (OPS). 110:1-21.
5. Historia Universal Salvat. (1999). La síntesis medieval. Las universidades. Dante. Tomo 9. La Edad Media. Salvat Editores, SA. Pág. 171 - 194.
6. Vallin, J. & Meslé, F. (2004) Origine des politiques de santé. Chapitre 106. In Volume VII-Histoire des idées et politiques de population.
7. Zúñiga Cisneros M. Historia de la Medicina. 1978 ; Tomo II :213-220.
8. Vigarello, G. (1985). Le Propre et le sale: l'hygiène du corps depuis le Moyen Âge, Paris. Traducción de Rosendo Ferrán. Lo limpio y lo sucio: La higiene del cuerpo desde la Edad Media. Alianza Editorial, S. A.,

- Madrid, España. 1991.
9. López Piñero, JM. (2000). Las ciencias sociales aplicadas a la medicina. Las ciencias médicas básicas. En *Introducción a la Medicina*. Biblioteca de Bolsillo. Editorial Crítica. Pág. 56-64.
10. Wikipedia. (2016). Edmund Alexander Parkes. [https://en.wikipedia.org/wik/Edmund\\_Alexander\\_Parkes](https://en.wikipedia.org/wik/Edmund_Alexander_Parkes).
11. Cavé, I. (2015). Hygiène, hygiénisme et politique de la santé publique à la fin du XIXème siècle en France. *Histoire Des Sciences Medicales*. TOME XLVIV - N° 1: 115 – 124. [www.biusante.parisdescartes.fr/](http://www.biusante.parisdescartes.fr/).
12. Entralgo, L. (1978). *Medicina y Sociedad*. Capítulo 4. Sección IV. La Praxis Médica. En *Historia de la Medicina*. Salvat Editores, SA. Barcelona. España. Pág. 537 – 546.
13. Von Pettenkofer M., von Ziemssen H. *Handbuch der Hygiene*. Verlag von F.C.W. Vogel. Leipzig. 1882.
14. Fresquet JL. (consultado 2018). Módulo 8. Tema 8.3. La fundamentación de la higiene pública en la investigación experimental y microbiológica. *La Medicina Contemporánea*. Siglos XIX-XX. Universitat Valencia. Disponible en: [https://www.historiadelamedicina.org/HM/8\\_3.html](https://www.historiadelamedicina.org/HM/8_3.html).
15. Agudo Tosacano J. (2016). Trabajo de Grado. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla, España.
16. Virchow, R. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*.(XXX) ["Politics is nothing else than large scale medicine"]. 87:150-157.
17. Sigerist Henry E. (1941). *Medicine and Human Welfare*. New haven. Yale University. Page 169-1970.
18. Lerner BW, Lerner KL. (2006). *World of Microbiology and Immunology*. Detroit: Gale.
19. Humboldt-Universität zu Berlin. Robert Koch. <https://www.hu-berlin.de/en/about/history/nobel-laureates/kochT>.
20. Instituto de Salud Pública de Chile [ISP]. (2008). La creación y existencia del Instituto de Higiene, 1892-1924. En *historia del Instituto de Salud Pública de Chile. 1892-2008*. Camino al Bicentenario Nacional.
21. Zeledón Pérez, M. (2000). Vistazo a la historia de la medicina de Costa Rica hasta el año 2000. *Revista Médica de Costa Rica*. XXVIII (428,429,430,431,432 y 433): 3 – 70.
22. Hernández, F. (1986). Los primeros laboratorios en Costa Rica. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*. 7(3): 239 – 240. Disponible en <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v7n3/art2.pdf>.
23. Instituto de Higiene. Universidad de la República. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/index.html>.
24. Mendizábal Lozano, G. (2002). *Historia de la Salud Pública en Bolivia*. De las Juntas de Sanidad a los Directorios Locales de Salud. OPS/OMS. Prisa Ltda. La Paz, Bolivia. <https://elagoraasociacioncivil.files.wordpress.com>.
25. FIOCRUZ. Fundación Oswaldo Cruz. Uma instituição a serviço da vida. (2012). Línea del Tiempo. Historia de la Fundación. <https://portal.fiocruz.br/es/linea-del-tiempo>.
26. Instituto Nacional de Higiene (Perú). Actualmente Instituto Nacional de Salud. [https://es.wikipedia.org/wiki/Instituto\\_Nacional\\_de\\_Salud](https://es.wikipedia.org/wiki/Instituto_Nacional_de_Salud).
27. Gudiño-Cejudo, MR., Magaña-Valladares, L., Hernández Ávila, M. (2013). La Escuela de Salud Pública de México: su fundación y primera época, 1922-1945. *Salud Pública de México*. 55 (1): 81-91. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342013000100012&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000100012&lng=es&tlng=es).
28. De La Garza Brito, A. (1964). *Instituto Nacional de Higiene*. *Salud Pública Mx*. VI(6): 1155-1164. <http://saludpublica.mx/index.php/spm/search>.
29. Salud/Secretaria de Salud/BIRMEX (2010). Instituto Nacional de Higiene. Disponible en: <http://www.birmex.gob.mx/inh.html>.
30. Marín, CA. (2015). Instituto Nacional de Salud. *Biomédica*. 35(1): Editorial. <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v35n1/v35n1a01.pdf>.
31. Instituto Nacional de Salud/ Colombia. (2018). <https://www.ins.gov.co/conocenos/rese%C3%B1a-hist%C3%B3rica>.
32. Aguas Ortiz, JC. (2012). La Salud Pública en el Ecuador en el siglo XX: El Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez" (INHMT-LIP, 1937-1980). Tesis. Máster interuniversitario (UAB-UB): *Historia de la Ciencia: Ciencia, Historia y Sociedad*. Barcelona. España. <http://repositorio.educacionsuperior.gob.ec/handle/28000/264>.
33. Portal Miranda, JA. (2017). A propósito del aniversario ciento quince del Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. *Comunicación Breve*. *Revista Cubana de Salud Pública*. 43(3): 633 – 637. <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v43n4/spu11417.pdf>.
34. Organización Panamericana de la salud (OPS) (2003). *Algunas disposiciones de salud colectiva*. 1800.

En Origen y Evolución de la Salud Pública en Venezuela. Centro de Documentación e Información. Pág. 28.

35. Menéndez Salcedi, I. La capitanía general de Venezuela, 1777-1821. UCAB, ULA. Caracas. 2002.

36. Sanabria, A. Compendio de Historia Universal de la Medicina y la Medicina Venezolana. Caracas, Ediciones de la Biblioteca- Universidad Central de Venezuela, 1999.

37. Rodríguez Lemoine V. Inicativa privada y medicina en Venezuela hacia finales del siglo XIX. El Instituto Pasteur de Caracas (2009). Rev. Soc. Venezolana de Historia de la Medicina. 58(1-2).

38. Fritez de Sardi N. Historia de la Salud Pública. Cátedra de Salud Pública. Departamento de Medicina Preventiva y Social. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes (Conferencia). 26 de abril 2006.

39. Martín-Frechilla, JJ y Texera Y. Instituciones y Disciplina para una Historia de las ciencias y la tecnología en Venezuela. Universidad Central de Venezuela. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Caracas 1999. Pág. 250-252.

40. Organización Panamericana de la Salud (2003). Venezuela al finalizar el siglo XIX. En Origen y Evolución de la Salud Pública en Venezuela. Centro de Documentación e Información de la OPS. Caracas.

Venezuela. Pág. 36-38.

41. Martín-Frechilla J. (2008). El dispositivo venezolano de sanidad y la incorporación de los médicos exiliados de la Guerra Civil española. *Historia, Ciencias, Saúde*. 15 (2):519-541. <https://www.researchgate.net/publication>.

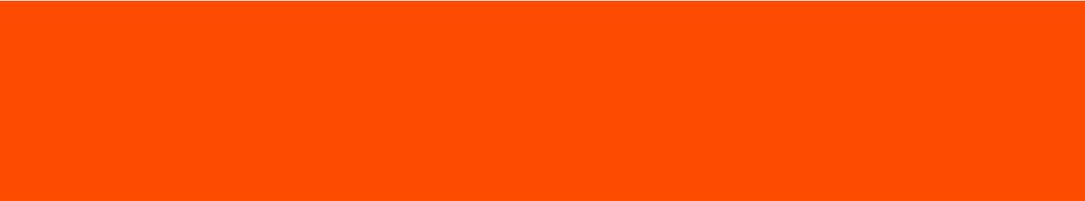
42. Chacín Álvarez, LF. (1991). 1891 – 1991. Cien años del Hospital Vargas. Su historia cronológica y significación nacional. Academia Nacional de Medicina.

43. Roche, M. (1973). Rafael Rangel. Ciencia y Política en la Venezuela de principio de siglo. Colección científica. Monte Ávila Editores. Caracas/Venezuela.

44. Martín-Frechilla, JJ. (2008). El dispositivo venezolano de sanidad y la incorporación de los médicos exiliados de la Guerra Civil española. *Historia, Ciencias, Saúde*. 15(2):519-541. <https://www.researchgate.net/publication>.

45. López Contreras, Eleazar. (1962). Programa de Febrero, 21 de febrero de 1936. En: Presidencia de la República. Documentos que Hicieron Historia. 1810-1961. Caracas. Vol 2. Pág. 183-195.





## **Breves en Ciencia y Tecnología**



# Innovaciones científicas y tecnológicas. Complementos de un conjunto estratégico al servicio de la salud.

## Scientific and technological innovations. Complements of a strategic set at the service of health

Héctor R Bracho E<sup>1</sup>

### INTRODUCCIÓN

La ciencia y la tecnología siguen abriendo nuevas puertas en todos los aspectos de nuestras vidas, algunas podrán tener efecto inmediatamente, mientras otras requieren tiempo para desarrollarse plenamente. El recién finalizado año 2018, dejó emocionantes innovaciones que son noticia, y muchas dan lugar a tantas preguntas como respuestas, del mismo modo, podría haber investigadores que se esfuerzan en laboratorios en el anonimato y que no están listos para dejar conocer su último trabajo, lo que tal vez pudiera cambiar el mundo<sup>(1)</sup>.

Lo más novedoso que ocupó a científicos en los últimos años demostró finalmente que la predisposición genética a ciertas enfermedades o rasgos de

personalidad no son producto de un solo gen, sino de una combinación de genes que trabajan conjuntamente. Los genetistas han estado recopilando datos para reunir lo que se denomina puntuaciones de riesgo poligénico y calcular el riesgo de que una persona sea susceptible a la enfermedad; pudiendo ser beneficioso al permitir que pacientes con mayor probabilidad de padecer ciertas enfermedades cardiacas o cáncer, tomen medidas preventivas y reciban diagnósticos tempranos.

Tal como analiza la periodista científica<sup>(1)</sup>, esta información de riesgo poligénico, también puede ayudar a las compañías farmacéuticas a identificar a los voluntarios apropiados para desarrollar nuevos medicamentos.

Es obvio que en estos menesteres la bioética vuelve a tomar la palestra, preguntándose si la predicción de ciertas enfermedades, o llegando un poco más allá, predecir la inteligencia, podría llevar a que ciertos niños recibieran un trato diferente desde el principio; interrogantes válidas para asegurar posibles efectos.



Figura 1. Reforzamiento de capacidades de investigación.

1. Doctorado en Ciencias de la Salud. Instituto de Investigación de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda". 0416-2668919. brachohector3@gmail.com.

La creación y el reforzamiento de capacidades de Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+I), en países no miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) como Venezuela, deben buscar la orientación más clara en relación al modelo institucional que se debe estimular en las políticas sectoriales a asumir en cada entorno, evitando copiar modelos de la "gran ciencia", sin someter a la crítica profunda el enfoque de desarrollo en los países que sí son miembros de la OCDE, así mismo, evitar la implementación de modelos utilitarios que le restan valor e importancia, al desarrollo del conocimiento científico y tecnológico requerido <sup>(2)</sup>. **Figura 1.**

En el Foro de la Unión de las Naciones Suramericanas (UNASUR) <sup>(2)</sup>, los investigadores en un análisis de prospección tecnológica plantearon lineamientos importantes para el aprovechamiento y utilización de los recursos naturales dentro de la estrategia de desarrollo integral de UNASUR con sustento, en gran medida, en las llamadas tecnologías penetrantes, como: la biotecnología, la nanotecnología, bioelectrónica, bioinformática, los nuevos materiales y las Tecnologías de Información y Comunicación (TIC), puestas en favor de contribuir en la mejora de las condiciones del sector salud. Quienes tienen responsabilidad en salud pública, deben priorizar lo relativo a la alimentación, sustentados en que el déficit nutricional generalmente cursa con desequilibrios inmunitarios e incremento del riesgo de infecciones, de diferente etiología, siendo necesario considerarlo más allá del contexto venezolano y latinoamericano; un compromiso panamericano pero, también mundial.

Las principales acciones en el marco de innovaciones científico-tecnológicas, en el contexto venezolano y latinoamericano, hacia donde debieran orientarse las gestiones, es a la superación de las defensas del organismo humano para hacer resistencia a las enfermedades infecciosas, a través del consumo de alimentos de calidad nutritiva y sanitaria, sumado a los aportes de micronutrientes, a fin de superar desequilibrios nutricionales, que afectan la competencia del sistema inmune.

Es perentorio orientar un despertar donde la industria de alimentos, la academia, la gobernanza y la gobernabilidad de los gobiernos, entiendan su responsabilidad compartida, en materia de seguridad y soberanía alimentaria; para poner al alcance

de la población vulnerable o de escasos recursos económicos, alimentos de calidad sanitaria y nutritiva. Según Informes de Salud en las Américas <sup>(3)</sup> en materia de nutrición, la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela <sup>(4)</sup>, establece que es un derecho humano insoslayable, el goce y disfrute de una nutrición adecuada, conveniente y determinante de la respuesta inmune, que vehiculice la superación de las defensas orgánicas.

El objetivo de esta revisión es indagar sobre las innovaciones científicas y tecnológicas, que se ponen al servicio de la salud de la gente, con visión holística y de promoción de la salud, unidas como partes complementarias de un conjunto estratégico.

## DESARROLLO

### ¿Qué impacto han tenido las innovaciones en el sector Salud y Alimentario?

En el **SECTOR SALUD**, a diecinueve años de la implementación de la constitución de la República Bolivariana de Venezuela, aunado a la habilitación del gobierno para aprobar un gran número de leyes, todavía no existe la prioritaria Ley Orgánica de Salud (LOS) que permita instrumentar los derechos garantizados en la Constitución Bolivariana de 1999 y establecer el Sistema de Protección Nacional de Salud (SPNS). Según reportes del gobierno, la implantación de Barrio Adentro<sup>(5)</sup> ha hecho posible incrementar considerablemente la cobertura de la población que, hasta hace poco, no tenía acceso a los servicios de salud <sup>(6)</sup>.

A pesar de la imperativa posición del gobierno venezolano sobre la cobertura de los servicios de salud, son múltiples los reportes y denuncias sobre problemas en la calidad de los servicios y la falta de recursos materiales y humanos en los centros dispensadores de salud y unidades de atención (6), por lo que es indispensable establecer mecanismos para definir prioridades en la asignación de recursos, basados en criterios de necesidades de salud y costos, involucrando mecanismos de controloría, que constituyan oportunidades y fortalezas para evaluar su efectividad y eficacia.

Otro reto importante es mejorar los sistemas de información epidemiológica y crear o mejorar nuevos mecanismos de rendición de cuenta y de evaluación de las políticas implementadas. Urge también resolver la escasez de médicos y enfermeras

del país, ante la migración del personal médico calificado, y estar vigilantes de los cambios en el perfil demográfico y epidemiológico de la población, que ponen en riesgo la prestación de servicios de calidad y, afecta la capacidad del sistema de salud para responder a los desafíos que enfrenta.

Hacer innovación en la metodología para identificar, planear, ejecutar y evaluar el impacto de las políticas estructurales en las desigualdades en salud en Venezuela y en Latinoamérica, en función de la salud y el desarrollo; debe estar mediada y permeada por la innovación de metodologías para el incremento de la participación de la sociedad civil, clases sociales desfavorecidas y minorías, con igualdad de género para diseñar y evaluar políticas que disminuyan las desigualdades en salud<sup>(7)</sup>, Altez<sup>(8)</sup>.

En este sentido se requiere identificar las potencialidades y generar espacios de diálogo, concertación y compromisos para la puesta en común de un propósito colectivo, que mejore las condiciones de vida de las personas que viven en un área geográfica determinada, con requerimientos y necesidades específicas, en materia de alimentos de calidad sanitaria y nutricional, en donde el equilibrio del desarrollo, el modelo económico y el uso de los recursos naturales, sea el eje que guíen la formulación de políticas<sup>(9)</sup>.

Probablemente no existan estudios en este momento que permitan evaluar el impacto de las reformas, sobre las condiciones de salud de la población, sin embargo, no es un secreto que la mortalidad materna, que se había mantenido relativamente estable por décadas, ha aumentado, mientras que la mortalidad infantil no ha disminuido al ritmo esperado. Para los que sienten esto como un compromiso y una misión de vida, la frase «Todas las vidas tienen el mismo valor» no es solo un principio, sino también una estrategia. Se puede idear toda clase de herramientas novedosas, pero si no están encaminadas hacia la igualdad, no se producirá un verdadero cambio en esta situación problemática, solo se habrán dado pasos limitados, a reordenarlo<sup>(10)</sup>.

Sería innovador el trabajo en las comunidades involucrando a la gente afectada, las partes interesadas y a los responsables políticos, haciendo análisis con ellos de la información, de cómo las

políticas estructurales reducen las desigualdades en salud. La labor en materia de salud debe consistir en fomentar la inclusión de los excluidos: llegar hasta el sector más marginal de la sociedad y lograr la reinserción de todos. Defender el hecho que cuando las mujeres tienen las mismas oportunidades que los hombres, las familias y las sociedades prosperan<sup>(11)</sup>.

Es obvio que la equidad de género despliega al máximo el potencial de las mujeres, pero tal vez es menos obvio que también despliega el de los hombres, les permite asociarse con las mujeres y gozar así, de los beneficios que aportan la inteligencia, la tenacidad y la creatividad femenina, y se podrá ver que no desperdician, ni un solo gramo de su energía tratando de oprimir esos dones.

Es probable que muchos crean que Venezuela esté fragmentada de su entorno latinoamericano, y quizás algunos infieren sus propios ejemplos pero, si observamos la situación desde una perspectiva histórica, por lo general, los períodos de fragmentación se producen cuando la sociedad está comenzando a asimilar una nueva diversidad. Los grandes cambios de paradigma históricos se encaminan hacia una mayor inclusión y atención a las personas. Eso es algo que se evidencia claramente en el ámbito de la salud de Venezuela, Latinoamérica y del mundo, un aspecto que se ha convertido en una prioridad para todos los gobiernos, que realmente importa a los ciudadanos, y cada vez despierta un mayor interés por parte de la comunidad científica<sup>(11)</sup>.

No hay duda de que el mundo se beneficiará de los resultados del esfuerzo de todos, en función de eliminar los riesgos de padecer una enfermedad. El aumento del optimismo atraerá energías renovadas y mentes brillantes, hacia el ámbito de la de la investigación sobre salud mundial, lo que reforzará la lucha contra muchas enfermedades de etiología diversa, así como, de la fragilidad en los adultos mayores a padecer síndromes. Por otra parte no pueden subestimarse los niveles de prevención sobre otras enfermedades poco conocidas pero, latentes como la anisakiasis, inclusive en países donde el diagnóstico es casi desconocido como Venezuela, y para el cual se aspira, registre la misma intensidad que para el sarampión, la malaria, la tuberculosis y el SIDA<sup>(11, 12)</sup>.

En el **SECTOR ALIMENTOS** es importante acceder al término inocuidad alimentaria, término moderno para englobar las gestiones que requieren, hacer uso de la información académica y científica, que soporte la toma de decisiones, con miras a resolver las controversias que se presentan entre empresas transnacionales, en diferentes países, con diferentes normativas, cuando analizan calidad de alimentos y seguridad de alimentos. La Inocuidad es un concepto integrado con criterios de sociedad, cultura, política, leyes y economía y son los académicos quienes deben participar generando normativas al respecto, así los políticos no los vean como sinceros, dentro de estos procesos.

Dentro de este compromiso de todos, es justo el lema "que haya pan", siendo objetivo de todas las organizaciones internacionales como: el comité mixto de la Organización para la Agricultura y la Alimentación y la Organización Mundial de la Salud, (FAO/OMS), el Consejo Internacional de Enfermeras (ICN) y el CODEX ALIMENTARIO, entre muchas otras, diseñar políticas para asegurar a la gente una cantidad adecuada de alimentos. Hoy nos desespera los millones de personas que no tienen una nutrición adecuada, así como también, los millones de niños que padecen desnutrición y carecen de las calorías necesarias para poder vivir; aun cuando sea atribuible al crecimiento de la población, es urgente hacer esfuerzos para incrementar los avances en pro de resolver el problema del flagelo de la desnutrición en el mundo.

Múltiples conferencias mundiales, hacen declaraciones de intensión sobre planes de acción sobre y para la nutrición, y la meta de eliminar la inanición y la muerte por hambre, producto de problemas políticos, guerras, sequía cambio climático y otros desastres provocados por el hombre, incluyendo las deficiencias de micro y macronutrientes, iodo y vitaminas <sup>(13)</sup>, quienes sostienen que:

- Es necesario promover la mejora de la calidad sanitaria de los alimentos en las zonas de producción de las materias primas, en la industria procesadora y transformadora y en las redes de distribución y comercialización para garantizar alimentos inocuos.
- Debemos reforzar las medidas de prevención y control de deficiencias de proteínas, carbohidratos y micronutrientes específicos.

- Fortalecer los planes de acción en función de la prevención de enfermedades infecciosas; promoviendo a su vez dietas apropiadas y mejorar el estilo de vida de la gente satisfaciendo sus necesidades más sentidas, como garantía de satisfacer el disfrute del derecho a una vida sana, demandadas mediante declaratorias) internacionales de la Organización Mundial de la Salud como: Declaración de Alma-Ata<sup>(14)</sup>, Carta de Ottawa<sup>(15)</sup> y Declaración de Yacarta<sup>(17)</sup>.

En búsqueda de lograr esto se amerita la coparticipación de las comunidades, la participación multisectorial de los gobiernos y de las agencias no gubernamentales involucradas en la resolución de esta situación problemática, porque mucho se proyectará y quizás realizará pero, poco será el efecto si no participamos todos.

No podemos obviar que la seguridad alimentaria para algunos países, está en la importación pero, deben ser alimentos con calidad; se amerita estar vigilantes de la contaminación bacteriana entre otros Salmonella, Listeria y Escherichia y Estafilococos y sus entero toxinas, sin dejar de lado las sustancias químicas, pesticidas, residuos de medicamentos, metales pesados, parásitos, donde la vigilancia epidemiológica emanada de los institutos de salud gubernamentales con la participación de los especialistas de la universidades e institutos de investigación, están obligados a sumar sus aportes <sup>(17)</sup>.

Compartamos la responsabilidad en el programa conjunto (FAO/OMS), en el CODEX ALIMENTARIO, quienes establecen los objetivos de cómo mantener la calidad sanitaria de los alimentos, debido a que el CODEX<sup>(18)</sup>, es la organización intergubernamental donde solo los gobiernos trabajan, es urgente y necesario abrir el compás para la participación de científicos, expertos y técnicos quienes sumen aportes responsablemente, sobre la calidad e inocuidad de los alimentos.

En general tenemos al CODEX ALIMENTARIO<sup>(18)</sup>, trabajando para una Norma ÚNICA para todos los alimentos, cuando se sabe, que son muchos los códigos de práctica, necesarios para resguardar la calidad de los alimentos, solo por nombrar algunos: "los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos", y los métodos de diagnóstico necesarios para establecerlos<sup>(12)</sup>.

Actualmente existen nuevas y múltiples actividades en esta tarea, donde no debe trabajar solamente el CODEX, por ejemplo: las normativas para la inspección en la importación de alimentos de origen animal y vegetal, requiere romper paradigmas en función de uniformizar y fundamentar, los criterios de participación en el Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control en el procesamiento de alimentos, conocidos por sus siglas en inglés (HACCP), involucrando toda la cadena productiva, incluyendo con criterios actualizados y tecnología de punta: el análisis de muestras, niveles de requisitos y requerimientos higiénicos<sup>(19, 20)</sup>.

No se puede dejar de lado la nivelación de etiquetas de los productos semi-procesados y productos terminados, que atiendan a las innovaciones, en cuanto a qué se permite y que no, en una etiqueta, en función de los últimos enfoques de innovación de nuevos ingredientes y aditivos que participan en la configuración del producto final, como mejoradores de consistencia, o de alargamiento de vida útil en función de la tolerancia o niveles permitidos por los consumidores<sup>(19)</sup>.

### **¿Cómo se pueden apoyar procesos para el desarrollo e implementación de innovaciones en salud en Venezuela y Latinoamérica?**

Actualmente, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) apoya el desarrollo de proyectos de investigación regionales, dirigidos a favorecer la salud de los grupos poblacionales de recursos disminuidos y, contribuir al avance de la equidad en salud en América Latina y el Caribe, mediante el fomento y la promoción de la innovación en Salud Pública. Su objetivo es crear entornos favorables para la innovación en el área de salud pública, mediado de un enfoque integrado que pretende entre otras estrategias: introducir diversos tipos de incentivos (premios, creación y fortalecimiento de redes profesionales); promover la comunicación y participación en red; ofertar oportunidades para la capacitación y desarrollo de talento; e informar y sensibilizar a los tomadores de decisiones<sup>(21)</sup>.

Las redes sociales en la innovación en salud tienen una importancia extraordinaria, en la gestión de innovación, derivada de las fases relacionadas con el impacto de la misma, que se pueden especificar diferencialmente en su acción de la siguiente manera: difusión (difusión pasiva), dise-

minación (esfuerzos activos y planificados para persuadir a un grupo objetivo para adoptar una innovación), implementación (esfuerzos activos y planificados para incorporar una innovación dentro de una organización) y sostenibilidad (convertir a una innovación en una rutina hasta que alcance la obsolescencia)<sup>(21)</sup>.

En las dos primeras fases se ha evidenciado la influencia de líderes con inteligencia interpersonal<sup>(22)</sup>, quienes hacen que su trabajo a través de redes sociales sea un mecanismo dominante para que la difusión y la diseminación sean exitosas. Dos ejemplos de estas influencias son: i) los innovadores que trascienden sus organizaciones y apoyan el trabajo conjunto con otras interesadas en la innovación; y ii) la existencia formal de procesos de diseminación de la innovación apoyados por diversas instituciones.

Es necesario encauzar la capacidad científica y tecnológica en investigaciones que tengan un impacto directo en la vida de la gente; ubicando científicos en el campo de la salud pública mundial, para fomentar que los expertos, apliquen sus hallazgos en función de garantizar a la población, alimentos con calidad sanitaria y nutricional, que contribuyan a mejorar sus defensas orgánicas en función de la lucha contra las enfermedades y resolver los desafíos que se presentan, sin perder el optimismo y sorprender a los pesimistas en el futuro.

### **REFERENCIAS**

1. Riera V. Los mejores avances científicos e innovaciones tecnológicas del 2018. Nanotecnología 101. Disponible en: <https://nanova.org/noticias>. (consultado 30 de Noviembre 2018).
2. Mercado A, Vessuri H. Ciencia, Tecnología, Innovación e Industrialización en América del Sur. Foro de la Naciones Unidas Suramericanas (UNASUR). Rio de Janeiro. Brasil. 2013.
3. Salud en las Américas PAHO-OPS. El papel de la sociedad civil y la comunidad en la formulación de políticas de salud. 2017. Disponible en: [http://www.paho.org/salud/en/las\\_americanas2017/?p=17](http://www.paho.org/salud/en/las_americanas2017/?p=17).
4. Asamblea Nacional Constituyente de la República Bolivariana de Venezuela. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. 1999. Caracas. Disponible en: [http://www.ops-oms.org.ve/site/venezuela/docs/CONSTITUCION\\_RB.V.pdf](http://www.ops-oms.org.ve/site/venezuela/docs/CONSTITUCION_RB.V.pdf). (Consultado 18 de Septiembre 2010).

5. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Misión Barrio Adentro, 15 años revolucionando la salud. 2018. Disponible en: <http://vicepresidencia.gob.ve/index.php/tag/mision-barrio-adentro/>. (Consultado 30 de Noviembre de 2018).
6. Bonvecchio A, Becerril-Montekio V, Carriedo-Lutzenkirchen A, Landaeta-Jiménez M. Sistema de salud de Venezuela. *Salud Pública Mex.* 2011; 53 (2):275-286.
7. Ander-Egg, E. Metodología y Práctica del desarrollo de la comunidad. ¿Qué es el desarrollo de la comunidad? Vol. 1. Buenos Aires, Argentina: Lumen. 2003.
8. Altez, Y. (2011) Sin fronteras epistemológicas entre metodologías cualitativas de investigación y metodologías de participación comunitaria. *Revista venezolana de Economía y Ciencias Sociales*, 2011; 17 (1): 33-49.
9. Castellano-Bohórquez, H. Planificación: Herramientas para enfrentar la complejidad, la incertidumbre y el conflicto. Caracas, Venezuela: CENDES; 2008.
10. Borrel, C, 2016. Epidemiología social: la persona, la población y los determinantes sociales de la salud. Cuadernos de la Fundación Antonio Esteves N.32. Madrid; España: 2016. p. 33-37.
11. Gates, B and Melinda. Mensaje Anual: La mejor inversión de Warren Buffet. Fundación para contribuir a la lucha contra las enfermedades y reducir la desigualdad. EEUU. 2017. p.1-19.
12. Bracho Espinoza, H. Los laboratorios de vigilancia de los factores de riesgo ambiental y su importancia en salud pública. *Revista Conocimiento Libre y Licenciamento CLIC* 2018;18 (9):112-130. CONVITE-CENDITEL. Mérida.
13. Segurola-Gurrutxaga H, Cárdenas Lagranja Gy Burgos Peláez, R. Nutrientes e inmunidad. *Rev. Nutr Clin Med.* 2016; 10 (1): 1-19 DOI: 10.7400/NCM.2016.10.1.5034. Barcelona, España.
14. Organización Mundial de la Salud. Declaración de Alma-Ata. 1978. Conferencia Internacional sobre atención primaria de Salud. Disponible en: [http://www.who.int/publications/almaata\\_declarations\\_en.pdf](http://www.who.int/publications/almaata_declarations_en.pdf). (Consultado 30 de Noviembre de 2018).
15. Organización Mundial de la Salud. Carta de Ottawa para la promoción de la salud 1986 Disponible en: <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/>. (Consultado 30 de Noviembre 2018).
16. Organización Mundial de la Salud. Declaración de Yakarta sobre la Promoción de la Salud en el Siglo XXI. 1997. Disponible en: <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/Yakarta/en/>. (Consultado 30 de Noviembre 2018).
17. United Nations Organization for Food and Agriculture (FAO). The State of World Fisheries and Aquaculture. 2015. Fisheries and Aquaculture Department of FAO, Rome, 242.
18. Codex Alimentarius. Código internacional recomendado de prácticas principios generales de higiene de los alimentos. 1999. Programa conjunto FAO/OMS. Roma, Italia.
19. Krestel management. HACCP-Evolución de un plan de requerimientos de alimentos seguros. 2017. Disponible en: <http://www.krestelmanagement.com>. (Consultado 31/07/2018).
20. Robaina G. ¿Qué es un plan HACCP? y potenciales peligros asociados con los productos pesqueros y piscícolas. 2018. Información Agricultura y Ganadería. Mundo Agropecuario. [Documento en Línea] Disponible en: <https://mundoagropecuario.com/2018/09/21/que-es-el-plan-haccp-potenciales-peligros-asociados-con-los-productos-y-piscicolas/> (Consultado 10 de Octubre de 2018).
21. Ruiz-Ibañez, C. Casos de Innovación en salud en Colombia: Retos Proyectos. 2012. Escuela de Ingeniería de Antioquia-Universidad CES, Medellín. *Revista de Ingeniería Biomédica.* 2012; 6 (11): 10-21. ISSN 1909-9762.
22. Gardner, Howard. "A Reply to Perry D. Klein's multiplying the problems of intelligence by eight". 1998. *Canadian Journal of Education* 23 (1): 96-102. Doi: 10.2307/1585968. JSTOR 1585790.

# XLI JORNADA DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA

## Dra. SURIA ELNESER BENITEZ

**Memorias de las XLI Jornadas Científicas “Dra. Suria Elneser Benítez”,  
2018 del Instituto Nacional e Higiene “Rafael Rangel”**

**Memories of the XLI Scientific Meeting “Dra. Suria Elneser Benítez”,  
2018 in the National Institute of Hygiene “Rafael Rangel”**

Las XLI Jornadas Científicas del 2018, realizadas en el marco del 80 Aniversario del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, evento organizado por la Sociedad Científica, Gerencia de Relaciones Interinstitucionales, Gerencias Técnicas, Docentes y Administrativas de la Institución, con el apoyo de sus máximas autoridades, contó con la participación activa de trabajadores y profesionales de ciencias de la salud del Instituto y de otras instituciones científicas, académicas y de servicios del sector salud. Se presentaron ponencias y 42 pósters de trabajos de investigación y de divulgación científica. Los pósters fueron evaluados por un jurado calificador. Las premiaciones otorgadas fueron las siguientes:

### **Premiaciones de Pósters Científicos:**

#### **1er. Premio:**

Perfil de Susceptibilidad Antifúngica de los Complejos *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* y su Relación con el Tipo Molecular. Ferrara G, Panizo M, Urdaneta E, García N, Moreno M, Capote A, Selgrad S, Reviakina V, Alarcón V, Dolante M. Departamento de Micología, Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, Instituto Médico La Floresta, Clínica El Ávila.

#### **2do. Premio:**

Infección por *Rickettsia spp* Asociado al Síndrome de Guillan Barré. Primer Caso Clínico en Venezuela. Torres Coy JA, Cardona Escobar MN, Laboratorio de Inmunoserología Bacteriana, Departamento de Bacteriología, Gerencia de Diagnóstico y Vigilancia Epidemiológica, Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”.

#### **3er Premio:**

Curso de Formación de Tutores para el Aprendizaje en Red. Nodo Ven (Nodo Venezuela) Mayo-Agosto 2018. Factores Asociados a la Deserción de Participantes. Camero A, Morales A, Rodríguez A, Tovar N, Moreno M, Ledezma Y. Instituto de Altos Estudios “Dr. Arnoldo Gabaldon” Unidad de Patología Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel”, Academis Técnica Militar Bolivariana.

### **Premiación de Pósters de Divulgación Científica:**

#### **Premio Único:**

Programa Nacional de Formación Avanzada en Biología Aplicada al Diagnóstico Guevara Trejo P, Fuenmayor J, Thomas L, López E, Hernández R. Instituto de Biología Experimental, Universidad Central de Venezuela, Instituto de Investigaciones Científicas, Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”.

## Semblanza de Dra. Suria Elneser Benitez

**Esperanza Briceño<sup>1</sup>**

1. Licenciada en Farmacia. ExPresidenta del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

**S**uria Elneser Benítez, nació en Quito-Ecuador un 15 de noviembre de 1948, cursó Estudios Universitarios de Pregrado en la Universidad Central de Venezuela, graduándose en el año 1972 de Farmacéutica, Mención Tecnología Industrial Farmacéutica. Después de algunas experiencias laborales ingresó al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR) en 1974 al que amó y honró por siempre, contribuyendo tanto a su crecimiento técnico científico como a su quehacer diario cultural y deportivo.



Farmacéutica Suria Elneser, autora del logotipo emblema de la Sociedad Científica, a su derecha el Dr. Horacio Barahona y a la izquierda el Dr. Raúl Cardona

Durante sus años en la Institución ocupó diferentes cargos, desde Farmacéutico analista, Jefe de Sección y Departamento en el área de Química de Medicamentos, Jefe de División de Control de Medicamentos y Cosméticos, Gerente de Calidad hasta Gerente General. Desde muy temprano internalizó la importancia de la técnica y la experiencia en el control de medicamentos, pero, sobre todo, la ética y la responsabilidad en el análisis y emisión de informes sanitarios, valor que ha sido consigna del INHRR desde su creación. En Suría se concentró la ciencia y técnica de la mujer Rangeliana... la veracidad y prontitud de los resul-

tados de los exámenes era de importancia vital, pues según ella, el INHRR se jugaba el prestigio en sus opiniones. A sus discípulos, los profesionales más jóvenes les supervisaban los resultados y les realizaba pruebas a ciegas; y cuando todo salía bien, les felicitaba: "Esto lo hago así porque ustedes no se pueden equivocar; el Instituto no se puede equivocar". Esas frases no eran prepotentes ni soberbias; era la forma de transmitir en los más jóvenes que la excelencia sanitaria debe ser el norte a seguir por los rangelianos. Sus discípulos la recuerdan como una persona de retos, exigente, disciplinada, cumplida, justa y honesta a carta cabal.

Desde sus inicios en el INHRR comprendió la importancia de investigar para dirimir por la búsqueda de verdad. Aportó hallazgos significativos en el campo de la salud pública. Junto a sus compañeros investigó y publicó trabajos relacionados con el análisis químico y el control de medicamentos. Cabe destacar el gran aporte que ella y su Grupo de Química de Medicamentos tuvieron, junto al Departamento de Farmacología en dilucidar las causas de una de las mayores tragedias humanas que ha tenido Venezuela por el uso de un medicamento contaminado, el Pirixan ® previniendo de ese modo la muerte de muchos otros niños.

En 1993 junto a otros destacados compañeros del Instituto diseñaron y pusieron en funcionamiento el nuevo Sistema de Registro de Productos Farmacéuticos, sistema que hasta hoy rige el Registro de Medicamentos en Venezuela.

Suría fue parte importante de un sueño y desafío, la nueva Planta de Vacunas promoviendo el salto desde la manufactura artesanal a la industrialización con cumplimiento de estándares de calidad internacionales que permitieran ser certificados

como productor de vacunas bacterianas que satisficieran las necesidades nacionales y para obtener acceso a mercados internacionales, reto y sueño que hoy son realidad. Durante su estancia en la Institución fue autora y coautora de varias Publicaciones científicas y honrada con varias distinciones en el área sanitaria, académica y gremial.

Aquella mujer entusiasta con la vida y comprometida con los valores institucionales también hizo aportes en las artes. Emprendió junto a otros compañeros la hermosa tarea de fundar en 1976 la Sociedad Coral Enrique Tejera Guevara de la cual fue miembro. Su inspiración e iniciativa hoy aún está vigente, siendo orgullo de todos los rangelianos.



**Logo de la Sociedad Científica**

La creatividad de Suria nos legó el logo de la Sociedad Científica, el cual lucimos con orgullo en las misivas que esta honorable sociedad remite. Participó activamente en la creación de la Sociedad Científica del INHRR, como miembro fundador y Vice –Presidenta de dicha Sociedad. En el año de 1997 constituye parte del Primer Comité de Higiene y Seguridad Industrial del INHRR.

Fue miembro del CDCH (Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, UCV 1982, Instructor de la Cátedra de Administración al Detal, en la Facultad de Farmacia, UCV. Coordinadora de Extensión de dicha Facultad.

Realizó una valiosa actividad de extensión, cultural y deportiva en los espacios de la UCV. Miembro de la Coral de la Facultad de Farmacia.

Apoyó a los programas deportivos, de servicios comunitarios y al grupo de danzas DANFAR de la Facultad, los cuales se expresaron en las actividades Miércoles Culturales, en los espacios libres de la Planta baja y en el Auditorio “Dr. Rafael Ángel Martínez”.

Fue miembro de la Comisión Técnica del Servicio Nacional Coordinado de Salud en el año 1979, así como también Miembro Principal del Jurado Eva-

luador de la Lección Pública y la Memoria Escrita para el Ascenso a la Categoría de Profesora Asistente en el año 1982; participó como Miembro de la Subcomisión Estudio de las Monografías Analíticas Farmacopea Venezolana y la Comisión de Trabajo para activar y actualizar el Manual de Cargos de la Oficina Central de Personal. Perteneció al Colegio de Farmacéuticos del Distrito Federal y Estado Miranda y la Asociación de Profesores de la UCV. Participó como Delegado Principal en la XXVII Asamblea Nacional de la Federación Farmacéutica Venezolana en Ciudad Bolívar.

Suria fue luchadora de los derechos laborales y gremiales, junto a Araminta Marín, Aurelio Tosta, Agustín Lyon Maneiro, en los años 80 y 90 dedicaron parte de su tiempo a luchar por los derechos de sus compañeros y agremiados. Participó en las luchas por mejores condiciones laborales para los farmacéuticos del Instituto y del país.

Suria, un ser humano profundamente ético. Si hay un adjetivo para calificarla ese es “ética”. En todas las circunstancias fue honesta en sus actuaciones, aunque la honestidad no fuese el camino más fácil, se caracterizó por la responsabilidad con las que asumió las funciones y tareas que les fueron asignadas, orientada siempre a lograr las metas trazadas. Por ello no es casual que se haya propuesto la creación de la Cátedra de Ética Farmacéutica que lleve su nombre.

Suria fue jubilada de la Institución dejando pendiente un sinnúmero de actividades por realizar, pero ella, incansable y obstinada como era, en rumbo su esfuerzo hacia la Facultad de Farmacia donde ya era docente de la Catedra Administración al Detal. En los predios académicos, su dedicación y esfuerzo como era de esperarse tuvo muchísimos frutos; ella, pequeñita entusiasta, orgullosa de ser farmacéutica, era todo un bagaje de conocimientos de su profesión, un cúmulo de experiencias en el área académica, gerencial, de investigación que además de ser una insigne colaboradora en muchas áreas del saber, y Coordinadora de Extensión, siempre fue una persona fiel al trabajo, a sus ideas, a los amigos, pero por sobre todo a sus principios y a su responsabilidad. Fallece en Chicago, Estados Unidos el 21 de enero del 2018. La extrañamos al máximo, siempre pensando que con ella la academia, el gremio y la salud pública

serían otros.

Esta es nuestra Suría... la que hoy recordamos como un referente ético, de lealtad, de constancia y de amistad... Como escribió el gran poeta José Martí... la muerte no es verdad cuando se ha cumplido bien la obra de la vida y Suría hizo bien su obra de vida... por ello nunca morirá en el recuerdo de sus amigos, de sus estudiantes, compañeros y sobre todo no morirá en el recuerdo rangeliario pues su obra científica, técnica, artística, laboral y humana dejó huellas tangibles y estoy segura que su ejemplo e inspiración perdurará y trascenderá a través de las sucesivas generaciones.

### **Semblanza de una maestra, compañera rangeliaria-ucevista y amiga.**

Tuve la dicha y la oportunidad que durante mis inicios en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", en el año 1995 cuando ingrese al Departamento de Bioterio, específicamente coordinando la Granja Experimental La Torcaz durante la Gestión de los Doctores Carmen Chirinos y Francisco Araoz, me topé con una Farmacéutica pequeña, picara, enamoradiza y con un temple fuerte, estoy refiriéndome a SURIA ELNESER BENITEZ, quien para ese momento fungía como Gerente General INHRR.

Durante ese primer encuentro que tuvimos en los predios de la Granja entre ella y mi persona surgió una larga andadura de más de veinte años de trabajo técnico - científico a favor de nuestro querido Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" y de relaciones humanas, que posiblemente, ningunos de nosotros nos habíamos imaginado.

Puedo decir que fue una persona emprendedora, creativa, cuidadosa, reservada, decidida, hábil, precavida, dinámica muy comprometida y minuciosa en el cumplimiento de sus tareas. Otras cualidades que demostraban siempre antes las adversidades era la facilidad de saber manejar el estrés o las situaciones difíciles. Ser una persona que buscaba las soluciones a los problemas y adaptarse a nuevos entornos, situaciones y personas, cuidadosa, atenta y preocupada por hacer las cosas bien, con exactitud. Legado que aprendí de mis padres y dos mentores fundamentales en mi vida profesional con lo son el Dr. Omar Verde Sandoval y Suria Elneser Benítez a quien van dedicadas estas líneas.

**Médico Veterinario Manuel Moya**

### **Breve testimonio sobre Suria Elneser.**

Como parte del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, (PNUD) en 1973 el INHRR me envió a un entrenamiento de 6 meses en el Food and Drug Administration (FDA) en Washington D.C. acompañada por la Farmacéutica Carmen Dinorah Ceballos, por el área de Química. A nuestro regreso conocí a Suria Elneser quien había ingresado al Instituto en 1974 y tenía grandes lazos de amistad con Carmen Dinorah y su familia.

La recuerdo como una persona de una piel preciosa que tenía un don maravilloso de arreglarse y parecer que estaba saliendo de un salón de belleza. De una sencillez envidiable, con una risa fácil y una alegría por la vida que contagiaba. Era una organizadora de primera, con una gran inventiva de proyectos, pero factibles. Sin embargo, no ocultaba que tenía una susceptibilidad exacerbada en lo relativo al tema de la edad.

Pertenecía al Centro Excursionista de Caracas y casi todos los fines de semana se dedicaba a esa actividad. Compartimos algunas excursiones de grata recordación como la Quebrada del Vino, en el Edo. Lara en la que nos acompañó también el Dr. Federico Mila de la Roca y su esposa Yolanda Irureta de Mila, ambos trabajadores del Instituto.

Le encantaban los collares de perlas y cuando trabajaba en el Laboratorio del entonces llamado Drogas A del Departamento de Química, entre 1974 y 1980, no sé cómo descubrió que mediante uno de los equipos se podía determinar si las perlas eran cultivadas o de fantasía. Además esta decir que todo el que tenía un collarcito de perlas que estimaba, acudía temerosamente a Suria para oír el veredicto final en cuanto a la calidad del mismo.

En esa misma época era costumbre "si querías conseguir novio" colaborar con las Hermanitas del Asilo de San Antonio que venían al Instituto a pedir limosna y que amablemente nos obsequiaban el pancito acostumbrado el día del Santo. Suria, con su picardía característica, aconsejaba dar una limosna sustanciosa para que no solo se nos concediera la petición, sino que el futuro esposo tuviera las cualidades deseadas.

Mi despedida de soltera se hizo en el salón de fies-

tas del edificio donde ella vivía y fue tan de buen gusto y bien organizada que aun perdura en la memoria de las personas que asistieron pese a que tuvieron que trabajar arduamente y poner en practica su imaginación para el éxito de la misma.

Mas adelante en su carrera profesional le toco ser mi supervisor en 1994, cuando ella era Gerente General del Instituto y yo era Gerente Sectorial de Producción. Como jefa fue una mujer de una gran ecuanimidad y defendió mis posturas con argumentos sólidos cuando fue necesario. Por todo lo que recibí de ella como persona y como profesional me hubiera gustado tener más oportunidades de retribuirle. Mi agradecimiento eterno donde quiera que esté...

**Dra. Gina Balbi**





## **Productos y Servicios**



## PRODUCTOS Y SERVICIOS DE CALIDAD

### PRODUCTOS PARA USO DIAGNÓSTICO

- Agua calidad inyectable
- Medios de cultivo
- Reactivos químicos
- Reactivos biológicos
- Hemolisina
- Complemento de Cobayo
- Hemoderivados
- Animales de laboratorio
- Kits para Dengue y Leptospirosis.

### DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

#### Viológicos

- Hepatitis A,B,C
- Virus de Inmunodeficiencia Humana 1 y 2
- Eruptivas: Rubéola y Sarampión
- Mononucleosis infecciosa: Virus Epstein Barr y Citomegalovirus
- Parotiditis
- Virus de Papiloma Humano
- Síndromes Icterohemorrágicos:  
Dengue, Hantan, Fiebre amarilla, Fiebre hemorrágica venezolana
- Virus Respiratorios
- Arbovirus: Oropouche, Mayaro, Chikungunya
- Síndromes neurológicos: Enterovirus, Rabia
- Encefalitis equina venezolana
- Parvovirus
- Herpes Simple y Varicela Zoster

#### Bacteriológicos

- Leptospirosis humana
- Brucelosis humana
- Tuberculosis, Mycobacterias atípicas y pruebas de resistencia a drogas
- Actinomicetales
- Meningitis bacteriana
- Identificación de cepas
- Concentraciones mínimas inhibitorias
- Rickettsiosis, anaplasmosis y Ehrlichiosis humana
- Serotipificación de: *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Vibrio cholerae*, *Neisseria meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*
- Cultivo y PCR para *Bordetella pertussis*
- Investigación de *Vibrio cholerae* y prueba Vibriocida

## Micológicos

- *Histoplasma capsulatum* (Histoplasmosis)
- *Paracoccidioides brasiliensis* (Paracoccidioidomicosis)
- *Coccidioides spp* (Coccidioidomicosis) y *Aspergillus spp* (Aspergilosis)
- Aislamiento de agentes etiológicos de micosis superficiales y profundas
- Identificación de Cepas de hongos filamentosos y levaduriformes
- Pruebas de sensibilidad a los antimicóticos
- Diagnóstico de *Pneumocystis jirovecii* por inmunofluorescencia y PCR.
- *Cryptococcus complejo neoformas* (aglutinación Látex )

## REGISTRO Y CONTROL SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y EVALUACIÓN DE PRODUCTOS DE USO HUMANO.

- Especialidades Farmacéuticas
- Productos Biológicos
- Productos Naturales
- Alimentos
- Cosméticos
- Repelentes de Insectos de Uso Humano
- Material Médico
- Estudios Biológicos para Diagnóstico
- Productos Sanitarios
- Tabaco y sus Derivados

## DOCENCIA E INVESTIGACIÓN APLICADA

- Cursos de Extensión
- Cursos a Distancia (Aulas Virtuales)
- Postgrado Especialización en Micología Médica
- Postgrado Especialización en Vigilancia Sanitaria de Medicamentos
- Programa de Perfeccionamiento Profesional (PPP) en Regulación Sanitaria de Medicamentos
- Programa de Perfeccionamiento Profesional (PPP) en Inocuidad de los Alimentos
- Programa de Perfeccionamiento Profesional (PPP) en Ensayos Clínicos
- Coordinación y Seguimiento de Líneas de Investigación en Salud
- Apoyo para la Ejecución de Trabajos de Grados Externos
- Pasantías de Pregrado y Postgrado

## OTROS SERVICIOS INSTITUCIONALES

- Diagnósticos anatomopatológicos
- Descontaminación de Biológicos
- Esterilización
- Líneas celulares en cultivo activo
- Cepas de microorganismos en cultivo activo
- Aislamiento e identificación bioquímica fenotípica y genotípica de cepas
- Depósito de microorganismos
- Biblioteca

e.mail: [mercadeo@inhrr.gob.ve](mailto:mercadeo@inhrr.gob.ve)  
 Pagina web: [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve)



## **Directores**



## DIRECTORES Y PRESIDENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE "RAFAEL RANGEL" 1938-2018

Directors and Presidents of the National Institute of Hygiene "Rafael Rangel"  
1938-2018

Nombres y Apellidos	Cargos	Período
Dr. Alberto J. Fernández	Director	1938 - 1939.
Dr. Antonio Briceño Rossi	Director	1939 - 1967.
Dr. Antonio Acosta Martínez	Director	1968 - 1970.
Dr. Enrique Tejera Guevara	Director Honorario	1968 - 1970
	Presidente	1971 - 1974
	Asesor Emérito	1974 - 1980.
Dr. Carlos Palacios García	Director	1971- 1974.
Dr. Jacinto Convit	Presidente	1974 - 1975.
Dr. Solon Nicolás Suárez	Director	1974 - 1979.
Dr. Aníbal Osuna	Presidente	1976 - 1979.
Dr. Raúl Fernández Vautray	Presidente	1979 - 1984
Dra. María Angelina de Blanco	Presidenta	1980 - 1984.
Dr. José Manuel Padilla Lepage	Presidente	1984 - 1985.
Dr. Felipe Bello González	Presidente	1985 - 1989.
Dra. María Carmona de Chacón	Presidenta	1989 - 1994.
Dra. Carmen Chirinos Cabrera	Presidenta	1994 - 1996.
Dra. Agricia Q. de Gainzarain	Presidenta	1996 - 1997.
Dr. Francisco Araoz Rocha	Presidente	1997 - 2000.
Dr. Jesús Querales Castillo	Presidente	2000 - 2010
Dra. María Fernanda Correa de Adjounian	Presidenta	2010 - 2013
Dr. Divis Antunez	Presidente	2013
Dra. Esperanza Briceño	Presidenta	2013 - 2017
Dr. José Rafael Luna	Presidente	2017 - 2018
Dra. Lesbia Josefina Muro	Presidenta	2018 -



## **Instrucciones a los Autores**



## Instrucciones a los Autores

### INFORMACION GENERAL

La Revista del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR) es una publicación periódica científico-técnica, indexada en las bases de datos Literatura Venezolana en Ciencias de la Salud (LIVECS), Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciElo) y en el Repositorio Saber UCV de la Universidad Central de Venezuela. Considera para su publicación trabajos originales e inéditos producto de la investigación básica y aplicada en las ciencias de la salud, biotecnología y afines, no presentados o publicados en otras revistas científicas y sujetos a los siguientes criterios: Idoneidad del tema, contenido científico, originalidad y actualidad. En secciones especiales se incluyen revisiones, ensayos, trabajos históricos, biográficos y trabajos divulgativos. La presentación del material debe estar acorde con las normas editoriales de la Revista, indicadas a continuación:

El autor responsable de la correspondencia debe enviar original del trabajo en formato digital Word vía correo electrónico al Comité Editorial de Publicaciones; indicando su nombre, teléfono, correo electrónico y dirección. Anexar lista de los coautores con sus grados académicos, teléfonos y correos electrónicos.

Los trabajos originales, producto de la investigación experimental y de campo, regida por el método científico; serán arbitrados por especialistas en el tema y en estadística. Los resultados del arbitraje serán notificados al autor responsable. Una vez aceptado el trabajo se le informará el número de la Revista donde será publicado.

Los trabajos de revisión, históricos, biográficos y divulgativos insertados en secciones especiales, deben incluir: Autores y su procedencia, título, resúmenes, palabras claves, en español e inglés y referencias bibliográficas. Los ensayos no deben contener resúmenes.

## Instructions for authors

### GENERAL INFORMATION

The Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR) Journal is a scientific-technical periodical publication indexed on the basis of Venezuelan literature on Health Sciences (LIVECS), Latin-American literature on Health Sciences (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciElo) and Repository SABER UCV of the Universidad Central de Venezuela. For its publication, it considers original and unpublished works as basic and applied research in health sciences, biotechnology and related areas, not presented or published in other scientific journals and subjected to the following criteria: topic suitability, scientific content, originality and topicality. It includes reviews, essays, historical works, biographies and informative articles in special sections. Material presentation should be in agreement with Journal's requirements as follows:

Author responsible for correspondence should send original paper in Word format by e-mail to Editorial Committee indicating: name, phone number, e-mail and personal addresses. He should include co-authors list indicating academic degrees, phone numbers and e-mail address.

Experimental original papers or field research products done according to scientific method will be judged by specialists in the area and statisticians. Responsible author will be notified about judgment results. Once a paper is accepted, responsible author will be informed about Journal volume and number where it will be published.

Reviews, history papers, biographies and informative papers included in special sections should incorporate authors and origin, titles, summaries, keywords, both in English and Spanish, and references. Essays should not contain summaries.

Authors opinions are their entire responsibility and do not reflect Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". criteria and policy. Publications Editorial

Las opiniones expresadas por los autores son de su exclusiva responsabilidad y no reflejan necesariamente los criterios ni la política del INHRR. El Comité Editorial de Publicaciones se reserva el derecho de aceptar o no el trabajo.

En el caso de experimentación con animales y seres humanos, estudios preclínicos y clínicos, se debe cumplir con las regulaciones éticas y legales, nacionales e internacionales, que rigen esta materia.

### Presentación del Artículo Original:

Presentar los trabajos con las siguientes características:

Escritos en idioma castellano, letra arial número 12, interlineado 1.15, con márgenes de 4 cm. del texto al borde superior de la hoja, 3 cm. de los bordes inferior, derecho e izquierdo y las páginas numeradas en forma consecutiva. La extensión del artículo no debe exceder treinta (30) páginas, incluyendo anexos.

### Componentes del Artículo Original:

Está conformado por título en español e inglés, autores, instituciones u organizaciones a las que representan, resumen, palabras claves, en español e inglés, introducción, materiales y métodos, resultados, discusión, conclusiones, agradecimientos, referencias bibliográficas, tablas, gráficos e ilustraciones, descritos a continuación:

a. **Título:** Conciso e informativo, que represente los objetivos y el contenido del trabajo.

b. **Autores:** Colocar el primer nombre y la inicial del segundo y el primer apellido e inicial del segundo, seguido de coma entre cada autor. Ejemplos: Pedro A Pérez J, Alberto R Martínez C

c. **Ubicación de los autores:** Vinculación científica e institucional de (los) autor (es) del artículo e identificar con un número superíndice la procedencia institucional de cada autor (institución, gerencia y departamento). Indicar el número de teléfono y dirección electrónica del autor principal o jefe del proyecto. Toda esta información debe ir al pie de la primera página

d. **Resumen y palabras claves:** Debe contener los propósitos del estudio, los métodos utilizados, los resultados y conclusiones principales, enmarcados en un texto que no excederá las 250 palabras. Colocar de 3 a 10

Committee keeps the right to accept the paper or not. In case of experimental work with animals and humans, preclinical and clinical studies, ethics and legal regulations should be obeyed.

### Original article presentation:

Papers should be presented as follows: They should be written in Spanish, in Arial 12, line spacing 1.15, margins: 4.0 cm at the top, 3 cm on the left side, the bottom and the right side of the page. Pages should be consecutively numbered. Articles should not exceed thirty (30) pages, including attachments.

### Original article composition

Title should be in Spanish and English, authors names, institutions or organizations represented by the paper, Summary, key words in Spanish and English, Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References, Tables and Figures

a. **Title:** It should be concise and informative, representing paper objectives and content.

b. **Authors:** For each author: First name and middle name initial, first last name and second last name initial. Examples: Pedro A. Perez J., Alberto R. Martinez C.

c. **Authors address:** Article(s) author(s) scientific and institutional relationship identified with a superscript, it should include main author or project responsible investigator, phone numbers and e-mail address. All of this information should be located at the bottom of the first page.

d. **Summary and key words:** Summary should contain objectives, methods, results and main conclusions. Summary should not exceed 250 words. Key words: Three to 10 key words or short phrases should be included in order to help article classification. Related information may be found in DeCS Descripciones en Ciencias de la Salud, at <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

e. **Text:** It should contain: Introduction, materials and methods, statistical methods, detailed description, results, discussion, conclusions and references.

f. **Tables and Figures:** Should be included to summarize the discoveries without copying the original text. They should be identified independently, by numerical order and be quoted in the text. The legends and reference

palabras claves o frases cortas que ayuden a la clasificación del artículo. Consultar "DeCS. Descriptores en Ciencias de la Salud". <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>.

e. **Texto:** Debe contener introducción, materiales y métodos, descripción detallada de los métodos estadísticos, resultados, discusión, conclusiones y referencias bibliográficas.

f. **Tablas y figuras:** Deben ser incluidas cuando faciliten un resumen de los hallazgos, sin que sea una repetición del texto. Las tablas y figuras deben estar identificadas de forma independiente por orden numérico y ser citadas en el texto. Al pie de las mismas se colocarán sus leyendas respectivas así como la referencia. Las tablas deben estar identificadas con un título conciso. Deben ser enviadas en archivo aparte, en formato JPG o PNG (Resolución de 120 DPI) y las ilustraciones y fotografías exclusivamente en formato JPG.

g. **Agradecimientos:** Incluye a los colaboradores no implicados en la autoría, pero que deben ser reconocidos. Se colocan después de las conclusiones y antes de las referencias bibliográficas.

h. **Referencias Bibliográficas:** En el texto serán numeradas consecutivamente con un número arábigo entre paréntesis como superíndice, de acuerdo al orden como son citadas. Al final del trabajo se enumeran en orden correlativo y se describen de la siguiente manera:

#### **Publicaciones Periódicas:**

Título de la publicación. Volumen (número entre paréntesis), año.

Ejemplo: Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. 34 (1), 2003.

#### **Artículos de Publicaciones Periódicas:**

Colocar el apellido e iniciales de los nombres de los seis (6) primeros autores, si son siete o más agregar "et al". El título del artículo con la primera letra en mayúscula. El nombre de la revista abreviado según el Index Medicus ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)). el año de la publicación, seguido de punto y coma el volumen (número): página inicial-página final.

Ejemplo: Baintner KM, Duncan SC, Stewart CB, Pusztai AM. Binding and degradation of lectins by components of rumen liquor. J Appl Bacteriol.

should be placed at the bottom. Tables must be identified with a concise title. The file should be send separately in JPG or PNG (120 DPI resolution) format. The images and photos to be exclusively in JPG format.

g. **Acknowledgments:** It includes collaborators not involved as authors but that should be recognized. They go after Conclusions and before References.

h. **References:** References should be consecutively numbered in the text in Arabic numbers in parenthesis as superscript according to the order to be cited. At the end of the paper they should numbered in correlative order and should be presented as follows:

#### **Periodicals Publication:**

Title, volume (Number in parenthesis), year. Example: Revista del Instituto Nacional de Higiene. 34 (1), 2003

#### **Articles in Periodicals:**

Place last name and first name initials for the six (6) first authors; if there are seven, please add "et al". Article title with the first letter as a capital. Abbreviated journal name according to Index Medicus ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)), publication year, followed by period (.), coma, volume (number), initial and last pages. Example: Baintner KM, Duncan SC, Stewart CB, Pusztai AM. Binding and degradation of lectins by components of rumen liquor. J Appl Bacteriol. 1993; 74 (1): 30-35.

#### **Books and monographie:**

Author(s), in the previously indicated way; when there are not authors mention the editor or compiler specifying his/her activity. Book title, edition number, after second edition and abbreviating as ed. Place of publication, Publisher and year of publication. Example: Pumarola AM, Rodríguez AC, García J, Piedrola G. Pumarola AM, Rodríguez AC, García J, Piedrola G. Microbiología y Parasitología Médica. 2 ed. Madrid, España: Masson; 1996. (If the book title is in Spanish, it should be written in Spanish).

#### **Book Chapters:**

Author(s), book chapter title, in Editor (if there is one), Book title, Edition Number, City (or place) of Edition, Publisher, year, first and last pages. Example: Medison AC, Jiménez P. Variación y Mecanismos Genéticos de las Bacterias. In:

1993; 74 (1): 30-35.

### Libros y monografías:

Autor (es) en la forma anterior indicada, cuando no hay autores mención del editor o compilador, especificando sus funciones. Título del libro. Número de edición a partir de la segunda y abreviando ed. Lugar de edición: Editorial; año. Ejemplo: Pumarola AM, Rodríguez AC, García J, Piedrola G. Microbiología y parasitología médica. 2 ed. Madrid, España: Masson; 1996.

### Capítulos de Libros:

Autor (es). Título del capítulo del libro. En: Editor si lo hubiese. Título del Libro. Número de edición. Lugar de edición: Editorial; año. página inicial-final  
Ejemplo: Medison AC, Jiménez P. Variación y mecanismos genéticos de las bacterias. En: Microbiología. 2 ed. Caracas, Venezuela: Lanus; 2001. p.25-32.

### Material de Página Web:

Autor (es). Título del Trabajo. Año. Disponible en: Nombre o dirección de la Página Web. (Consultado en fecha día, mes y año).

Ejemplo: Dirección General de Epidemiología. Dirección de Información y Estadística de Salud. Anuario de Mortalidad 2006. Disponible en: [http:// www.mpps.gob.ve/ms/direcciones\\_msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivos/Anuarios.htm](http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivos/Anuarios.htm). (Consultado el 05 de julio de 2008).

Evitar el uso de abstract y de "comunicación personal", como referencias. Cuando se utilicen trabajos no publicados pero que estén aceptados en alguna revista se debe colocar "en impresión".

La descripción de otros materiales bibliográficos y no bibliográficos deben seguir las normas del Comité Internacional de editores de Revistas Médicas ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Para ampliar la información resumida en esta sección consultar Los requisitos uniformes para manuscritos enviados a Revistas Biomédicas (Normas de Vancouver [www.icmje.org](http://www.icmje.org) ).

Enviar los trabajos y correspondencia al Comité

Microbiología. 2 ed. Caracas, Venezuela: Lanus; 2001. p.25-32.

### Material from web pages:

Author(s), paper title, year. Available in: Web page name or address (Date of access in day/month and year). Example: Dirección General de Epidemiología. Dirección de Información y Estadística de Salud. Anuario de Mortalidad 2006. Available in: [http:// www.mpps.gob.ve/ms/direcciones\\_msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivos/Anuarios.htm](http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivos/Anuarios.htm). (date of access July 05 2008).

Use of abstract and "personal communication" should be avoided as references. When no published but accepted for publication papers are used as references the term "in press" should be used.

Description of other bibliography materials should follow International Committee of Medical Journals Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) requirements for manuscripts submitted to biomedical journals.

In order to get more information about this Section, please consult Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Vancouver Recommendations, ([www.icmje.org](http://www.icmje.org))).

Please, send papers and correspondence to Comité Editorial de Publicaciones, Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Departamento de Información y Divulgación Científica-Biblioteca, Piso 3, Ciudad Universitaria, detrás del Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.

Teléfono: 58-0212-2191636 / 2191769  
Telefax: 58-0212-2191779

Apartado Postal 60.412 Oficina del Este. Caracas.  
e-mail: [biblio@inhrr.gob.ve](mailto:biblio@inhrr.gob.ve)  
[luis.marquez@inhrr.gob.ve](mailto:luis.marquez@inhrr.gob.ve)  
[carlos.aponte@inhrr.gob.ve](mailto:carlos.aponte@inhrr.gob.ve)

Página Web: [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve)

Editorial de Publicaciones, Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Departamento de Información y Divulgación Científica-Biblioteca, Piso 3, Ciudad Universitaria, detrás del Hospital Clínico Universitario, Caracas, Venezuela.

Teléfono: 58-0212-2191636 / 2191769

Telefax:: 58-0212-2191779

Apartado Postal 60.412 Oficina del Este.Caracas.

e-mail: biblio@inhrr.gob.ve

luis.marquez@inhrr.gob.ve

carlos.aponte@inhrr.gob.ve

Página Web: [www.inhrr.gov.ve](http://www.inhrr.gov.ve).