



Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

Volumen 22 - No. 1

Año 2019

Órgano Oficial de la SVBE

CONTENIDO

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 1

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Expectativas de los usuarios pacientes de servicios de bioanálisis. Experiencia Venezuela

Yacelli Bustamante, Ramón Briceño, Fabiola Mendoza, Lewis Villamizar..... 2

Parámetros bioquímicos de rutina en niños diagnosticados con trastorno del espectro autista

Celsy Hernández, María Fátima Garcés, Betania Rodríguez, María Luisa Núñez, Ana Cecilia Márquez,
Clara Martínez, Xiomara Moreno..... 12

Candidemia en recién nacidos en el Hospital Universitario de Caracas

Anny Carolina Rondón, Giuseppe Ferrara, Andreina Duarte, María de las Mercedes Panizo,
Nancy Domínguez..... 18

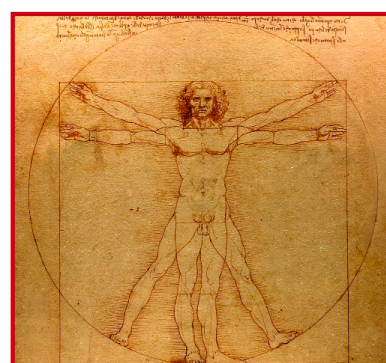
ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

Generalidades en microbiota intestinal

Xiomara Moreno Calderón, Andris Vialva Guerrero..... 27

INFORMACIÓN PARA AUTORES..... 35

Revista arbitrada e indizada
LILACS (BIREME)
Depósito Legal 199202DF899
ISSN 1315-1746
Miembro ASEREME



Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

Volumen 22. No 1.
Año 2019



Revista arbitrada e indizada dedicada a publicar los trabajos de los profesionales del Bioanálisis en investigación básica y aplicada.

Dirección: Av. Ppal c/c Alfredo Jahn y Alvarez Michaud.
Casa Colegio de Bioanalistas. Nro. 13-01. Urb. Los Chorros. Zona Postal 1070. Caracas - Venezuela.

ISSN: 1315-1746

Depósito Legal: pp 199202DF899

Indizada

LILACS (BIREME)

MIEMBRO ASEREME

Publicación Semestral de la SVBE

2019-2020

Consejo Directivo

Editores

Dra. María Fátima Garcés

Gerencia Editorial

Dra. María Fátima Garcés

Gerencia Administrativa

MSc. Sharim Marrero

**Sociedad Venezolana
de Bioanalistas Especialistas
(S.V.B.E.)**

Junta Directiva

Presidenta

MSc. Yaniska Fránquiz

Dirección General

Dra. María Fátima Garcés

Dirección Científica

MSc. Aura Palencia

Dirección Administrativa

MSc. Sharim Marrero

Dirección de Proyectos y Divulgación Científica

MSc. Valmore Rodríguez

Comisión evaluadora de credenciales:

Dra. María Fátima Garcés

MSc. Aura Palencia

MSc. Valmore Rodríguez

Comisión para otorgar unidades crédito

Lic. Josefina Guariguata

Esp. Shasbleidy Diaz

MSc. Martha Herrera

Comité de Redacción

Dra. Priva Zabner de Oziel, Esp. Noel Silva

Esp. Shasbleidy Díaz, MSc. Valmore Rodríguez

Dra. María Fátima Garcés, MSc. Giuseppe Ferrara,

Dra. Marlyn Vivenes, MSc. Celsy Hernández,

Dra. Hilda Stekman.



Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENIDO

Vol. 22 - No 1

2019

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 1

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Expectativas de los usuarios pacientes de servicios de bioanálisis. Experiencia Venezuela

Yacelli Bustamante, Ramón Briceño, Fabiola Mendoza, Lewis Villamizar..... 2

Parámetros bioquímicos de rutina en niños diagnosticados con trastorno del espectro autista

Celsy Hernández, María Fátima Garcés, Betania Rodríguez, María Luisa Núñez, Ana Cecilia Márquez,
Clara Martínez, Xiomara Moreno..... 12

Candidemia en recién nacidos en el Hospital Universitario de Caracas

Anny Carolina Rondón, Giuseppe Ferrara, Andreina Duarte, María de las Mercedes Panizo,
Nancy Domínguez..... 18

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

Generalidades en microbiota intestinal

Xiomara Moreno Calderón, Andris Vialva Guerrero..... 27

INFORMACIÓN PARA AUTORES..... 35



Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENTS

Vol. 22 - No 1

2019

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 1

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Expectations of patient users of clinical laboratory. Venezuela experience

Yacelli Bustamante, Ramón Briceño, Fabiola Mendoza, Lewis Villamizar..... 2

Routine biochemical parameters in children diagnosed with autism spectrum disorder

Celsy Hernández, María Fátima Garcés, Betania Rodríguez, María Luisa Núñez, Ana Cecilia Márquez,
Clara Martínez, Xiomara Moreno..... 12

Candidemia in newborn in the Hospital Universitario de Caracas

Anny Carolina Rondón, Giuseppe Ferrara, Andreina Duarte, María de las Mercedes Panizo,
Nancy Domínguez..... 18

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

Overview of intestinal microbiote

Xiomara Moreno Calderón, Andris Vialva Guerrero..... 27

INFORMATION FOR AUTHORS 35

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, como revista de relevancia para las ciencias en el ámbito nacional e internacional, se complace en mostrarles su primer número 2019, mediante el cual se presentan excelentes artículos producto de la tarea constante y significativa dedicación de profesionales, científicos de trascendencia tanto en la investigación como en la clínica, así mismo se presenta un material de revisión de gran interés para el momento actual. En este nuevo volumen estará a disposición del lector un artículo sobre las expectativas y/o necesidades que tienen los usuarios pacientes de servicios de Bioanálisis sobre la atención que esperan recibir, tomando en cuenta las dimensiones de la Encuesta SERVQUAL (Confiability, Capacidad de Respuesta, Tangible, Seguridad y Empatía) y de esta manera aportar una excelente información al Sistema de Gestión de la Calidad para los mismos servicios y de referencia para sus pares. El siguiente artículo de investigación está orientado a la consideración de parámetros bioquímicos de rutina en niños con Trastornos del Espectro Autista, el cual también reviste un vital interés en la aplicación de las ciencias. Además se publica un artículo sobre la incidencia de candidemia en las unidades de cuidados intensivos neonatales en el Hospital Universitario de Caracas, excelente contenido para la clínica y la epidemiología.

Finalizamos la edición de este número, con un interesante artículo de revisión en el cual los autores procuran dar a conocer sobre los nuevos avances de la microbiota intestinal en cuanto a su composición, funciones, desarrollo evolutivo en el humano, su aporte a la salud y las metodologías para su identificación existentes para el momento.

El equipo editor de *Acta Científica*, La Revista de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, siempre con el fin de contribuir a la difusión del producto de nuestros investigadores y sus aportes al avance tecnológico y científico en el país, no escatima esfuerzos y continúa con el arduo trabajo para mantener la periodicidad de su publicación y garantizar a sus lectores artículos de gran interés y rigurosidad científica, a pesar de las grandes dificultades económicas y materiales que atraviesa el país, el gremio y la academia. Es nuestro compromiso porque creemos en Venezuela.

Nuestros más cordiales saludos y afectos

Dra. María Fátima Garcés
Editora.

EXPECTATIVAS DE LOS USUARIOS PACIENTES DE SERVICIOS DE BIOANÁLISIS. EXPERIENCIA VENEZUELA

Yacelli Bustamante¹ , Ramón Briceño¹ , Fabiola Mendoza¹ , Lewis Villamizar¹

¹Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación 12 marzo 2019. Aceptado 9 abril 2019.

RESUMEN:

Para usuarios pacientes que asisten a Servicios de Bioanálisis (S.B.) sus requisitos son las necesidades o expectativas que tienen sobre el Servicio que esperan recibir. Tomando las dimensiones de la Encuesta SERVQUAL (Confiabilidad, Capacidad de Respuesta, Tangible, Seguridad y Empatía) podemos clasificar las expectativas de usuarios pacientes en S.B. y aportar información al Sistema de Gestión de la Calidad. Este estudio descriptivo y cualitativo, tuvo por objeto conocer expectativas de usuarios pacientes de S.B. en Venezuela. Recolectamos una muestra (Muestreo No Probabilístico por Conveniencia) de usuarios pacientes de cinco S.B. en tres estados de Venezuela, quienes contestaron “¿Qué espera usted de un S.B.?” en tres posibilidades abiertas según prioridad, analizando los datos en Excel y R. de todas las respuestas, el 44,4% expresa esperar confiabilidad del S.B. (profesionalismo, confianza y puntualidad) y el 30,1% esperan Empatía (amabilidad, trato cordial y capacidad de empatizar del personal). Para la primera respuesta según prioridad, los usuarios pacientes esperan Confiabilidad (50,4%), Empatía (30,9%), Capacidad de Respuesta (13,3%), Seguridad (3,0%) y lo Tangible (2,7%). Con respecto a Tiempos de respuesta, el 16,9% de los usuarios pacientes lo relacionan como expectativa para un S.B.; mientras que sobre valor metálico del servicio, el 2,8% de los usuarios pacientes respondieron que necesitan un S.B. de precios económicos. En nuestra experiencia, los usuarios pacientes de S.B. en Venezuela esperan obtener atributos asociados en orden de prioridad con la Confiabilidad, Empatía y Capacidad de Respuesta. Las expectativas asociados a Tiempos de Respuesta y Valor del Servicio aparecieron en baja frecuencia.

Palabras Clave: Expectativas, Requisitos, Sistema de Gestión de la Calidad, Servicios de Bioanálisis.

EXPECTATIONS OF PATIENT USERS OF CLINICAL LABORATORY. VENEZUELA EXPERIENCE

SUMMARY

For patients and users who attend Bioanalysis Services (S.B.) their requirements are the needs or expectations they have about the Service they hope to receive. Taking the dimensions of the SERVQUAL Survey (Reliability, Responsiveness, Tangible, Security and Empathy) we can classify the expectations of patients and users in S.B. and provide information to the Quality Management System. This descriptive and qualitative study aimed to find out the expectations of patients with S.B. In Venezuela. We collected a sample (Non-Probability Sampling for Convenience) from patients and users from five S.B. in three states of Venezuela, who answered “What do you expect from an S.B.?” in three open possibilities according to priority, analyzing the data in Excel and R. Of all the answers, 44.4% expressed expecting reliability from S.B. (professionalism, trust and punctuality) and 30.1% expect Empathy (kindness, cordial treatment and ability to empathize from the staff). For the first response according to priority, patient users expect Reliability (50.4%), Empathy (30.9%), Response Capacity (13.3%), Security (3.0%) and the Tangible (2, 7%). Regarding response times, 16.9% of patients and users related it as an expectation for a S.B.; while regarding the monetary value of the service, 2.8% of patients and users answered that they need an S.B. of economic prices. In our experience, patients and users of S.B. in Venezuela they hope to obtain attributes associated in order of priority with Reliability, Empathy and Responsiveness. Expectations associated with Response Times and Service Value appeared in low frequency.

Key words: Expectations, Requirements, Quality Management System, Bioanalysis Services.

Introducción

La calidad es un conjunto de características que definen un producto o servicio en función de los requisitos establecidos por el usuario (cliente).

Podemos conocer el nivel de calidad prestada de acuerdo a la satisfacción producida en diversos grupos de personas, cada uno con requisitos específicos, conforme a su conocimiento o experiencia previa, grado de instrucción, nivel

Solicitar copia a: Yacelli Bustamante (e-mail: yacelli@gmail.com)

cultural y socioeconómico, etc. Hoy en día los aspectos conceptuales de la satisfacción abarcan muchos ámbitos en los cuales se ven relacionados, ya sea a nivel empresarial o a nivel de servicios de salud como por ejemplo los Servicios de Bioanálisis. La satisfacción del paciente es una medida del resultado de la interacción entre el profesional de la salud y el paciente (1).

La guía ISO 9000:2015 Sistemas de gestión de la calidad — Fundamentos y vocabulario, define como parte interesada a una persona u organización que puede afectar, verse afectada o percibirse como afectada por una decisión o actividad en la organización. Mientras que cliente (usuario) es la persona u organización que podría recibir o que recibe un producto o un servicio destinado a esa persona u organización o requerido por ella (2).

Los usuarios representan un papel importante cuando se habla de calidad, ya que son consumidores de productos o servicios que posteriormente valorarán los resultados de su percepción a través de su satisfacción. Desde su perspectiva tenemos la calidad esperada y la percibida. La primera hace referencia a la idea que las personas tienen sobre cómo debería ser el servicio recibido, mientras que la segunda responde a lo que realmente observa del servicio que recibe. Es decir, la idea del deber ser frente a lo que de hecho es, pero siempre desde la perspectiva subjetiva e individual del ciudadano. Sin embargo, cuando esta percepción individual es compartida por un número significativo de personas, puede entenderse la objetividad de la misma (3).

Según la Norma ISO 9001:2015 Sistemas de gestión de la calidad — Requisitos, cláusula 4.2 Comprensión de las necesidades y expectativas de las partes interesadas, la organización debe determinar: las partes interesadas que son pertinentes al sistema de gestión de la calidad (SGC), los requisitos pertinentes de estas partes interesadas y realizar el seguimiento y la revisión de la información sobre estas partes interesadas y sus requisitos pertinentes. Asimismo en considera también en la cláusula 4.3 que el conocimiento de dichas expectativas y necesidades definirán el alcance del sistema de gestión de la calidad de la organización (4).

Para el Laboratorio Clínico o Servicio de Bioanálisis una de las partes interesadas es el usuario paciente que asiste al laboratorio clínico para recibir un

servicio de bioanálisis que incluye la orientación al paciente, atención durante los procesos preanalíticos, analíticos y postanalíticos para generar como producto final un informe de los resultados. Identificando al paciente como parte interesada, el Servicio de Bioanálisis debe entonces determinar sus requisitos pertinentes para el SGC.

Es importante tomar en cuenta que un servicio es un proceso con indiscutible intangibilidad, que conlleva a establecer una relación con los usuarios o con alguna pertenencia de estos, sin derivar un intercambio o entrega de propiedad; al existir la posibilidad de una alteración en las condiciones, la entrega de un servicio alcanza a estar o no profundamente relacionado con un bien tangible (5)

La guía ISO 9000:2015 Sistemas de gestión de la calidad — Fundamentos y vocabulario, define Requisito como una necesidad o expectativa establecida, generalmente implícita u obligatoria. Además agrega (como Nota) que “generalmente implícita” significa que es habitual o práctica común para la organización y las partes interesadas el que la necesidad o expectativa bajo consideración está implícita (2).

Puede que el requisito (necesidad o expectativa) del cliente no sea conocida por la organización, o incluso por el propio cliente (sobre todo si el servicio o producto goza de especificaciones técnicas), hasta que el producto o servicio se entregue. Para alcanzar una alta satisfacción del cliente puede ser necesario cumplir un requisito de un cliente aun si no está declarada, ni está generalmente implícita, ni es obligatoria (1).

Para los usuarios pacientes que asisten a los Servicios de Bioanálisis sus requisitos serán las necesidades o expectativas que tienen sobre el Servicio y que de alguna manera, éstas se entienden de forma implícita con el conocimiento habitual o previo que tienen del servicio, ya sea porque su médico le ha solicitado análisis para un diagnóstico, en alguna otra oportunidad ha asistido o alguien más le ha comentado sobre lo que se requiere de un laboratorio clínico como usuario paciente.

Según la Real Academia Española, en la definición de expectativas la primera de sus acepciones “Esperanza de realizar o conseguir algo” y esperanza, “derivado de Esperar”. Mientras que esperar es

“Tener esperanza de conseguir lo que se desea” (6).

Es por ello de relevante importancia que los Servicios de Bioanálisis determinen los requisitos de los usuarios pacientes, ya que tienen una compleja relación entre lo que el paciente conoce, desea y lo que técnicamente debe ofrecer el laboratorio clínico que será información relevante para el diagnóstico, pronóstico o tratamiento, con la finalidad de lograr la satisfacción del usuario paciente. Más aún importante para cualquier Servicio de Bioanálisis que desee certificar su SGC bajo el modelo ISO 9001.

Para medir la calidad de un servicio, se puede emplear el modelo SERVQUAL (7), es un cuestionario con preguntas estandarizadas que asocia la calidad percibida por el usuario en 5 cinco dimensiones o atributos. Adaptando este modelo a un servicio de salud como los Servicios de Bioanálisis, podemos definir las dimensiones de la siguiente manera:

- **Tangibles:** características del lugar en que se proporciona el servicio, apariencia de las instalaciones físicas, equipos, personal y materiales de limpieza, iluminación y ventilación necesarias para que el usuario se sienta en un ambiente cómodo y privado.
- **Confiabilidad:** es la capacidad que debe tener el personal de salud que presta el servicio para ofrecerlo de manera confiable. Dentro del concepto fiabilidad se encuentra incluida la puntualidad y todos los elementos que permitan al cliente detectar la capacidad y conocimientos profesionales de salud.
- **Capacidad de Respuesta:** disposición y voluntad del personal de salud para ayudar al usuario y proporcionar el servicio. La forma según el equipo de salud comprende al paciente, determina en gran medida el tipo de cuidado que reciba éste y apoya su importancia en la comprensión del paciente como la clave para una buena atención.
- **Seguridad:** la forma en que se prestan los servicios de salud determinada, por la estructura y los procesos de atención que buscan optimizar los beneficios y minimizar los riesgos para la salud del usuario. Los conocimientos y atenciones mostradas por el personal de salud y sus habilidades para inspirar credibilidad y confianza a las preguntas de los usuarios.

- **Empatía** la capacidad que tiene una persona para ponerse en el lugar de otra persona y entender adecuadamente las necesidades del otro. El personal de salud les brinda a los usuarios una atención individualizada y comprende sus necesidades específicas.

Tomando como base estos atributos del SERVQUAL (7) podemos clasificar los requisitos (entendidos como expectativas y necesidades) de los usuarios pacientes en los servicios de Bioanálisis y aportar información para los SGC de cualquier laboratorio clínico. En este caso, no aplicamos el cuestionario a los usuarios pacientes, sino que sus respuestas son clasificadas teniendo en cuenta tales dimensiones, pero aplicadas con una técnica de tipo cualitativo.

Objetivo

Conocer las expectativas de usuarios pacientes de Servicios de Bioanálisis en Venezuela.

Materiales y métodos

La investigación fue de tipo transversal, descriptiva y cualitativa donde se recolectó y cuantificó, información referente a los requisitos de los usuarios pacientes de cinco Servicios de Bioanálisis ubicados en tres estados de Venezuela, haciendo uso de un instrumento (encuesta) validado previamente para tal fin.

La población objeto de estudio corresponde a pacientes usuarios que asisten a diferentes Servicios de Bioanálisis, ubicados en Estados de Venezuela, Laboratorios públicos o privados, sin importar el número de pacientes que atienden y de preferencia laboratorios con un Sistema de Gestión de la Calidad.

La muestra corresponde a los usuarios pacientes de cinco Servicios de Bioanálisis, que asistieron durante enero y febrero 2018 para realizar diferentes análisis de Laboratorio Clínico. Dicha escogencia se hizo por muestreo no probabilístico por conveniencia, ya que cada laboratorio aceptó la participación en el estudio y a su vez, los usuarios pacientes decidieron participar llenando la encuesta de satisfacción que incluyó un ítem para conocer las expectativas de los pacientes sobre el Servicio de Bioanálisis, a través de la pregunta:

¿Qué espera usted de un servicio de Bioanálisis?

Indique el orden de importancia

1. _____
2. _____
3. _____

De respuesta abierta, donde el encuestado podía responder en orden de importancia hasta tres posibles opciones según su criterio.

Para el análisis de datos de tipo cualitativo, se usó el análisis de contenido y conteo de frecuencias, con base en la clasificación de dimensiones del modelo SERVQUAL (Tabla N°2), todo ello bajo hoja de cálculo Excel y R (8).

Resultados

Para mantener la confidencialidad de los laboratorios participantes se han llamado usando el orden del alfabeto, desde la letra A hasta la E. En los cinco laboratorios se encuestaron un total de 426 usuarios pacientes distribuidos según se muestra en la Tabla 1. El laboratorio donde se obtuvo menor número de encuestas fue el Laboratorio D (35 encuestas para un 8,2% del total), quienes informaron tener fallas de personal en el momento de la recolección de datos y el laboratorio con mayor número fue el laboratorio C (120 encuestas para un 28,2% del total).

Tabla 1. Procedencia por Servicio de Bioanálisis de los usuarios pacientes encuestados.

Laboratorio	Número de encuestados	%
A	108	25,4
B	60	14,1
C	120	28,2
D	35	8,2
E	103	24,2
Total	426	100,0

Fuente Los Autores

Análisis del contenido de las respuestas de los usuarios pacientes.

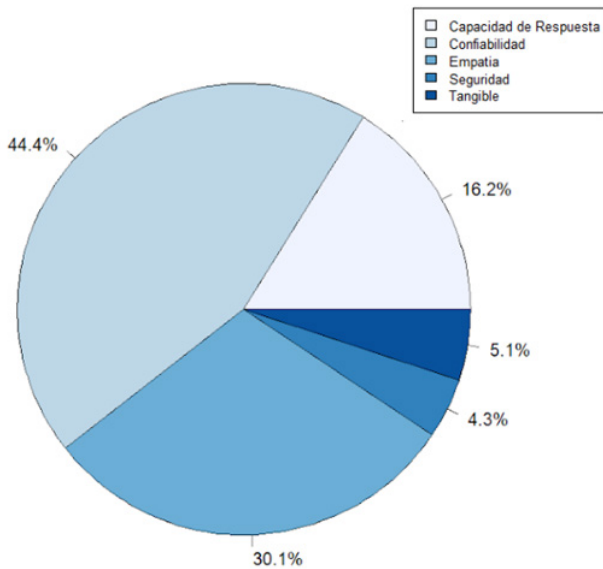
Según las cinco dimensiones del modelo SERVQUAL (Capacidad de respuesta, Confiabilidad, Empatía, Seguridad, Tangible) se realizó una adaptación para el análisis de contenido de las respuestas de los usuarios pacientes, agrupándolas según su correspondencia con dicha clasificación todas las respuestas sin distinguir las tres opciones según prioridad (Tabla 2).

Como se puede observar en el Gráfico 1, agrupando todas las respuestas de los usuarios, el 44,4% de respuestas corresponden que esperan confiabilidad del Servicio de Bioanálisis, expresada en profesionalismo a nivel técnico, confianza en los resultados, puntualidad, entre otros. El 30,1% de

Tabla 2. Resultado del Análisis de contenido de las respuestas abiertas de los usuarios pacientes a la pregunta ¿Qué espera usted de un servicio de Bioanálisis? clasificado en las dimensiones de SERVQUAL (7).

Capacidad de respuesta	Dimensión de la repuesta			
	Confiabilidad	Empatía	Seguridad	Tangible
Rapidez	Puntualidad	Buena atención	Seguridad	Instalaciones
Tiempo entrega	Calidad	Amabilidad	Toma de muestra	Ubicación
Disponibilidad de reactivos	Exactitud	Cariñosos	Fidelidad	Limpieza
Atención inmediata	Veracidad	Buen trato	Orientación	Personal
	Efectividad	Personal amable		Valor del servicio
	Eficacia	Trato cordial		
	Eficiencia	Atención		
	Confianza	Cortesía		
	Profesionalismo	Responsabilidad		

Fuente Los Autores



Fuente Los Autores

Gráfico 1. Necesidades de los usuarios pacientes, agrupando todas las respuestas (sin considerar orden de importancia) en los cinco Servicios de Bioanálisis.

las respuestas corresponden a esperar Empatía por parte del personal del servicio, que corresponde a percibir al amabilidad, trato cordial y capacidad de comprender la situación del paciente, entre otros.

De las Respuestas según el orden de prioridad

La Tabla 3 resume la cantidad de respuestas por opción ordenada y las dimensiones de las respuestas categorizadas según el análisis de contenido. Del

Tabla 3. Respuestas obtenidas y las dimensiones de las respuestas categorizadas según el análisis de contenido en la primera respuesta según orden de prioridad de todos los usuarios pacientes encuestado.

Dimensión de la respuesta	Orden de respuesta		
	Primera (n)	Segunda (n)	Tercera (n)
Capacidad de respuesta	53	59	32
Confiabilidad	204	128	64
Empatía	125	83	60
Seguridad	12	15	11
Tangible	11	13	21
No respondieron	21	128	238
Total	426	426	426

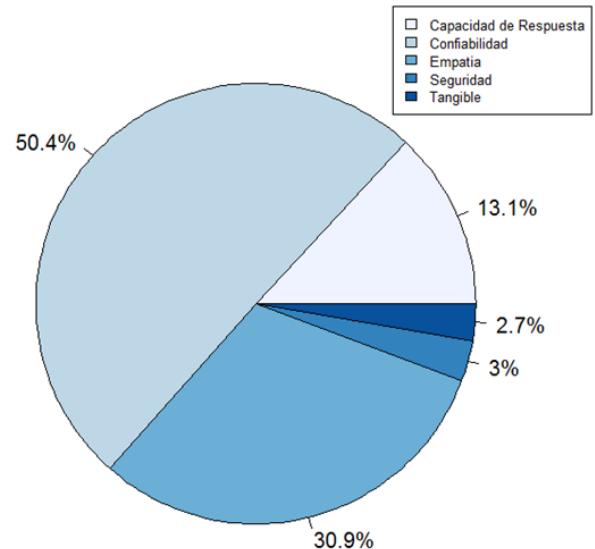
Fuente Los Autores

total de usuarios pacientes encuestados, 21 personas (4,9%) no dieron ninguna respuesta a la pregunta ¿Qué espera usted de un servicio de Bioanálisis?, mientras que la segunda opción no fue respondida por 128 personas (30,0%) y la tercera opción no fue respondida por 238 personas (55,9%).

Qué esperan del Servicio de Bioanálisis los usuarios pacientes como primera opción

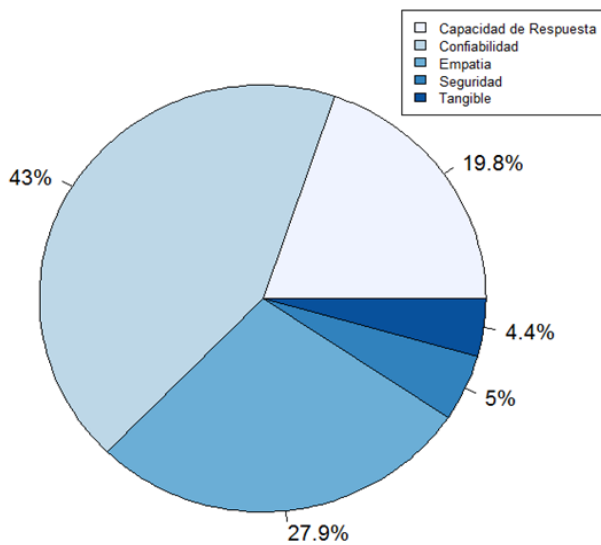
Como se muestra en el Gráfico 2, en general los usuarios pacientes de los cinco laboratorios que respondieron a la primera opción, opinaron que esperan de los Servicios de Bioanálisis Confiabilidad en 50,4%, Empatía en 30,9%, Capacidad de Respuesta en 13,3%, Seguridad en 3,0% y los atributos Tangibles en 2,7% de los casos.

Como se muestra en el Gráfico N° 3, en general los usuarios pacientes de los cinco laboratorios que respondieron a la segunda opción en orden de importancia, esperan de los Servicios de Bioanálisis Confiabilidad en 43,0%, Empatía en 27,9%, Capacidad de Respuesta en 19,8%, Seguridad en 5,0% y los atributos Tangibles en 4,4% de los casos. Una distribución similar a los resultados mostrados en el Gráfico 1, donde la Confiabilidad y la Empatía son los atributos preferidos por el grupo general de usuarios pacientes de los Servicios de Bioanálisis en nuestra experiencia.



Fuente Los Autores

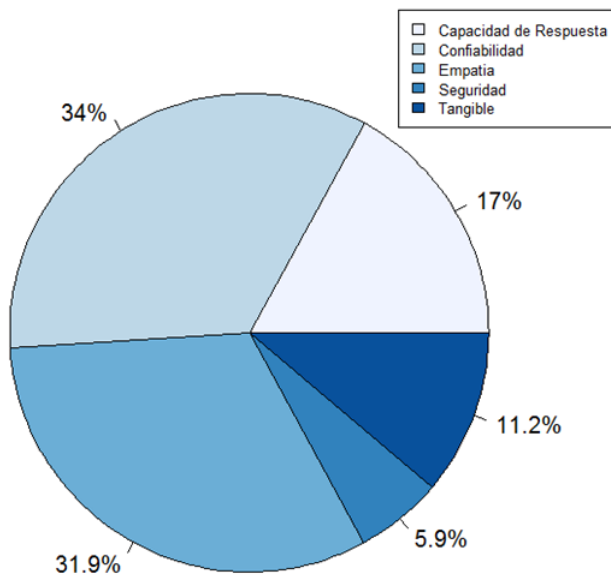
Gráfico 2. Necesidades de primera opción de los usuarios pacientes agrupando todas las respuestas según las dimensiones de SERVQUAL en todos los Servicios de Bioanálisis.



Fuente Los Autores

Gráfico 3. Necesidades de segunda opción de los usuarios pacientes agrupando todas las respuestas según las dimensiones de SERVQUAL en todos los Servicios de Bioanálisis.

En el Gráfico 4, podemos observar que en general los usuarios pacientes respondieron a la tercera opción en orden de importancia, que esperan de los Servicios de Bioanálisis Confiabilidad en 34,0%, Empatía en 31,9%, Capacidad de Respuesta en



Fuente Los Autores

Gráfico 4. Necesidades de tercera opción de los usuarios pacientes agrupando todas las respuestas según las dimensiones de SERVQUAL en todos los Servicios de Bioanálisis.

17,0%, Seguridad en 5,9% y los atributos Tangibles en 11,2% de los casos. En esta tercera opción, como habíamos comentado, la cantidad de respuestas disminuyó (respuestas válidas 44,1%), además llama la atención que es aquí donde los usuarios pacientes atribuyen mayor importancia a lo Tangible (11,2%) y de Seguridad (5,9%), con respecto a lo que ocurrió en la primera y segunda opción de importancia.

Patrón de Respuesta (1º, 2º y 3º) de los usuarios pacientes en cada laboratorio.

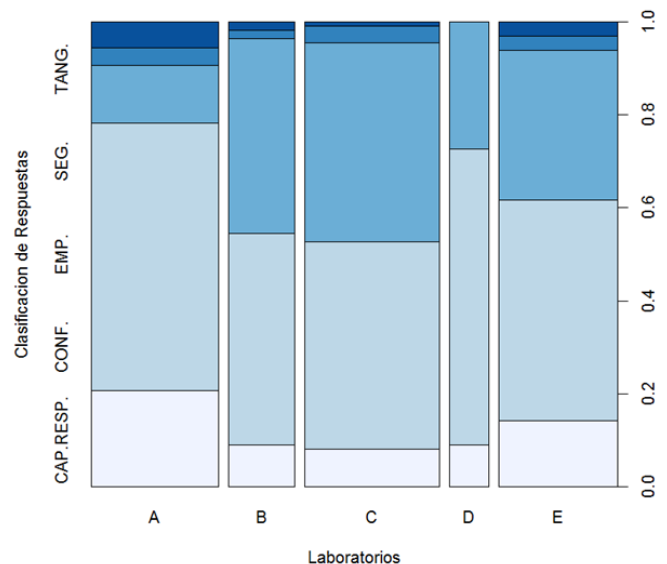
En el Gráfico 5 de mosaicos, podemos observar la proporción de respuestas en cada laboratorio para las respuestas en primera opción según su prioridad. El patrón de los Laboratorios B, C, D y E es igual al obtenido para todo el grupo, es decir de mayor a menor proporción:

Confiabilidad > Empatía > Capacidad de Respuesta > Seguridad > Tangible

Mientras que para el Laboratorio A la Capacidad de Respuesta está por encima de la Empatía:

Confiabilidad > Capacidad de Respuesta > Empatía > Seguridad > Tangible

Las proporciones de respuesta para lo TANGIBLE y SEGURIDAD es muy bajo en todos los Laboratorios



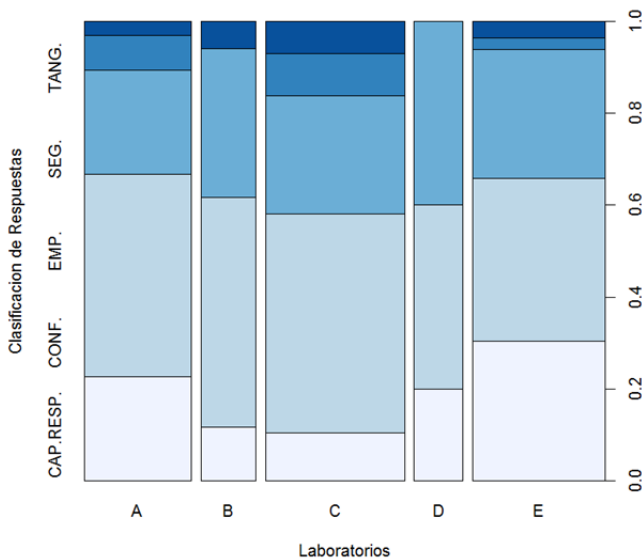
CAP. RESP.= Capacidad de Respuesta. CONF.= Confiabilidad. EMP.= Empatía. SEG.= Seguridad. TANG.= Tangible.

Fuente Los Autores

Gráfico 5. Proporción de respuestas en cada laboratorio para las respuestas en primera opción según prioridad de usuarios pacientes (Gráfico de Mosaico).

(proporciones menores de 0,06) y en el Laboratorio D ninguna de las respuestas se relaciona con lo Tangible y Seguro (proporción igual a 0).

En el Gráfico 6 podemos observar la proporción de respuestas en cada laboratorio para las respuestas en segunda opción según su prioridad. La proporción de respuestas de lo que esperan de un servicio de bioanálisis sigue siendo mayor para CONFIABILIDAD y EMPATÍA, solo en el caso del Laboratorio E donde la CAPACIDAD DE RESPUESTA supera por poco a la EMPATÍA (0,30 versus 0,28 respectivamente). Las proporciones de respuesta para lo TANGIBLE y SEGURIDAD es muy bajo en todos los Laboratorios (proporciones menor de 0,08), excepto en el Laboratorio D donde no es respuesta de ningún usuario (proporción igual a 0).



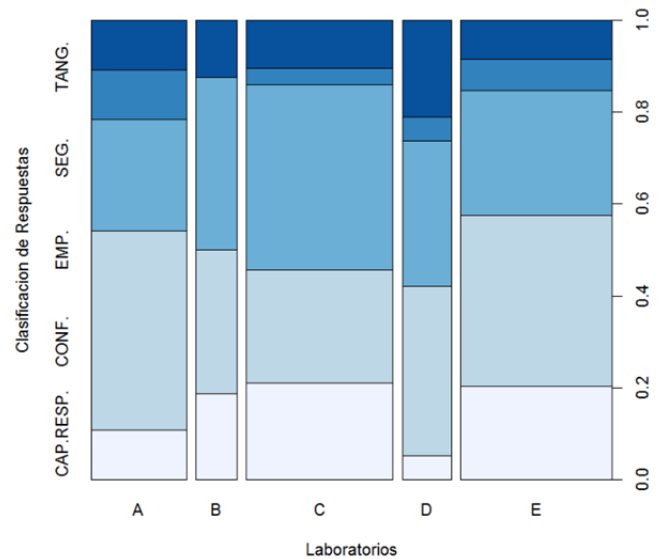
CAP. RESP= Capacidad de Respuesta. CONF.= Confiabilidad. EMP.= Empatía. SEG= Seguridad. TANG.= Tangible.

Fuente Los Autores

Gráfico 6. Proporción de respuestas en cada laboratorio para las respuestas en segunda opción según prioridad de usuarios pacientes (Gráfico de Mosaico).

En el Gráfico 7 podemos observar la proporción de respuestas en cada laboratorio para las respuestas la tercera opción según prioridad. En este caso la proporción de respuestas de SEGURIDAD (proporciones entre 0,04 y 0,11) y Tangible (proporciones entre 0,08 y 0,21) son mayores a sus correspondientes en la 1º y 2º opción de respuesta. Pareciera que estos aspectos tienen la menor relevancia tanto en valor absoluto como en

orden de importancia que las otras dimensiones de expectativas.



Fuente Los Autores

CAP. RESP= Capacidad de Respuesta. CONF.= Confiabilidad. EMP.= Empatía. SEG= Seguridad. TANG.= Tangible.

Gráfico 7. Proporción de respuestas en cada laboratorio para las respuestas en tercera opción según prioridad de usuarios pacientes (Gráfico de Mosaico).

Al analizar los anchos de la barra que representa a cada laboratorio en los Gráficos 5, 6 y 7 se observa como la cantidad de respuestas disminuye en los usuarios pacientes del Laboratorio A con respecto al resto de laboratorios.

Expectativas asociados a tiempo de respuesta del laboratorio

Evaluamos todas aquellas respuestas asociadas a un indicador usado en encuestas de satisfacción de usuarios de laboratorio clínico como lo son los tiempos de respuesta (puntualidad y entrega de resultados). En nuestra experiencia el 12,3% de los usuarios pacientes que contestaron, asocian al tiempo asociado a la entrega de resultados (rapidez, puntualidad, etc) como primera opción de lo que esperan de un laboratorio. Este porcentaje aumenta al pasar a la segunda y tercera opción (21,8 y 19,1 % respectivamente). Para el grupo completo el porcentaje es de 16,9%.

Expectativas asociados al valor

Del análisis de contenido de las respuestas de

los usuarios pacientes, se obtuvieron respuestas asociadas directamente a la importancia del valor metálico (monetario) del servicio. En orden de prioridad de respuesta, el 1,7%, 1,7% y 6,9% de los pacientes usuarios respondieron que necesitan de un Servicio de Bioanálisis precios razonables o economía. En total esto corresponde al 2,8% de todas las respuestas obtenidas.

Discusión

Para conocer las expectativas de los usuarios pacientes de Servicios de Bioanálisis se usó una pregunta sencilla, de respuesta abierta con tres posibilidades a responder a criterio del encuestado, solicitando además que dieran en orden de prioridad lo que esperan de un Servicio de Bioanálisis. Los usuarios pacientes eran libres de emitir toda la información pertinente, lo cual es de gran valor, ya que en ningún momento fueron dirigidos entre un grupo de opciones cerradas. Del total de personas encuestadas, el 95,1% respondió por lo menos en una de las opciones la consulta sobre lo que espera de un servicio de Bioanálisis. Por lo tanto un 4,9% no contestó ninguna de las posibilidades, posiblemente por no poseer información sobre la consulta, falta de tiempo o falta de interés.

Para Aguilera Ortega, N. y Saavedra Soto, C (2013), quienes evaluaron las expectativas de usuarios de farmacias en la ciudad Chillán, usando también el modelo SERVQUAL, obtuvieron que todas las dimensiones tienen altas expectativas en una farmacia de excelencia según la respuesta de la mayoría de las personas que fueron encuestadas, lo que está directamente relacionado con una gran satisfacción por parte de los usuarios (9).

En nuestra experiencia, en general los usuarios pacientes consideraron en su primera y segunda prioridad de respuesta a la Confiabilidad como la expectativa de mayor frecuencia de aparición, la cual está asociada a la capacidad que debe tener el laboratorio y su personal para ofrecer el servicio de manera confiable y profesional. En segundo lugar los usuarios pacientes consideraron esperar del Servicio de Bioanálisis Empatía, que está asociada a la percepción del servicio en cuanto a lo subjetivo, lo emotivo, la atención cercana, todo esto por encima de atributos como Capacidad de Respuesta y Seguridad.

Los usuarios pacientes de uno de los Laboratorios del estudio (Laboratorio A) contestaron en su primera opción de prioridad a la Confiabilidad, seguido de la Capacidad de Respuesta, estando ésta última por encima de expectativas que tienen que ver con la Empatía, mientras que el resto de laboratorios contestaron la Confiabilidad y la Empatía como primeras necesidades de un Servicio de Bioanálisis. Esta diferencia puede deberse a diferencias sociales, geográficas, emocionales o incluso socioeconómicas de los usuarios pacientes o del mismo tipo de servicio que presta el Laboratorio A.

En contraste a nuestros resultados, para la Dirección General de Calidad y Atención al Usuario del Gobierno de Aragón, España, en su Informe de Resultados para la Identificación y Análisis de expectativas de usuarios de los Sistemas de Salud y de Servicios Sociales de Aragón (2015), quienes siguieron también la clasificación del modelo SERVQUAL, obtuvieron que sus los usuarios del sistema de salud perteneciente al mundo rural englobaron sus expectativas con aquellas que se relacionan con la confiabilidad y la capacidad de respuesta. En el caso del mundo urbano sus expectativas se relacionaron con la seguridad, con los elementos tangibles y con la capacidad de respuesta (3).

Los tiempos de respuesta de los servicios de salud, son normalmente utilizados para medir la satisfacción de los usuarios. Jinez JHE y col. (2016) realizaron una encuesta donde preguntaron a sus usuarios la valoración sobre el cumplimiento en la entrega de resultados, de 351 pacientes, 279 (79%) y 9 (60%) médicos calificaron esta variable de altamente satisfactoria; mientras que 70 (20%) pacientes y 6 (40%) médicos la calificaron de satisfactoria (10).

En nuestra experiencia, en relación a lo que esperan los usuarios pacientes de un Servicio de Bioanálisis el 16,9% de las respuestas estuvieron asociadas a los tiempos entrega de resultados y puntualidad como expectativa del servicio. Este resultado, llama la atención ya que a pesar de ser muy usado como indicador de la satisfacción de los usuarios, no tuvo alta frecuencia de aparición como expectativa para los usuarios pacientes y más en una encuesta de respuesta abierta. Esto puede deberse a que los laboratorios participantes ofrecen sus servicios a tiempos razonables, que los usuarios ya conocen el servicio porque asisten frecuentemente al

laboratorio o que debido a características propias de Venezuela durante la realización de la encuesta, los usuarios pacientes se hacen menos exigentes con respecto a los tiempos de respuesta. Al contrastar este resultado con el de Bustamante y col (2017) en expectativas de usuarios médicos del Servicio de Bioanálisis, obtuvieron que para el 28,24% de los encuestados lo más importante es el tiempo de respuesta o la rapidez con la que el laboratorio puede emitir un resultado (11).

Solo el 2,8% de las respuestas de los usuarios pacientes encuestados, estuvieron relacionadas con la necesidad de contar con un Servicio de Bioanálisis económico o de buenos precios, por lo que en nuestra experiencia las expectativas de los usuarios parecen inclinarse más a otros atributos.

En el Departamento de Estudio y Desarrollo de Chile (2011) diseñaron una encuesta para identificar las necesidades de los de los usuarios en la atención de salud, partiendo de sus expectativas y para así lograr conocer su concordancia con la satisfacción y contribuir al mejoramiento de la atención en los consultorios públicos (12). Conociendo las expectativas generadas de esta experiencia, podemos tomar como base para el diseño de encuestas de satisfacción y medir los atributos realmente significativos para los usuarios como lo han sido la confiabilidad y la empatía de las dimensiones de SERVQUAL (7).

Conclusiones

Conocer los requisitos de los usuarios pacientes de los laboratorios clínicos a través del conocimiento de sus necesidades y expectativas juega un rol importante en el diseño y mantenimiento de su SGC. El uso de preguntas de respuesta abierta para conocer sus expectativas (lo que esperan), permite hacer un estudio completo de lo que nuestros usuarios pacientes quieren del Servicio de Bioanálisis.

En nuestra experiencia, pudimos evidenciar que parte de las necesidades de los usuarios pacientes de los servicios de Bioanálisis están enfocadas a la Confiabilidad y la Empatía, por lo que parece apropiado satisfacer estos requisitos dentro de cualquier SGC para laboratorio clínico, así como evaluarlo a través de las encuestas de satisfacción, desarrollando indicadores de gestión que permitan

su evaluación y por ende, obtener información para corregir y mejorar.

La capacidad de respuesta de un Servicio de Bioanálisis fue otra de las importantes expectativas declaradas por los usuarios consultados en nuestra experiencia.

Los requisitos asociados a tiempos de respuesta y valor del servicio, no aparecieron entre las primeras respuestas, ni obtuvieron altas frecuencias de aparición entre lo que esperan los usuarios pacientes de un Servicio de Bioanálisis.

Recomendaciones

En la determinación de los niveles de satisfacción en los Servicios de Bioanálisis es importante incluir en los instrumentos de medición aspectos relacionados con la empatía entre el servicio y los pacientes usuarios, para evaluar la interacción entre el personal y los usuarios.

Asimismo la determinación de las expectativas permite no solo implementar mejoras en los SGC sino aplicar estrategias que puedan impulsar el servicio y conocer las debilidades y fortalezas.

Agradecimientos

A los Servicios de Bioanálisis participantes en el estudio y a los miembros de la Cátedra de Matemática y Bioestadística de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela.

Referencias bibliográficas

1. Mira JJ, Aranaz J. La satisfacción del paciente como una medida del resultado de la atención sanitaria. *Medicina Clínica* 2000;114(3):S26-S33. [Citado 17 abril 2019]. Disponible en: http://calite-revista.umh.es/indep/web/satisf_paciente.pdf
2. ISO 9000 Fundamentos de Gestión de la calidad-Fundamentos y Vocabulario. 2015[Citado 17 abril 2019]. Disponible en: <http://hse.com.ve/wp-content/uploads/2016/03/HSE-Norma-ISO-9000-2015.pdf>
3. Informe de resultados Dirección General de Calidad y Atención al Usuario. Identificación y Análisis de expectativas de usuarios de los Sistemas de Salud y de Servicios Sociales de Aragón. 2015 [Citado 17 abril 2019]. Disponible en: <https://www.saludinforma.es/portalsi/documents/10179/1120411/Identificaci%C3%B3n+y+An%C3%A1lisis+de+expectativas+de+usu>

- arios+de+los+sistemas+de+salud+y+servicios+sociales+de+Arag%C3%B3n/6c7cddb-5d22-408c-b8cf-4e8ad8533d2d
4. ISO 9001. Sistemas de gestión de la calidad - Requisitos. Montevideo, Uruguay: Instituto Uruguayo de Normas Técnicas. 2015.
 5. Payne A. La esencia de la mercadotecnia de servicios. Prentice Hall Hispanoamérica. México, 1996.
 6. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23ª ed., [versión 23.3 en línea]. [Citado 17 abril 2019]. Disponible en: <https://dle.rae.es>
 7. Parasuraman A, Zeithaml V, Berry L. SERVQUAL: A Multiple- Item Scale for Measuring Consumer Perceptions of Service Quality. 1988 [Citado 18 abril 2019]. Disponible en: www.researchgate.net/publication/200827786_SERVQUAL_A_Multiple-item_Scale_for_Measuring_Consumer_Perceptions_of_Service_Quality
 8. R Core Team R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria 2019. [Citado 18 abril 2019]. Disponible en: <https://www.R-project.org/>
 9. Aguilera N y Saavedra C. Expectativas y satisfacción de los usuarios de las farmacias en la ciudad de Chillán. MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERO COMERCIAL. UNIVERSIDAD DEL BÍO-BÍO 2013. [Citado 17 abril 2019]. Disponible en: <http://repositorio.ubiobio.cl/jspui/bitstream/123456789/249/1/Aguilera%20Ortega%20Natalie.pdf>
 10. Jinez H, Rojas N, Valdés Y, Marcel E. Evaluación del nivel de satisfacción de los usuarios externos del Laboratorio Clínico «Dayana» Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2016;63(1):50-55. [Citado 17 abril 2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt161h.pdf>
 11. Bustamante Siiberio Y, Fernández González J, Briceño Musciotto R. Satisfacción de los Usuarios del área Médica y el Servicio de Bioanálisis. Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas. 2017;20(1):24-32. [Citado 17 abril 2019]. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ACSVBE/article/view/15218.
 12. Pezoa M. Propuesta Metodológica para medir satisfacción en usuarios de consultorios públicos. Propuesta de Gestión, Superintendencia de Salud. Gobierno de Chile. Departamento Estudios y Desarrollo, Santiago de Chile, 2011. [Citado 17 abril 2019]. Disponible en: http://www.supersalud.gob.cl/documentacion/569/articles-7317_recurso_1.pdf

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE RUTINA EN NIÑOS DIAGNOSTICADOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Celsy Hernández¹ , María Fátima Garcés¹ , Betania Rodríguez¹ , María Luisa Núñez¹ , Ana Cecilia Márquez² , Clara Martínez³ , Xiomara Moreno⁴ .

¹Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

²Unidad de Autismo. Maternidad Concepción Palacios. Caracas, Venezuela. ³Cátedra de Bioquímica. Escuela de Nutrición

⁴Departamento de Microbiología Instituto Médico la Floresta.

Recibido para publicación: 3 mayo 2019. Aceptado 24 mayo 2019.

RESUMEN:

Introducción: La etiología del autismo aún no está definida así como tampoco el perfil de pruebas del laboratorio clínico que permitan el diagnóstico y caracterización de los individuos con Trastornos del Espectro Autista. Es por ello, que en el presente estudio se propuso evaluar los niveles séricos de los parámetros bioquímicos de rutina del laboratorio clínico, en niños diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista. **Materiales y métodos:** Se realizó la determinación de los parámetros bioquímicos en 64 niños con diagnóstico del Trastorno del Espectro Autista (TEA) pertenecientes a la Unidad de Autismo, de la “Maternidad Concepción Palacios”, sin previo tratamiento junto a un grupo control de 64 niños aparentemente sanos. Los parámetros bioquímicos fueron determinados en una muestra de suero obtenida luego de 8 a 12 horas ayunas, empleando el equipo Dimensión RxL Max de la casa comercial Siemens. Los resultados obtenidos se analizaron considerando los valores de referencia según la edad y el método utilizado, empleando el programa estadístico SPSS versión 17 para Windows. Se calcularon los estadísticos descriptivos y se realizó la comparación entre ambos grupos mediante la prueba T de Student. El intervalo de confianza utilizado fue de un 95% con una significancia de $p < 0.05$. **Resultados y Discusión:** Los niños con TEA poseen niveles significativamente más bajos de colesterol total y más elevados de glicemia con respecto a los niños controles sanos. **Conclusiones:** Aunque no está esclarecida la etiología de la hipocolesterolemia así como su posible contribución en las manifestaciones de los pacientes con TEA, los niveles séricos de colesterol total podrían ser un valioso biomarcador a emplear para el diagnóstico y caracterización del TEA. Así mismo, pensamos es necesario expandir las investigaciones sobre la posible relación entre los niveles de glicemia y el TEA a fin de generar nuevos enfoques para la investigación y el tratamiento del TEA.

Palabras Clave: Trastorno del Espectro Autista, parámetros bioquímicos, hipocolesterolemia, glicemia, autismo, laboratorio clínico.

ROUTINE BIOCHEMICAL PARAMETERS IN CHILDREN DIAGNOSED WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

SUMMARY

Introduction: The etiology of autism is not yet defined as well as the profile of clinical laboratory tests that allow the diagnosis and characterization of individuals with Autism Spectrum Disorders. That is why, in the present study, it was proposed to evaluate the seric levels of the routine biochemical parameters of the clinical laboratory, in children diagnosed with Autism Spectrum Disorder. **Materials and methods:** The determination of the biochemical parameters was carried out in 64 children diagnosed with Autism Spectrum Disorder (ASD) belonging to the Autism Unit, of the “Maternidad Concepción Palacios”, without previous treatment with a control group of 64 apparently healthy children. The biochemical parameters were determined in a serum sample obtained after 8 to 12 hours fasting, using the Dimension RxL Max equipment of the Siemens commercial house. The results obtained were analyzed considering the reference values according to age and the method used, using the statistical program SPSS version 17 for Windows. Descriptive statistics were calculated and the comparison between both groups was made by the Student’s T test. The confidence interval used was 95% with a significance of $p < 0.05$. **Results and Discussion:** Children with ASD have significantly lower levels of total cholesterol and higher glycemic levels than healthy controls. **Conclusions:** Although the etiology of hypocholesterolemia is not clear, as well as its possible contribution in the manifestations of patients with ASD, serum levels of total cholesterol could be a valuable biomarker to be used for the diagnosis and characterization of ASD. Likewise, we think it is necessary to expand the research on the possible relationship between glycemia levels and ASD in order to generate new approaches for the investigation and treatment of ASD.

Key words: Autistic Spectrum Disorder, biochemical parameters, hypocholesterelomy, glycemia, autism, clinical laboratory.

Solicitar copia a: Celsy Hernández (e-mail: celsyhernandez@gmail.com)

Introducción

El trastorno del espectro autista (TEA) se define como una disfunción neurológica crónica con fuerte base genética que desde edades tempranas se manifiesta en una serie de síntomas basados en una tríada de trastornos como lo son la falta de interacción social, de comunicación y de flexibilidad en el razonamiento y comportamiento. El Autismo es definido como un trastorno biológico del desarrollo que causa severas dificultades en la interacción social y en la comunicación; se asocia a una conducta estereotipada, dificultad en la comunicación y limitación de intereses (1). Es incluido dentro de la categoría de los Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD), según el “Manual de Diagnóstico y Estadística de Enfermedades Mentales, en su quinta edición (DSM-IV) (2) así como en la onceava revisión de la “Clasificación Internacional de Enfermedades” (ICD-11) (3).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, 1 de cada 160 niños en el mundo padece TEA, aceptándose que cada día el TEA es un trastorno más común (4). En Venezuela no existe un control exacto de las cifras de prevalencia del TEA, sin embargo, fundaciones y expertos de atención a la población con TEA estiman extraoficialmente que por cada 45 niños nacidos, 1 presenta TEA en nuestro país (5).

Hoy en día, el diagnóstico para la detección del TEA se centra en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V). De acuerdo con el DSM-V y en vista que no se conoce la etiología exacta del TEA y por ende, no se han podido establecer los biomarcadores genéticos, metabólicos, inmunológicos, microbiológicos y/o neurológicos causales del TEA, el método para diagnosticar el Trastorno del Espectro Autista se basa en una revisión minuciosa que persigue la detección de alteraciones del lenguaje, conductas restringidas y estereotipadas así como alteraciones en la interacción social, es decir, una revisión completa del comportamiento y desarrollo del paciente, en la que el especialista reconoce y detecta el TEA. Es por ello, que hoy en día se considera que diagnosticar un paciente con TEA a edad temprana (antes de los 3 años), puede ser difícil y poco probable, lo que trae como consecuencia que el trastorno se agrava significativamente en una gran cantidad de pacientes no diagnosticados ni tratados a tiempo (6). Es por ello, que en el presente estudio se propuso evaluar los niveles séricos de los parámetros bioquímicos realizados en el laboratorio clínico de rutina entre los

que se incluyen glicemia, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), creatinina, ácido úrico, proteínas totales y fraccionadas, colesterol, triglicéridos, Alanino aminotransferasa (ALT), Aspartato aminotransferasa (AST) y Bilirrubina total, en niños diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista sin tratamiento previo de ninguna naturaleza, a fin de establecer un perfil de pruebas de laboratorio clínico que permitan el diagnóstico precoz y la caracterización oportuna de los pacientes con TEA en Venezuela.

Materiales y métodos

Este estudio incluyó una investigación de tipo descriptiva con un diseño experimental, en la cual se realizó la determinación de los niveles séricos de los parámetros bioquímicos realizados de rutina en el laboratorio clínico a 65 niños con diagnóstico del Trastorno del Espectro Autista pertenecientes a la Unidad de Autismo del Edificio “Negra Matea”, de la “Maternidad Concepción Palacios”, con edades comprendidas entre 2 y 17 años, sin previo tratamiento de ninguna naturaleza. Adicionalmente, se evaluó un grupo control conformado por 65 niños sanos sin diagnóstico de TEA, con edades comprendidas entre 3 y 12 años.

La muestra de suero se obtuvo mediante punción venosa en el antebrazo luego de 8 a 12 horas de ayuno, y recolección en tubos comerciales evacuados con gel y activador de coagulo. Inmediatamente luego de la retracción del coágulo (30 min), la muestra fue centrifugada por 10 minutos a 2000 g e inmediatamente separado el suero para su análisis. El procesamiento de la muestra de suero se realizó empleando el equipo Dimensión RxL Max de la casa comercial Siemens.

Los valores obtenidos fueron analizados empleando el programa estadístico SPSS versión 17 para Windows. Se calcularon los análisis estadísticos descriptivos correspondientes a la media aritmética (X) y la desviación estándar (S) para cada uno de los parámetros bioquímicos analizados. La comparación entre ambos grupos (paciente/control) se realizó mediante la prueba T de Student. El intervalo de confianza fue de un 95% con una significancia de $p < 0.05$.

y recibió aval por parte del Comité de Bioética de la “Maternidad Concepción Palacios”. Todos los pacientes y sus representantes, incluidos en esta investigación, dieron su consentimiento informado escrito para participar en el estudio.

Resultados

En la Tabla 1 se clasifican los grupos de estudio según el género (masculino y femenino). De acuerdo con estos resultados se puede observar que un 76,6% del grupo de pacientes que presentan TEA pertenecen al sexo masculino, mientras que solo un 23,4% son de sexo femenino.

Tabla 1. Clasificación de los pacientes con TEA y control según el género.

Grupo	Masculino	Femenino
Paciente TEA	49 (76,6%)	15 (23,4%)
Control	20 (31,3%)	44(68,7%)

En la Tabla 2 se muestran los estadísticos descriptivos de los niveles de los parámetros bioquímicos analizados en los pacientes con TEA y control, evidenciándose que los niveles séricos de Creatinina, Ácido Úrico, BUN, Triglicéridos, Proteínas Totales, Albumina, Globulinas, ALT, AST y Bilirrubina Total, son muy similares y no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$). De igual manera, se observa que los niños con TEA presentan niveles significativamente más elevados de glicemia ($p=0.001$), así como niveles significativamente más bajos de colesterol total ($p<0,05$) con respecto al grupo control.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de los resultados de los parámetros bioquímicos analizados en los pacientes con TEA y control.

Parámetros	Grupo Pacientes TEA			Grupo Pacientes Control			P
	n	(X)	S	n	(X)	S	
Glicemia	64	83,413	6,724	64	75,797	7,413	<0,001
Colesterol	64	142,438	26,881	64	155,906	28,931	<0,05
Creatinina	64	0,494	0,122	64	0,459	0,100	>0,05
Ácido Úrico	64	3,731	1,091	64	3,600	0,548	>0,05
BUN	64	9,141	2,343	64	9,453	1,935	>0,05
Triglicéridos	64	73,032	32,663	64	76,031	35,875	>0,05
Proteínas Totales	64	7,166	0,413	64	7,061	0,339	>0,05
Albumina	64	4,117	0,405	64	4,148	0,406	>0,05
Globulinas	64	3,042	0,400	64	2,930	0,419	>0,05
ALT	64	29,578	8,131	64	31,143	4,871	>0,05
AST	64	32,125	9,140	64	29,828	5,667	>0,05
Bilirrubina Total	64	0,478	0,254	64	0,432	0,168	>0,05

Discusión

Hoy en día se acepta que los trastornos del espectro autista (TEA) es un grupo heterogéneo de desórdenes que interfieren con el adecuado desarrollo social, verbal, no verbal y de la comunicación. La etiología de esta condición es desconocida, pero probablemente se deba al resultado de la interacción de factores genéticos, neurológicos, ambientales e inmunológicos, que dan lugar a un fenotipo de comportamiento definido como TEA (7).

Según nuestros resultados 76,6% de los niños diagnosticados corresponden al sexo masculino, con una razón de 4:1, es decir, por cada hembra hay aproximadamente 4 varones con TEA. Este aumento de la prevalencia masculina ha sido frecuentemente reportado en varios trastornos del desarrollo neurológico, lo que sugiere el hecho de un modelo de protección femenina. A favor de esta conclusión se ha publicado en la revista "American Journal of Human Genetics", un estudio donde se analizaron los genes de 1.614 personas con autismo. Identificando un gen conocido como SHANK1 que cuando muta, puede ser responsable de generar alteraciones en el funcionamiento adecuado de la sinapsis, desencadenando dificultades en la capacidad de comunicación e interacción social propias del autismo, y aunque la razón todavía no se conoce completamente, se observa que en mujeres esta mutación no parece afectar la sinapsis, creando cierto nivel de resistencia. Sin embargo, cuando los casos de la mutación son más severos se rompe la inmunidad femenina, y es allí cuando son capaces de presentar alteraciones en la sinapsis (8).

A favor de la inmunidad femenina se publicó otro estudio en la revista "American Journal of Human Genetics", en el que identifican un nuevo gen candidato para el autismo, el receptor de alfa huérfano (RORA) relacionado con el ácido retinoico (RAR), que es un factor de transcripción dependiente de hormonas sexuales. En resumen, indican que los pacientes con autismo presentan una reducción en la expresión proteica de RORA, este último está involucrado en varios procesos claves, incluida la diferenciación de células de Purkinje, protección de las neuronas contra el estrés oxidativo, supresión de inflamación y regulación del ritmo circadiano. Se observó en

esta investigación que los niveles de testosterona (Andrógenos) generaban menor expresión proteica de RORA, sin embargo, los aumentos de los niveles de estrógenos generaban a su vez aumentos de RORA. En conclusión, las mujeres al presentar fisiológicamente mayores niveles de estrógenos generaban un efecto protector de las neuronas contra el estrés oxidativo y de esta manera menos riesgos de presentar TEA (9).

En relación al diagnóstico, sabemos que actualmente no existe un biomarcador específico para los TEA capaz de generar diferencias medibles, ya sea intracelular o extracelularmente, entre estados fisiológicos y patológicos (10). En este estudio analizamos todos los parámetros bioquímicos rutinarios tanto en los niños con TEA como en controles; evidenciando que los niños con TEA poseen niveles significativamente más bajos de colesterol total con respecto a los niños sanos.

En el año 2006, Tierney. E y cols diseñaron un estudio para determinar la incidencia de Smith-Lemli-Opitz (SLOS), en un grupo de sujetos con dos o más parientes de primer grado con TEA. Para esta investigación utilizaron 100 muestras de suero de niños con TEA seleccionados, y evaluaron el colesterol y todos los precursores de escualeno. Los resultados indicaron que ninguna muestra tuvo un nivel anormalmente aumentado de 7-deshidrocolesterol reductasa (7DHC), consistente con el diagnóstico de SLOS. Sin embargo, 19 de las 100 muestras presentaron un nivel de colesterol total inferior a 100 mg / dL. Los investigadores demostraron que el SLOS es una causa poco común de TEA, y adicionalmente evidenciaron que al menos el 20% de los niños TEA presentan una hipocolesterolemia importante (11).

En el año 2008, Aneja, A y cols publicaron en la revista "Journal International Review of Psychiatry", un estudio que refleja la importancia que tiene el colesterol y lo que su déficit puede contribuir al TEA, tal y como se observa en el SLOS. Los investigadores indican que las personas con SLOS tratadas con colesterol presentan menos conductas autistas, así como también menos infecciones y síntomas de irritabilidad e hiperactividad. Los estudios indican que en definitiva el colesterol debe considerarse como un enfoque de tratamiento útil mientras se espera

una mejor comprensión del metabolismo del colesterol y el TEA (12).

De este modo, en el año 2011, Lee, R y cols; publicaron un documento donde exponen las diferentes hipótesis sobre el papel de los esteroides en pacientes TEA y proponen a su vez direcciones futuras para terapias dirigidas a los niños TEA. Este documento reseña que la disfunción del colesterol puede conducir a TEA mediante tres mecanismos que funcionan sinérgicamente durante el desarrollo cerebral. El primer mecanismo descrito es la alteración del patrón “sonic hedgehog” (SHH); el colesterol bajo genera un gradiente de SHH anormal, que puede alterar el destino de las células del cerebro en desarrollo, dando lugar a trastornos con anormalidades neuronales difusas, tales como Autismo y SLOS. El segundo mecanismo propone que las balsas lipídicas de la membrana celular y la función proteica necesitan de manera indispensable el contenido de colesterol; estas últimas pueden representar uno de los muchos sustratos biológicos que dan forma a las redes neuronales en el cerebro. Por último, el tercer mecanismo propone que un déficit de colesterol genera un deterioro de la síntesis de neuroesteroides, influyendo posiblemente en el comportamiento del SLOS (13).

Por su parte Maderas, A y cols en el año 2012, estudiaron los posibles biomarcadores que pudiesen ser significativos en los trastornos neurológicos. Los autores concluyeron que un candidato relevante en el perfil de biomarcadores en pacientes TEA era el colesterol, así como también sus moléculas asociadas, debido a su gran importancia en el desarrollo y mantenimiento del Sistema Nervioso Central. Este estudio indicó que la determinación del colesterol puede generar pistas relevantes para el diagnóstico y la intervención temprana en la infancia de niños con Trastorno del Espectro Autista (10).

Adicionalmente a la hipocolesterolemia, en nuestra investigación hayamos niveles significativamente más elevados de glicemia en los pacientes con TEA en relación a los controles sanos. En la literatura internacional es poca la información encontrada con respecto a la evaluación de los niveles de glicemia en la población con TEA, sin embargo se encuentran disponibles los resultados del estudio realizado por Currais, A y cols en el año 2015, en el

que se observaron 2 grupos de una cepa de ratones con manifestaciones similares a las observadas en el autismo. El primer grupo estuvo sometido a una dieta con bajo índice glucémico mientras que el segundo grupo fue sometido a una dieta de índice glucémico alto. En la investigación se compararon ambos grupos, obteniéndose que los ratones con dietas ricas en azúcar presentaron niveles cerebrales mucho más bajos de doblecortina, una proteína asociada con las células nerviosas del cerebro. Adicionalmente, este grupo mostró más actividad genética asociada con la inflamación así como evidente comportamiento autista, es decir, evitaron el contacto con ratones nuevos colocados cerca de sus cámaras, y repetían acciones que no tenían un propósito aparente. Por el contrario, los ratones sometidos a dieta de bajo índice glucémico mostraron una reducción general en sus comportamientos similares al autismo y, fueron capaces de pasar más tiempo cerca de nuevos ratones (14).

Conclusiones

Aunque aún no está esclarecida la etiología de la hipocolesterolemia así como su posible contribución en las manifestaciones del TEA, los niveles séricos de colesterol total podrían ser un valioso biomarcador a emplear en el diagnóstico y caracterización del Trastorno del Espectro Autista. Así mismo, pensamos es necesario expandir los estudios sobre la posible relación entre los niveles de glicemia y el TEA, a fin de generar nuevos enfoques para la investigación y el tratamiento del TEA.

Agradecimiento

Este proyecto está adscrito al Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela (U.C.V.), obtuvo financiamiento a través del programa de financiamiento para la investigación del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH), de la U.C.V., bajo el contrato N°PG-09-8820-2013/1, por el Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Innovación 2014, la Coordinación de Investigación de la Facultad de Medicina y AIVEPET. Agradecimiento especial a los padres o representantes de los niños incluidos en el estudio, a la Unidad de Autismo de la

Maternidad Concepción Palacios ubicada en el edificio “Negra Matea” y al Colegio la Patria de Bolívar

Referencias

1. Asociación Americana de Psiquiatría. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 1ª Edición. Masson: Barcelona, España; 2002.
2. American Psychiatric Association. DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. Washington D.C: American Psychiatric Association; 2013.
3. World Health Organization. ICD-11. International Classification of Diseases. 11th Revision. WHO: Ginebra; 2018.
4. Organización Mundial de la Salud. Trastorno del Espectro Autista. OMS [en línea]. 2017 [Citado 15 Junio 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/es/>
5. Laguna, A. Estadísticas del Trastorno Autista aumentaron en un 700% en los últimos 20 años. El Carabobeño [en línea]. 2017 [Citado 2 Junio 2018]. Disponible en: <https://www.el-carabobeno.com/estadisticas-del-trastorno-autista-aumentado-700-los-ultimos-20-anos/>
6. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Centro Nacional de Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo de los CDC. CDC [en línea]. 2016 [Citado 21 Julio 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/ss/ss6503a1.htm>
7. Domínguez C, Mahfoud A. Una mirada a la investigación en autismo en Venezuela. RET, 2009;1(2):110-115.
8. Sato D, Lionel A, Leblond C, Prasad A, Pinto D, Walker S, *et al.* SHANK1 Deletions in Males with Autism Spectrum Disorder. Am J Hum Genet 2012;90(5):879-887. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.017.
9. Sarachana T, Xu M, Wu R-C, Hu VW. Sex Hormones in Autism: Androgens and Estrogens Differentially and Reciprocally Regulate RORA, a Novel Candidate Gene for Autism. PLoS One 6(2): e17116. [en línea]. 2011 [Citado 12 Julio 2018]. [aprox. 7p.]. doi.org/10.1371/journal.pone.0017116.
10. Maderas A, Sokolowska I, Taurines R, Gerlach M, Dudley E, Thome J *et al* Potential biomarkers in psychiatry: focus on the cholesterol system. Cell Mol Med 2012;16(6):1184-1195. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01543.x
11. Tierney E, Bukelis I, Thompson RE, Ahmed K, Aneja A, Kratz L, *et al.* Abnormalities of Cholesterol Metabolism in Autism Spectrum Disorders. Am J Med Genet 2006;141B(6):666-668. doi: 10.1002/ajmg.b.30368.
12. Aneja A, Tierney E. Autism: The role of cholesterol in treatment. Int Rev Psychiatry 2008;20 (2):165-170. doi: 10.1080/09540260801889062.
13. Lee R y Tierney E. Hypothesis: The Role of Sterols in Autism Spectrum Disorder. Autism Research and Treatment [en línea]. 2011 [Citado 21 Agosto 2018]; [aprox. 7p.]. doi.org/10.1155/2011/653570
14. Currais A, Farrokhi C, Dargusch R Goujon-Svrzic M, Maher P. Dietary glycemic index modulates the behavioral and biochemical abnormalities associated with autism spectrum disorder. Mol Psychiatry 2016;21(3):426-436. doi: 10.1038/mp.2015.64.

CANDIDEMIA EN RECIÉN NACIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

Anny Carolina Rondón¹ , Giuseppe Ferrara^{2,3} , Andreina Duarte⁴ ,
María de las Mercedes Panizo² , Nancy Domínguez⁵ .

¹Laboratorio de Micología. Hospital Universitario de Caracas, ²Departamento de Micología. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", ³Laboratorio Bioanalítico Referlab, ⁴Cátedra de Microbiología. Escuela de Medicina "Luis Razetti" UCV, ⁵Cátedra de Micología. Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo.

Recibido para publicación 3 Junio 2019. Aceptado 24 Junio 2019.

RESUMEN:

La incidencia de candidemia en las unidades de cuidados intensivos neonatales ha aumentado considerablemente en la última década, debido al aumento en la supervivencia de los recién nacidos de bajo peso y a los cambios en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Se diseñó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de candidemia en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y la unidad de Cirugía Neonatal (UCNN) del Hospital Universitario de Caracas (HUC), en el período 2009-2012. Se realizó una revisión de los registros del laboratorio de micología del HUC, donde se escogieron los casos de recién nacidos hospitalizados en la UCIN y en la UCNN con resultado positivo para *Candida* spp. en al menos un hemocultivo entre el período de julio de 2009 y agosto 2012. Se incluyeron un total de 34 pacientes cuya media en edad gestacional fue de 33 semanas y 1735 g de peso al nacer. 15/34 requirieron cirugía, 32/34 neonatos recibieron nutrición parenteral, lo que representa 94.1%, así como también el 79.4 % necesitaron ventilación mecánica. 23/34 (67.6%) de los neonatos con candidemia recibieron antibióticos de amplio espectro por más de 21 días y la media de hospitalización fue de 43 días. La prevalencia en la UCIN fue de 1.2 %. La especie de *Candida* más aislada fue el complejo *C. parapsilosis* con un 85.1%. Todas las cepas fueron sensibles a caspofungina y anfotericina B; mientras que para fluconazol y voriconazol hubo un porcentaje de resistencia de 6.9% y 2.9% respectivamente. Se concluye que en la UCIN y en la UCNN del HUC el complejo *C. parapsilosis* es la más frecuente, existiendo factores de riesgos que favorecen su aparición.

Palabras claves: Candidemia, Recién nacido, Unidad de Cuidado Intensivo neonatal.

CANDIDEMIA IN NEWBORN IN THE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

SUMMARY

Candida spp. are increasingly important hospital-acquired pathogens in neonatal intensive care unit (NICU) patients in the last decade due to increased survival of low birth weight and changes in diagnostic and therapeutic procedures. Changes have been observed in the epidemiology of these infections with isolates increased *Candida* non albicans species and the ability to develop resistance to these antifungals. A retrospective, cross sectional, descriptive study was performed, whose objective was to determine the frequency of candidemia in the NICU and the HUC UCNN in 2009-2012. A review of the records of the HUC mycology laboratory, where cases were selected neonates hospitalized in the NICU and the UCNN with at least one blood culture positive for *Candida* in the period between July 2009 and August 2012. 34 patients were enrolled with a mean weight of 1735 g, and a mean gestational age of 33 weeks; 15/34 required surgery, 32/34 infants receiving parenteral nutrition, which represents 94.1% and 79.4% mechanical ventilatory assistance. Twenty-three of thirty-four (67.6%) of the neonates with candidemia received broad spectrum antibiotics for more than 21 days and the average hospital stay was 43 days. The prevalence in the NICU was 1.2%. *Candida parapsilosis* complex was the most frequent species isolated (85.1%). All isolates were caspofungin and amphotericin B susceptibles, while for voriconazole and fluconazole resistance percentage was 6.9% and 2.9% respectively. We conclude that in the NICU and the UCNN of HUC the *C. parapsilosis* complex is the most common and there are risk factors that favor its appearance.

Keywords: Candidemia, Newborn, Neonatal Intensive Care Unit.

Introducción

Los importantes avances médicos y tecnológicos experimentados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en las dos últimas

décadas condujeron a un significativo aumento de la supervivencia de neonatos pretérminos y con patologías que requieren asistencia de alta complejidad. Paralelamente se ha observado

Solicitar copia a: Giuseppe Ferrara (gferrara1971@gmail.com)

un aumento en la incidencia de las infecciones nosocomiales por *Candida*, estas representan un porcentaje importante de las sepsis tardías del recién nacido, además de ser las más prevalente de las infecciones fúngicas en neonatos, ocupando el tercer lugar en prevalencia en los aislamientos de hemocultivos de la UCIN y la cuarta de todas las infecciones del torrente circulatorio. (1,2)

Los factores de riesgo identificados en este tipo de infecciones son múltiples, unos intrínsecos del propio huésped, y otros extrínsecos. Entre los factores intrínsecos se atribuye la inmadurez del sistema inmunitario, inmadurez cutánea; como factores extrínsecos se encuentran largos períodos de hospitalización, antibioticoterapia, nutrición parenteral, uso de esteroides, técnicas agresivas (intubación, vías centrales, catéteres). Algunos autores refieren que la incidencia varía según disminuye el peso y la edad gestacional.(3-5)

Se ha documentado la transmisión vertical del complejo *C. albicans* de la madre al lactante y la transmisión horizontal del complejo *C. parapsilosis* (a través de las manos del personal sanitario) (6,7). Las epidemias o brotes con una única cepa o cepas múltiples pueden asociarse con contaminación en la unidad neonatal (3,8,9).

Más del 90% de las candidemias se pueden atribuir a 5 especies: complejo *C. albicans*, complejo *C. parapsilosis*, complejo *C. glabrata*, *C. tropicalis* y complejo *C. krusei*. Hasta hace 10 años aproximadamente la especie más frecuentemente aislada era el complejo *C. albicans* (40-60%), existiendo en la actualidad un incremento de aislamientos de cepas de *Candida* no *albicans*, sobre todo del complejo *C. parapsilosis*. (2,10-16). Diversos estudios refieren que la incidencia de las infecciones nosocomiales sistémicas por *Candida* en las unidades de neonatología ha aumentado considerablemente desde comienzo de la década de 1990, pasando de menos de 5 por 1.000 ingresos a 10-12 por 1.000 ingresos (9-11). Este aumento de la incidencia se correlaciona con una alta tasa mortalidad que actualmente oscila entre un 15 y un 60%, porcentaje que es mayor cuanto más prematuro es el recién nacido (17). Todo lo anteriormente expuesto se asocia con una alta morbilidad y altos costos hospitalarios. (1,6)

En un estudio realizado en Estados Unidos desde

1995 hasta 2004 se observa que de 130.523 pacientes admitidos en unidades de terapia intensiva neonatal; 1997 pacientes tuvieron aislamiento en sangre por especies de *Candida*, alrededor de 1472 pacientes correspondían al grupo de neonatos con menos de 1000 g al nacer, *C. albicans* fue la especie más comúnmente aislada, seguida por *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*, y sólo tres aislamientos de *C. krusei*. (18)

Otros estudios que evaluaron la frecuencia de especies de *Candida* aisladas en sangre, realizados en Europa, Estados Unidos y Latinoamérica muestran diferencias en la distribución de las mismas, observándose un incremento en el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans*. Por lo anteriormente señalado, es sumamente importante identificar las especies del género *Candida* que estén implicadas en esta infección, determinar su sensibilidad antifúngica antes de iniciar un tratamiento empírico e implementar medidas de vigilancia epidemiológica (14-16).

El HUC es un hospital tipo IV que atiende pacientes de gran parte de la zona metropolitana e incluso del interior del país, éste cuenta con un área de Cuidados Intensivos Neonatales, el cual está dividido en tres niveles de asistencia: a) terapia intensiva, b) un nivel de asistencia intermedia y c) el nivel de alojamiento madre-niño. Además, cuenta con la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN), donde son ingresados neonatos que por su condición clínica ameritan ser intervenidos quirúrgicamente. Anualmente se calcula aproximadamente 4000 nacimientos de los cuales entre el 12 al 15% pasan por la UCIN (19).

En Venezuela se han realizado pocos estudios que evalúen la frecuencia de candidemia en neonatos, en el HUC específicamente no existen estudios previos publicados, a esto se le suma los importantes cambios epidemiológicos que se vienen observando en distintas áreas geográficas, con un incremento en la proporción de infecciones producidas por especies diferentes al complejo *C. albicans*, así como una emergente resistencia a los antifúngicos utilizados para el tratamiento entre dichas especies.

En vista de lo antes expuesto se realizó esta investigación, cuyo objetivo fue conocer la

frecuencia de candidemia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN) del Hospital Universitario de Caracas durante el 2009-2012, las especies de *Candida* involucradas, los factores de riesgos asociados para desarrollar esta entidad clínica, así como también el conocimiento del perfil de susceptibilidad antifúngica de las mismas, lo que además constituye un apoyo para el especialista clínico a la hora de instaurar tratamiento así como también un aporte a la epidemiología local y nacional.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional de corte transversal. Se realizó una revisión de los registros del laboratorio de micología del HUC, donde se escogieron los casos de recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y en la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN) con resultado positivo para *Candida* spp, en al menos un cultivo realizado en sangre en el período comprendido entre julio de 2009 y agosto 2012. Se excluyeron pacientes trasladados a otros servicios de hospitalización o con historias médica extraviadas.

De estos registros micológicos se tomaron en cuenta el número de historia clínica para la posterior ubicación de las mismas y la recolección de datos en una ficha tomando en cuenta: datos demográficos (edad gestacional, peso al nacer, diagnóstico de ingreso); datos clínicos (profilaxis antibiótica y antifúngica, uso de antibiótico de amplio espectro, así como de antifúngicos y uso de métodos invasivos).

En esta ficha también se colocaron datos microbiológicos obtenidos de los cuadernos de registro del laboratorio de micología del HUC, dichos datos fueron especies de *Candida* aislada, identificación por métodos convencionales como: visualización de la morfología microscópica en agar harina de maíz (Corn Meal Agar, CMA), resistencia a la cicloheximida, uso de agar cromogénico (Oxoid, USA) y el método automatizado VITEK 1 (BioMérieux, Francia) (20).

Para el estudio de la sensibilidad se utilizó el método Etest® (BioMérieux, Francia) bajo las instrucciones del fabricante, con la modificación del uso de agar

Müller Hinton suplementado con glucosa al 2%, más azul de metileno. Sobre el agar en las placas de Petri se colocaron en cada caso las tiras de fluconazol (FZ) caspofungina (CS), anfotericina B (AB) y voriconazol (VO). Las placas se incubaron a 35 °C y la CMI se leyó a las 24 h. Como control de calidad se utilizaron las cepas *C. parapsilosis* ATCC 22019 y *Candida krusei* ATCC 6258, tratadas de igual forma que los aislamientos empleados en este estudio. (21)

Análisis estadístico: E: El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa Excel, donde se utilizaron medidas de tendencia central, como frecuencia, media geométrica, porcentajes y tasas de prevalencia, expresados en valores absolutos y relativos, para analizar la distribución por especies así como para la caracterización de los factores de riesgos encontrados (edad gestacional, peso al nacer, uso de catéter endovenoso, nutrición parenteral, ventilación mecánica, profilaxis antifúngica, antibioticoterapia) en los pacientes con candidemia. Para la evaluación del perfil de susceptibilidad de los aislamientos de *Candida* se calculó el rango, concentración mínima inhibitoria 50 (CMI 50) y concentración mínima inhibitoria 90 (CMI 90), así como también la media geométrica y el porcentaje de sensibilidad de los mismos según los puntos de corte establecidos. (22,23)

Limitaciones del estudio: Las limitaciones encontradas en este estudio fueron la pérdida de las historias médicas en el Departamento de Estadísticas del HUC, además el hecho de no poder obtener los datos del número de pacientes ingresados por año a la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN), para el cálculo de la prevalencia de la candidemia en la misma, por razones de cambios estructurales del servicio y forma del llenado de los datos en el Departamento y aunque el servicio tiene más de diez años funcionando en la institución.

Consideraciones bioéticas: el diseño de este estudio no contempló procedimientos experimentales con seres humanos ni animales, ni con muestras biológicas derivadas directamente de estos; se trabajó con cepas fúngicas y registros de las historias médicas. Sin embargo, por ser estas cepas y datos provenientes de muestras humanas, los investigadores se comprometen a mantener la confidencialidad de la identidad de los sujetos fuente de estudio, así como la

información suministrada y obtenida durante el proceso de la investigación, cumpliendo de esta manera con los principios de la Declaración de Helsinki.

Resultados

De la revisión de los registros microbiológicos del laboratorio de micología del HUC durante el periodo de junio 2009 hasta julio 2012 y aplicando los criterios de inclusión se encontraron 91 registros de pacientes con hemocultivos positivos para el género *Candida*. Aplicando los criterios de exclusión, se eliminaron 54 de los mismos, por lo que se trabajó con una muestra total de 37 pacientes neonatos, de los cuales se pudieron localizar sólo 34 historias médicas (91,9 %) en el Departamento de Estadísticas del HUC para la caracterización de los factores de riesgos en los pacientes con candidemia de la UCIN y la UCNN del mismo hospital.

De un total de 34 casos de candidemia, 18 correspondían al servicio de UCIN de un total de 1490 neonatos ingresados. La prevalencia durante el período estudiado (julio 2009-agosto 2012) fue de 1,2 %. La prevalencia en la UCNN no se pudo calcular por la imposibilidad de obtener los datos en el departamento de estadísticas de los neonatos ingresados por año a dicha unidad. En la UCNN se detectaron 16 casos de candidemia.

En la tabla 1, se muestran las características demográficas y clínicas de los casos de candidemia estudiados donde la distribución por género 20/34 correspondieron al género femenino y 14/34 al género masculino, observándose un predominio del género femenino de 58,8 %. El 61,8% de los neonatos estudiados nacieron por parto vía vaginal y 38,2% por cesárea segmentaria, dichos nacimiento fueron producto de madres cuya media en edad fue 23 años, con un embarazo controlado en el 91% de los casos.

La media en cuanto a edad gestacional fue de 33 semanas así como de 1735 g para el peso al nacer, sin embargo en la tabla 1 se puede observar que la mayoría de los pacientes se encuentran en el rango de muy bajo peso y bajo peso, con 11/34 (32,3%) para el primero y 14/34 (41,2%) para el segundo.

En la tabla 1, también se refleja que el 41,2 % de los pacientes recibieron profilaxis antifúngica con fluconazol y el 88,2% de los mismos recibieron

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de 34 casos de candidemia en la UTIN y la UCNN del HUC periodo 2009-2012.

Características	Casos de candidemia n=34
Género	
Masculino	14 (41,2 %)
Femenino	20 (58,8 %)
Forma de Nacimiento	
Vaginal	21 (61,8 %)
Cesárea	13 (38,2 %)
Peso al nacer (grs)	1735 (540-2900)*
Edad gestacional (semanas)	33 (23-38)*
Pacientes con cirugías	15 (44,1 %)
Profilaxis con Antifúngicos	14 (41,2 %)
Tratamiento con Antifúngicos	30 (88,2 %)
Tratamiento con Antibióticos	29 (85,3 %)
Nutrición Parenteral (NPT)	32 (94,1 %)
Ventilación mecánica (VM)	27 (79,4 %)
Catéter vía central	26 (76,5 %)
Días de hospitalización	43 (7-152)*
D.T.D.I.H.A	24 (7-86)*
P.A.B.I	9 (26,5 %)
Pacientes fallecidos	9 (26,5 %)

Fuente: Departamento de información de salud HUC. Sección de estadística.

% Porcentaje.

* Media, (rango).

P.A.B.I: Pacientes con aislamiento bacteriano inclusive.

D.T.D.I.H.A. Días transcurridos desde el ingreso hasta el aislamiento de *Candida* spp

tratamiento antifúngico con fluconazol, anfotericina B desoxicolato o caspofungina según fuera el caso, ya sea como tratamiento único, combinado o por rotación a lo largo del periodo de hospitalización y respuesta clínica del paciente a los mismos. La droga antifúngica de mayor uso fue el fluconazol con 94,1% (32/34) seguido de la anfotericina B con 71,4% (25/34).

De los factores de riesgos asociados a candidemia en este grupo de recién nacidos correspondientes a métodos invasivos, 32/34 neonatos recibieron nutrición parenteral, lo que representa 94,1 %, así

Tabla 2. Distribución por diagnóstico de ingreso y especie de *Candida* aislada.

Diagnóstico	Total	UTIN	UCNN	Especies de <i>Candida</i> aislada			Otras especies
				<i>C. albicans</i> n (%)	<i>C. parapsilosis</i> n (%)	<i>C. tropicalis</i> n (%)	
SDR*	14	14		1 (2.9)*	12 (35.3)	2(5.9)	
Gastroquiasis	6	1	5		5 (14.7)		1(2.9)
Onfalocele	3		3		3 (8.8)		
Atresia esofágica	5	1	4		4 (11.8)		
Obstrucción A-R+	2		2		1 (2.9)		1(2.9)
Mielomeningocele	1		1		1 (2.9)		
Corioamnionitis	1	1			1 (2.9)		
Atresia- Obstrucción A-R	1		1		1 (2.9)		
SDR- Corioamnionitis	1	1			1 (2.9)		
TOTAL	34	18	16	1 (2.9)	29 (85.1)	2 (5.9)	2 (5.8)

Fuente: Laboratorio de Micología del HUC y Departamento de información de salud HUC. Sección de estadística. n (%): frecuencia (porcentaje) *SDR: síndrome de dificultad respiratoria. A-R+: Obstrucción ano-rectal

como también el 79,4 % de los mismos necesitaron ventilación mecánica. A 26/34 (76,5 %) de los pacientes estudiados se les colocó catéter vía central (catéter umbilical arterial, catéter umbilical venoso, catéter epicutáneo). En 15/34 pacientes ameritaron intervención quirúrgica, la media de estancia hospitalaria se ubicó en 43 días de hospitalización.

En cuanto a los días que transcurrieron desde el ingreso del paciente a las diferentes unidades hasta la fecha de aislamiento de *Candida* spp. en sangre, la media se ubicó en 24 ± 2 días; 9/34 casos de candidemia estuvieron asociados a otros microorganismos, en su mayoría *Estafilococos coagulasa* negativo, así como 9/34 recién nacidos con candidemia fallecieron representando un 26,5 %.

Es de notar que en cuanto a diagnóstico de ingreso, la primera causa de hospitalización en la UCIN fue la asfixia perinatal en conjunto con el síndrome de dificultad respiratoria (14/34) y en la UCNN fue la gastroquiasis (5/34) seguido de atresia esofágica (4/34), sin embargo no hubo diferencia en cuanto a las especies de *Candida* aisladas en las dos unidades, siendo el complejo *Candida parapsilosis* el más frecuente con un 85,1%. (Tabla 2).

En cuanto a la distribución de los casos de

candidemia por presencia o ausencia de métodos invasivos (nutrición parenteral, ventilación mecánica y uso de catéter vía central), se pudo observar que 30/34 neonatos (88,2 %), presentaron más de dos procedimientos invasivos como factor de riesgo

Llama la atención que 23/34 (67,6 %) de los recién nacidos con candidemia recibieron antibioticoterapia de amplio espectro por más de 21 días (Tabla 1). Los antibióticos más utilizados fueron: vancomicina con 91,2 % (31/34), seguido de meropenem con 61,8 % (21/34) y metronidazol con 41,2 %. Las asociaciones de antibióticos más frecuentes fueron vancomicina y meropenem con 61,8 % (21/34); y vancomicina, meropenem más amikacina con 58,8 % (20/34). Al 55,9 % de los pacientes le fue administrado entre 5 a 8 antibióticos de amplio espectro.

En la tabla 3 se observan los patrones de susceptibilidad in vitro de todos los aislados del complejo *C. parapsilosis* (en este caso la más frecuente) frente a las distintas drogas, expresados en rangos, media geométrica, moda, CMI50 y CMI90 en $\mu\text{g/mL}$, evidenciándose que el CMI90 para fluconazol fue de 4 $\mu\text{g/mL}$, siendo elevado según los puntos de cortes establecidos por CLSI para esta especie, esto debido a la presencia de dos cepas resistentes para esta droga.

Tabla 3. Rango, CMI₅₀, CMI₉₀, moda, media geométrica, porcentaje de sensibilidad y número de cepas resistentes de los aislados de *C. parapsilosis* aislados por el método Etest®.

AFG	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Moda	Media Geométrica	% de sensibilidad
FLU	0,125- >256	0,75	4	1	1,02	93,1
VO	0,03-1,5	0,032	0,19	0,032	0,04	96,5
CS	0,023 - 1	0,125	0,785	0,125	0,13	100
AMB	0,004- 0,75	0,125	0,25	0,25	0,09	100

Fuente: Laboratorio de Micología del HUC

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria; FLU: Fluconazol; VO: Voriconazol; CS: Caspofungina; AMB: Anfotericina B.

*Puntos de cortes según el documento M27del CLSI (23).

Discusión

Las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS), específicamente las micosis sistémicas, representan un desafío creciente en neonatología, debido al aumento de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino, a los cambios en los procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos, donde se han identificado además de prematuridad, otros factores de riesgos asociados a la aparición de candidemia, como lo son: bajo peso al nacer, internaciones prolongadas, antibióticoterapia de amplio espectro, uso de corticoides, intubación endotraqueal, nutrición parenteral, catéteres centrales, colonización fúngica y cirugía abdominal. (1,4-6)

El HUC cuenta con una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN); con tres niveles de atención y una unidad de cirugía neonatal (UCNN), el sólo hecho de ingresar a cualquiera de estas dos unidades, pone en evidencia un paciente con factores de riesgo para desarrollar candidemia. Aunado a esto no existen estudios publicados sobre el tema en la institución, por lo que este trabajo contribuye con la epidemiología local y nacional ya que, la candidemia representa un problema de salud pública, el cual debería ser monitoreado a través de una vigilancia epidemiológica activa.

En cuanto a la distribución de pacientes por género, se destaca un predominio del sexo femenino con un 58,8 %, sin embargo, en la literatura no se hace referencia de que exista diferencia significativa para el desarrollo de candidemia, con respecto al género. (1,4-6)

El valor de la media de edad gestacional se ubicó en 33 semanas y la mayoría de los mismos cayó entre el rango de muy bajo peso y bajo peso (73,5 %), estos dos elementos unidos son puntualizados en la

literatura como factores de riesgo para el desarrollo de candidemia, autores refieren que la prematuridad es la co-morbilidad más frecuente en neonatos; y que a medida que disminuye la edad gestacional y el peso al nacer, aumenta la incidencia de candidemia en esta población (24-27).

El 41,2 % (14/34) de los recién nacidos recibieron profilaxis antifúngica con fluconazol. Algunos autores difieren en cuanto a la utilidad de la terapia antifúngica a nivel profiláctico en esta población, argumentando que la profilaxis expone mucho más al paciente con mayores dosis acumuladas de los agentes antimicrobianos en los mismos y creando una presión selectiva en las cepas de *Candida*, lo que puede llevar a un aumento en la resistencia de este género; pero por otro lado miembros del grupo *Latin American Invasive Mycosis Network* coinciden que el elevado riesgo de desarrollar candidemia en estos pacientes es un fundamento sólido para la profilaxis, además que la misma tiene un perfil de relación riesgo-beneficio favorable cuando se considera la elevada mortalidad asociada a la infección por *Candida* en esta población. (13,28,29)

El 94,1 % de los pacientes incluidos en este estudio recibieron nutrición parenteral así como, el 79,4 % y el 76,5 % de los mismos, necesitaron ventilación mecánica y colocación de catéter vía central respectivamente, lo que denota un alto porcentaje de utilización de métodos invasivos. El 88,2 % de los neonatos presentaron más de dos de los procedimientos mencionados anteriormente. Aunque en esta investigación no se pudo realizar un análisis estadístico que revelara la relación entre la presencia o ausencia de dichos métodos para el desarrollo de candidemia, éstos se han descrito a nivel internacional como factores de riesgo

asociados a candidemia, tal como lo refleja Pooli *et al*, donde en un análisis multivariado de identificación de factores de riesgo en una unidad de cuidados intensivos neonatales, encontraron que factores, tales como: la asistencia respiratoria mecánica (OR: 4.; IC 95 % = 1.5-12.3) y nutrición parenteral total (OR: 10.4; IC 95 % = 3.3-32.4) aumentaban el riesgo en neonatos de candidemia (1). Rodríguez *et al*, relacionan la presencia de catéter y candidemia en un 38 % a pesar que el 100% (24 casos) usaron dichos dispositivos intravasculares. Todo esto demuestra que hay factores de riesgos comunes a todas las sepsis tardías en los recién nacidos, en este caso las producidas por especies del género *Candida*; sin embargo son la ventilación mecánica y la nutrición parenteral los factores de riesgo que se asocian con mayor frecuencia (24). Igualmente Liu *et al*, analizaron los factores de riesgo en dos grupos de neonatos con candidemia y sin candidemia, mostrando que la aparición de dicha infección en el grupo de candidemia estuvo relacionada con la administración de antibióticos > de 2 semanas ($p < 0,0001$), el uso de más de tres tipos de antibióticos ($p = 0,0019$), la presencia de catéter venoso central ($p < 0,0001$), el uso de la nutrición parenteral > 2 de semanas ($p < 0,0001$), cirugía gastrointestinal ($p = 0,0123$), ventilación mecánica ($p = 0,0027$ y la vaginitis materna por *Candida* ($p = 0,0424$). (30).

De igual forma es importante señalar que los pacientes ingresados a la UCNN (16 neonatos) tenían como factor de riesgo adicional la cirugía abdominal, en la mayoría de los casos por malformaciones congénitas, donde los diagnósticos que prevalecieron fueron gastroquiasis (5/16) y atresia esofágica (4/16). Se ha documentado que la intervención quirúrgica gastrointestinal junto con las malformaciones congénitas son factores de riesgo para candidemia (31).

De los 34 casos de candidemia, 9 estuvieron asociados a otros microorganismos, en su mayoría *Estafilococos coagulasa* negativo, resultados similares a los obtenidos por Kaufman *et al*, donde hacen un llamado de atención a la predisposición de estos pacientes a desarrollar abscesos y tromboflebitis séptica cuando se encuentran ocasionando, simultáneamente infección estos dos microorganismos (32).

En la distribución por especies de *Candida* en nuestro estudio se mantiene la tendencia que se viene observando tanto a nivel nacional como internacional, con un aumento en el aislamiento de especies diferentes al complejo *Candida albicans*, es así como de 34 casos de candidemia el 85,1 % (29/34) fueron

producidas por el complejo *C. parapsilosis*, seguida de *C. tropicalis* 5,9 % (2/34) y con un 2,9 % (1/34) de: *C. albicans*, *Clavispora lusitaniae* (*Candida lusitaniae*) y *Wickerhamomyces anomalus* (*Candida pelliculosa*) respectivamente. En un trabajo nacional realizado en la Maternidad "Concepción Palacios" en Caracas de un total de 349 hemocultivos positivos, 74 desarrollaron levaduras del género *Candida*. De éstas, 18 (24,3 %) no pudieron ser identificadas y fueron reportadas como *Candida* spp. la especie mayormente aislada fue la *Candida pelliculosa* con 43,2 % (n= 32); seguida de *C. tropicalis* con 8,1 % (n= 6); *C. albicans* con 6,8 % (n= 5); *C. parapsilosis* con 5,4 % (n= 4); *C. famata* con 2,7 % (n= 2); *C. guilliermondii* con 1,4 % (n= 1); *C. glabrata* con 1,4 % (n= 1) y *C. lusitaniae* con 1,4 % (n= 1) (33). Al analizar estos resultados se puede afirmar que las especies de *Candida* no *albicans* prevalecen sobre *Candida albicans*, resultados similares a los nuestros fueron obtenidos en el Hospital Domingo Luciani donde predominó el complejo *C. parapsilosis* con un 66 % seguido de *C. albicans* y *C. tropicalis* (34). En España, de 24 casos de candidemia, el 67 % correspondieron a *C. parapsilosis*, seguido de *C. albicans* con 29 % y *C. glabrata* con 4 % (24). En Estados Unidos hasta hace menos de 15 años la especie de *Candida* más aisladas en neonatos era *C. albicans*, pero en una investigación reciente la *C. parapsilosis* aumento su frecuencia, (42,4%) en comparación con *C. albicans* (39,4%) (25), sin embargo en Argentina la especie más aislada sigue siendo *C. albicans* seguida de *C. parapsilosis* (1).

De todo lo dicho anteriormente se hace notoria la importancia que tiene la identificación de la especies de *Candida* involucradas en los casos de candidemia, cabe destacar que el complejo *C. parapsilosis*, forma parte de la microbiota de la piel, es capaz de adherirse a catéteres u otros dispositivos de plásticos con la producción de biopelículas, por lo que el aumento en la frecuencia de aislamiento del complejo *C. parapsilosis* puede explicarse, por el cuidado inadecuado de los catéteres, el uso de nutrición parenteral, la transmisión endógena, a partir de la microbiota colonizante; o exógena a través de la piel, por medio de fómites o de las manos del personal de salud (transmisión horizontal), lo que hace un llamado de atención a reforzar las medidas de vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención sanitaria en los servicios de UCIN y UCNN del HUC (35,36).

En cuanto a los patrones de susceptibilidad *in vitro* de los aislados del complejo *C. parapsilosis* (en este caso el

más frecuente) frente a las distintas drogas (fluconazol, voriconazol, anfotericina B y caspofungina), la CMI90 para el fluconazol fue de 4 µg/mL, siendo elevado según los puntos de cortes establecidos por CLSI (23) para esta especie, esto debido a la presencia de dos cepas resistentes para esta droga. Sarvikivi *et al*, llevaron a cabo una investigación sobre la emergencia de la resistencia de cepas de *C. parapsilosis* al fluconazol, las cuales fueron aisladas en unidades de cuidados intensivos neonatales, estos investigadores demostraron que el uso de este antifúngico a largo plazo podría dar lugar a la reducción de la actividad in vitro y la aparición de resistencia secundaria a esta droga, por selección de cepas, en este complejo de especies, lo que puede representar un factor importante en la falla terapéutica actual y en el futuro. Esto va directamente relacionado con el uso del fluconazol como profilaxis antifúngica en las unidades de cuidados intensivos neonatales, resaltan estos autores (36). De las dos cepas de *C. parapsilosis* que resultaron resistentes en nuestro estudio, una de ellas también presentó resistencia al voriconazol. Varios mecanismos conducen a una resistencia adquirida a azoles, siendo el más común la inducción de bombas de eflujo codificadas por los genes MDR o CDR, y la adquisición de mutaciones puntuales en el gen que codifica para la enzima blanco de estos fármacos (gen ERG11). Si hay sobreexpresión de bombas de eflujo y mutaciones de ERG11, el nivel de resistencia a voriconazol y fluconazol es mucho más alto (efecto aditivo) (37). Todas las cepas ensayadas del complejo *C parapsilosis* fueron sensibles a caspofungina y anfotericina B.

Esta investigación es de suma importancia para las UCIN y UCNN del HUC, ya que, para el momento de esta investigación no existían estudios previos en la institución y es un aporte importante para la misma, en cuanto al conocimiento de la presencia de candidemia, su casuística, epidemiología y factores de riesgo así como también, disponer del patrón de susceptibilidad de los aislamientos de *Candida* y la detección de la resistencia a los antifúngicos, lo que constituye un apoyo para el clínico tratante a la hora de instaurar tratamiento empírico y específico con antifúngicos.

Referencias

1. Pooli L, Nocetti F, Pereda R, Rial M, Califano G. Candidemia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: identificación de factores de riesgo. Arch Argent Pediatr 2006; 104(5):393-398. [citado 5 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2006/v104n5a03.pdf>
2. Infante M, Rojo P. Utilidad clínica de la micafungina en el tratamiento de las candidiasis invasoras en el neonato. Rev Iberoam Micol 2009;26(1):56-61. [citado 19 abril 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130140609700099>
3. Pammi M, Eddama O, Weisman LE. Patient isolation measures for infants with *Candida* colonization or infection for preventing or reducing transmission of *candida* in neonatal units. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;11:CD006068. doi.org/10.1002/14651858.CD006068.pub3
4. Caparó Ingram E, Vásquez Vega M, Norero X, Sáez-Llorens X, De Antonio R, Rodríguez Barría E. Factores de riesgo y letalidad asociados a Candidemia Neonatal en una unidad de neonatología. Rev Chil Pediatr 2019;90(2):186-193. doi:10.32641/rchped.v90i2.717
5. Garzillo C, Bagattini M, Bogdanović L, Di Popolo A, Lula V, Catania MR, *et al*. Risk factors for *Candida parapsilosis* bloodstream infection in a neonatal intensive care unit: a case-control study. Ital J Pediatr 2017;43(1):10. doi:10.1186/s13052-017-0332-5
6. Kaufman D, Rosenkrantz T, Springer S, Windle M, Pramanik A, Wagner C. Fungal Infections in Preterm Infants: Introduction and Pathogenesis, Risk Factors, Candidal Infections Medscape 2014. [citado 5 mayo 2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/980487-overview#showall>
7. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. Clin Microbiol Rev 2008;21(4):606-625. doi:10.1128/CMR.00013-08
8. Tiraboschi I, Carnovale S, Benetucci A, Fernandez N, Kurlat I, Foccoli M, *et al*. Brote de candidemia por *Candida albicans* en neonatología. Rev Iberoam Micol 2007; 24(4): 263-267. doi.org/10.1016/S1130-1406(07)70053-0
9. Benetucci A, Tiraboschi I, Fernández N, Perazzi B, Lasala M. Factores de riesgo asociada a candidemia causada por múltiples especies. Rev Argent Microbiol 2008;40: 30-36. [citado 20 mayo 2019]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-634572>
10. Roig T. Infección por especies de *Candida* durante los cuidados intensivos neonatales. Rev Cubana Pediatr 2008; 80(3):1-13. [citado 15 mayo 2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312008000300011
11. Torres S, Dupla M, Pérez R, Aliaga Y, Rebage M. Infecciones nosocomiales por *Candida* y trombocitopenia en recién nacidos de muy bajo peso. An Pediatr (Barc) 2007;(6):544-447. [citado 18 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-infecciones-nosocomiales-por-candida-trombocitopenia-articulo-13113014>
12. Pouymiró Y, Pouymiró I, Pouymiró P. Infección sistémica por *Candida* en unidades de cuidados intensivos neonatales. MEDISAN 2011;15(8):1141-1155. [citado 18 mayo 2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000800014&lng=es.
13. Santolaya ME, de Queiroz Telles F, Alvarado-Matute T, de Queiroz-Telles F, Colombo AL, Zurita J, *et al*. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en neonatos en América Latina. Rev Iberoam Micol 2013; 30(Suppl 1):158-170. doi: 10.1016/j.riam.2013.06.002.
14. Reyna J, Fragoso A, Ortiz F, Soriano D, Bermúdez G, Plazola N. Epidemiología hospitalaria de candidiasis neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología en un periodo de cinco años. Enf Inf Microbiol 2007;27(4):110-

13. [citado 20 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2007/ei074b.pdf>
15. Esteves A, Martínez E, Tenorio I, Arroyo ES, Moncada BD, Arenas GR. Prevalencia de hemocultivos positivos para *Candida* spp. Distribución de levaduras aisladas de pacientes internados en un hospital de segundo nivel de la Ciudad de México. *Dermatología Rev Mex* 2009;53(1):3-6. [citado 21 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=27368>
16. Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, Mena FV. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(1):39-43. doi: 10.1097/00006454-200201000-00009
17. Palacio A, Villar J y Alhambra A. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(1):2-7. doi.org/10.1016/S1130-1406(09)70002-6
18. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics* 2006;117(5):1680-1687. [citado 15 mayo 2019]. <https://pediatrics.aappublications.org/content/117/5/1680.short>
19. Publicación de la Dirección de Relaciones Interinstitucionales del HUC. Año 0/Nº 5. 2011.
20. Ferrara G, Panizo M, Mazzone M, Pequeneze M, Reviakina V. Estudio Comparativo entre los sistemas automatizados Vitek YBC * y Microscan Walk Away RYID * con los métodos fenotípicos convencionales para la identificación de levaduras de interés clínico. *Invest Clin* 2014;55(4):297-310. [citado 18 mayo 2019]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332014000400002&lng=es.
21. Pfaller M, Diekema D, Messer S, Boyken L, Hollis R. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by Broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. *J Clin Microbiol* 2003;41(4):1440-1446. doi: 10.1128/JCM.41.4.1440-1446.2003.
22. Pfaller M, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D. CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat* 2010;13(6):180-195. doi:10.1016/j.drug.2010.09.002
23. CLSI. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 4 th ed. CLSI Standard M27. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017. [citado 21 mayo 2019]. Disponible en: https://clsi.org/media/1897/m27ed4_sample.pdf
24. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes A, Sánchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(3):224-229. doi:10.1097/01.inf.0000202127.43695.06
25. Blyth C, Chen S, Slavin M, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 2009;123(5):1360-1368. doi:10.1542/peds.2008-2055
26. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;44(9):1187-1193. doi.org/10.1086/513196
27. Matthew S, Daniel K, P. Brian. The Epidemiology and Diagnosis of Invasive Candidiasis Among Premature Infants. *Clin Perinatol* 2015;42(1):105-117. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.008
28. Brilhante R, Paiva M, Sampaio C, Castelo-Branco D, Teixeira C, de Alencar L, et al. Azole resistance in *Candida* spp. isolated from Catú Lake, Ceará, Brazil: an efflux-pump-mediated mechanism. *Braz J Microbiol* 2016;47(1):33-38. doi: 10.1016/j.bjm.2015.11.008
29. Benjamin D, De Long E, Steinbach W, Cotton C, Walsh T, Clark R. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112(3):543-547. doi.org/10.1542/peds.112.3.543
30. Liu M, Huang S, Guo L, Li H, Wang F, Zhang Q, et al. Clinical features and risk factors for blood stream infections of *Candida* in neonates. *Exp Ther Med* 2015;10(3):1139-1144. doi: 10.3892/etm.2015.2626
31. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):319-324. doi:10.1097/00006454-200004000-00011
32. Kaufman D, Brown A, Eisenhuth K, Yue J, Grossman L, Hazen K. More serious infectious morbidity and mortality associated with simultaneous candidemia and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonates and in vitro adherence studies between *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. *Early Hum Dev* 2014;90 (Suppl 1):S66-S70. doi:10.1016/S0378-3782(14)70021-0.
33. Garmendia Y, Vergara V, Rodríguez Y, Benítez E, Morales M, Lopez R, et al. Candida en el Departamento de Neonatología de la Maternidad "Concepción Palacios" enero-junio de 2006. *Act Cient de la Soc Venz de Bioanal Espec* 2006;9(2):53-57.
34. Mejias E. Candidemia en las unidades de cuidados intensivos neonatal y Pediátrica del Hospital "Dr. Domingo Luciani" Incidencia y susceptibilidad antifúngica [Trabajo Especial de grado para optar por el título de especialista en Micología Médica]. Caracas: INHRR. 2010.
35. Orozco P, Cortés J, Parra M. Colonización por levaduras en recién nacidos y personal de salud en la unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital Universitario en Bogotá, Colombia. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(2):108-111. doi.org/10.1016/S1130-1406(09)70020-8.
36. Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Soll D, Pujol C, Pfaller M, Richardson M, et al. Emergence of Fluconazole Resistance in a *Candida parapsilosis* Strain That Caused Infections in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Microbiol* 2005;43(6):2729-735. doi: 10.1128/JCM.43.6.2729-2735.2005.
37. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012;125(1 Suppl):S3-S13. doi:10.1016/j.amjmed.2011.11.001

GENERALIDADES EN MICROBIOTA INTESTINAL

Xiomara Moreno Calderón¹, Andris Vialva Guerrero².

¹Departamento de Microbiología Instituto Médico la Floresta.

²Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina-Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación 6 mayo 2019. Aceptado 29 mayo 2019

RESUMEN:

La microbiota intestinal es el conjunto de millones de microorganismos que conviven en simbiosis en el tracto gastrointestinal de nuestro organismo. Diferentes metodologías han descrito cuatro filos bacterianos: *Firmicutes*, *Actinobacterias*, *Bacteroidetes* y *Proteobacterias*, como las más abundantes, aunque su abundancia es relativa y variable entre individuos; también han identificado en menor proporción el filo *Archaea* y los hongos. La microbiota participa en funciones, como el metabolismo, la protección e inmunidad en el intestino provocando efectos favorecedores para la persona. En la presente revisión se pretende conocer sobre los nuevos avances de la microbiota intestinal en cuanto a su composición, funciones, desarrollo evolutivo en el humano, su aporte a la salud y las metodologías para su identificación existentes para el momento..

Palabras claves: Microbiota intestinal, simbiosis, cultivo, funciones, evolución, secuenciación.

OVERVIEW OF INTESTINAL MICROBIOTE

SUMMARY

The intestinal microbiota is the set of millions of microorganisms that coexist in symbiosis in the gastrointestinal tract of our organism. Different methodologies have described four bacterial phyla: *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* and *Proteobacteria*, as the most abundant, although their abundance is relative and variable between individuals; they have also identified the *Archaea* phylum and the fungi in a lesser proportion. The microbiota participates in functions, such as metabolism, protection and immunity in the intestine causing favorable effects for the person. In the present review it is intended to know about the new advances of the intestinal microbiota in terms of its composition, functions, evolutionary development in humans, its contribution to health and the methodologies for its identification existing for the moment.

Keywords: Intestinal microbiota, symbiosis, culture, functions, evolution, sequencing.

Introducción

El tracto gastrointestinal (TGI) en el humano y otros mamíferos está constituido por un ecosistema que acoge varios trillones de células microbianas. Este número equivale a 10 veces el número total de células humanas que aportan sólo de 1 a 3% de nuestra masa corporal. El microbioma intestinal de un adulto puede contener más de 1.000 especies, unos 470 filotipos y se han contabilizado entre 5 y 10 millones de genes no redundantes (1).

Además, el TGI posee una microbiota autóctona, la cual puede ser diferente entre los individuos, así como también variar en un mismo sujeto a lo largo de su vida. Esta microbiota está constituida por un conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que pueblan nuestro cuerpo, y que pueden diferenciarse en comensales, mutualistas y patógenos; adaptados a

las características de cada órgano al cual se están asociando, comportándose de manera simbiótica (2). Los microorganismos que constituyen esta simbiosis se agrupan en poblaciones bacterianas autóctonas, en su mayoría bacterias anaerobias estrictas que representan hasta un 90% de la microbiota y casi un 10 % de microbiota aeróbica; además que incluyen una población transitoria o pasajera constituida por la ingesta diaria de alimentos u otras sustancias que ingresan al sistema digestivo por vía exógena (3).

Los microorganismos que conforman el TGI, se diferencian evolutivamente en tres grandes dominios: Bacteria, Eukarya y Archaea, contribuyendo indirectamente con más de 9 millones de genes al hospedador humano; aportando de esta manera funciones únicas a nuestro sistema inmune y digestivo como

Solicitar copia a: Xiomara Moreno Calderón (e-mail: x.morenoc@hotmail.com)

GENERALIDADES EN MICROBIOTA INTESTINAL

Xiomara Moreno Calderón¹ , Andris Vialva Guerrero² .¹Departamento de Microbiología Instituto Médico la Floresta.²Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina-Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación 6 mayo 2019. Aceptado 29 mayo 2019

RESUMEN:

La microbiota intestinal es el conjunto de millones de microorganismos que conviven en simbiosis en el tracto gastrointestinal de nuestro organismo. Diferentes metodologías han descrito cuatro filos bacterianos: *Firmicutes*, *Actinobacterias*, *Bacteroidetes* y *Proteobacterias*, como las más abundantes, aunque su abundancia es relativa y variable entre individuos; también han identificado en menor proporción el filo *Archaea* y los hongos. La microbiota participa en funciones, como el metabolismo, la protección e inmunidad en el intestino provocando efectos favorecedores para la persona. En la presente revisión se pretende conocer sobre los nuevos avances de la microbiota intestinal en cuanto a su composición, funciones, desarrollo evolutivo en el humano, su aporte a la salud y las metodologías para su identificación existentes para el momento..

Palabras claves: Microbiota intestinal, simbiosis, cultivo, funciones, evolución, secuenciación.

OVERVIEW OF INTESTINAL MICROBIOTE

SUMMARY

The intestinal microbiota is the set of millions of microorganisms that coexist in symbiosis in the gastrointestinal tract of our organism. Different methodologies have described four bacterial phyla: *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* and *Proteobacteria*, as the most abundant, although their abundance is relative and variable between individuals; they have also identified the *Archaea* phylum and the fungi in a lesser proportion. The microbiota participates in functions, such as metabolism, protection and immunity in the intestine causing favorable effects for the person. In the present review it is intended to know about the new advances of the intestinal microbiota in terms of its composition, functions, evolutionary development in humans, its contribution to health and the methodologies for its identification existing for the moment.

Keywords: Intestinal microbiota, symbiosis, culture, functions, evolution, sequencing.

Introducción

El tracto gastrointestinal (TGI) en el humano y otros mamíferos está constituido por un ecosistema que acoge varios trillones de células microbianas. Este número equivale a 10 veces el número total de células humanas que aportan sólo de 1 a 3% de nuestra masa corporal. El microbioma intestinal de un adulto puede contener más de 1.000 especies, unos 470 filotipos y se han contabilizado entre 5 y 10 millones de genes no redundantes (1).

Además, el TGI posee una microbiota autóctona, la cual puede ser diferente entre los individuos, así como también variar en un mismo sujeto a lo largo de su vida. Esta microbiota está constituida por un conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que pueblan nuestro cuerpo, y que pueden diferenciarse en comensales, mutualistas y patógenos; adaptados a

las características de cada órgano al cual se están asociando, comportándose de manera simbiótica (2). Los microorganismos que constituyen esta simbiosis se agrupan en poblaciones bacterianas autóctonas, en su mayoría bacterias anaerobias estrictas que representan hasta un 90% de la microbiota y casi un 10 % de microbiota aeróbica; además que incluyen una población transitoria o pasajera constituida por la ingesta diaria de alimentos u otras sustancias que ingresan al sistema digestivo por vía exógena (3).

Los microorganismos que conforman el TGI, se diferencian evolutivamente en tres grandes dominios: Bacteria, Eukarya y Archaea, contribuyendo indirectamente con más de 9 millones de genes al hospedador humano; aportando de esta manera funciones únicas a nuestro sistema inmune y digestivo como

Solicitar copia a: Xiomara Moreno Calderón (e-mail: x.morenoc@hotmail.com)

metabolismo, protección y control de la proliferación u/o diferenciación de las células epiteliales (4).

El número de células microbianas aumenta en sentido orofaríngeo-rectal, donde la mayor proporción se encuentra a nivel de colon. Tanto el tubo digestivo como la microbiota son interdependientes y su equilibrio permite la simbiosis del individuo dentro del entorno. Hasta hace poco la composición, las funciones y la importancia de la microbiota intestinal (MI) no eran muy conocidas. La MI está constituida al menos entre 5 y 7 filos bacterianos, y gracias al surgimiento de la metodología molecular basada en la secuenciación del gen 16S ARNr y ADNr, han ampliado el conocimiento sobre la composición de las comunidades de bacterias que conforman el intestino humano, además de sus propiedades funcionales (1).

El objetivo de la presente revisión es conocer sobre los nuevos avances de la MI en cuanto a su composición, funciones, desarrollo evolutivo en el humano, su aporte a la salud y las metodologías para su identificación, existentes para el momento.

Composición de la microbiota intestinal

Los conocimientos acerca de la composición bacteriana de la MI se basaban en la información proveniente del método del cultivo bien fuera de muestras de heces o biopsias intestinales. Este método demostró que las bacterias anaerobias estrictas superan en número a las aerobias por un factor de al menos 100 o 1.000 especies anaerobias por cada especie aerobia, a pesar que existe un número considerable de especies anaerobias que no son cultivables (2). Sin embargo, gracias a esta metodología la microbiota intestinal está constituida por cuatro filos bacterianos: *Firmicutes* y *Actinobacterias* (gram positivos) y *Bacteroidetes* y *Proteobacterias* (gram negativos) (5).

Los hongos y el filo *Archaea* pueden ser también residentes, pero corresponden al 1% del total. La mayoría de la microbiota corresponde a los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* que representan entre el 90 y 99% en humanos y ratones (5). Se había estimado que la MI estaba constituida entre 500 y 1.000 especies de microorganismos; sin embargo, estudios recientes a gran escala han estimado que las especies bacterianas individuales en el tubo digestivo varían de entre 15.000 a más de 35.000, según el método utilizado para la investigación de la microbiota (6).

En las dos últimas décadas, diversas técnicas de biología molecular han identificado y caracterizado las bacterias no cultivables, proporcionando información muy novedosa sobre el ecosistema del intestino. Datos ofrecidos por el proyecto europeo MetaHIT, han definido por primera vez el catálogo completo o casi completo de los genes microbianos que componen el metagenoma humano. Este proyecto ha identificado en muestras de heces humanas más de tres millones de genes bacterianos en un porcentaje superior al 95%, mientras que el resto es de origen viral o eucariota (virus, protozoos y hongos) (7).

Funciones de la microbiota intestinal

Mediante estudios previos en animales con colonización intestinal controlada se ha podido conocer que la MI presenta tres funciones principales, las cuales van a proveer al organismo humano una variedad de beneficios, tales como:

1. *Función de nutrición y metabolismo:* en esta función se necesita energía metabólica y productos nutritivos para el crecimiento de los microorganismos bacterianos, por lo que el proceso de fermentación de los carbohidratos representa la mayor fuente de energía en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC): acetato, propionato y butirato, que son el combustible respiratorio preferido de los colonocitos y tienen un efecto antiinflamatorio, que posteriormente son absorbidos por el hospedero. Al obtener energía de la ingesta de la dieta, favorece la absorción de iones de calcio, hierro y magnesio a nivel del colon. También ocurre la producción de vitaminas como vitamina K, B12, biotina, ácido fólico; así como también la síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco proveniente del ciclo de la urea (1,6).
2. *Función de protección:* la microbiota comensal o benéfica opone una resistencia crucial a la colonización y sobrecrecimiento de especies exógenas con potencial patógeno. Este equilibrio proporciona estabilidad y da condiciones de simbiosis a la población microbiana residente en el intestino. Las bacterias comensales o benéficas compiten por los sitios de adhesión en los bordes en cepillo de las células epiteliales de la mucosa intestinal para prevenir la adhesión y penetración de microorganismos patógenos al interior de las células intestinales. Estos mecanismos de resistencia se deben al metabolismo bacteriano

como las bacteriocinas, efectos sobre el pH y la producción de ácidos orgánicos, entre otros (2, 4,6).

3. **Función trófica:** esta función actúa sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, además del desarrollo y modulación de la respuesta del sistema inmunológico (2).

Evolución de la microbiota intestinal en el humano

El ecosistema microbiano del intestino cambia en las diferentes etapas de la vida bajo diversos factores del desarrollo, por eso, las comunidades microbianas son taxonómica y funcionalmente distintas en cada periodo de la vida. Encontramos que:

- a) **Etapa fetal:** Inicialmente se consideraba que la colonización del TGI comenzaba inmediatamente tras el nacimiento, pero se ha demostrado que el feto no se encuentra en condiciones de esterilidad en el útero, existe evidencia de que el ADN microbiano y posiblemente hasta los microorganismos están en contacto con el feto y el intestino fetal a través de la placenta, órgano que participa en el intercambio de nutrientes, gases y otras sustancias entre la madre y el feto durante la gestación. Existe una microbiota estable en el líquido amniótico, en la sangre de cordón umbilical y en la placenta en ausencia de infección histológica intrauterina.

La microbiota placentaria tiene similitud con la existente a nivel oral, particularmente entre las comunidades que surgen de la lengua, las amígdalas y placas gingivales (8). Se encuentra constituida por los filos *Firmicutes*, *Tenericutes* (que incluye los géneros intrauterinos de *Mycoplasma* y *Ureaplasma*), *Proteobacterias* (en mayor abundancia en comparación con otras), *Bacteroidetes* y *Fusobacteria*. Aunque en general este grupo de microorganismos son poco abundantes, a diferencia de otros sitios del cuerpo, son metabólicamente muy activos. La colonización intestinal que se establece antes del nacimiento se refleja en el meconio, que en neonatos sanos, está compuesta principalmente por *Escherichia coli* (1,8,9).

- b) **Neonatos:** Tras el nacimiento el TGI del neonato se coloniza rápidamente. Los nuevos microorganismos que pueda adquirir

el niño dependen de diversos factores como: vía de nacimiento, exposición a antibióticos, presencia de poblaciones microbianas en el lugar de nacimiento, microbiota de la piel de las personas que entran en contacto con el bebé, nutrición y genética propia del hospedero (1,10).

El modo de nacimiento afecta significativamente las especies presentes en el intestino del bebé. Los neonatos nacidos por vía vaginal tienen una microbiota intestinal taxonómicamente similar a la microbiota intestinal y vaginal de la madre, en ellos predominan microbios de los géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* y *Escherichia*. En contraste, la microbiota intestinal de los nacidos por cesárea, prevalecen microorganismos como *Enterobacter hormaechei*, *E. cancerogenus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aegyptius*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus. Lugdunensis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus australis*, *Veillonella dispar* y *Veillonella parvula*, esto debido a que son bacterias que comúnmente están circundantes en el ambiente durante el parto a nivel de la microbiota oral y de piel de las personas que entran en contacto con el bebé (11,12).

Al pasar los meses, la diferencia existente entre la composición de la microbiota de los neonatos nacidos por cesárea y los nacidos por vía vaginal va disminuyendo, pero la de los bebés nacidos por cesárea se mantienen más heterogéneas, siendo frecuente la presencia de gérmenes del filo *Bacteroides*, en particular *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron xylanisolvens*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus* y *B. dorei* (12).

- c) **Infancia y adolescencia:** La diversidad microbiana aumenta durante los primeros años de vida y luego se estabiliza alrededor de los 2 y 4 años de edad para asemejarse a la del adulto. Los primeros meses donde la dieta es exclusivamente láctea, aumentan las *Bifidobacterias* que están altamente adaptadas para procesar los oligosacáridos de la leche, como también comienzan a aumentar el número de *Bacteroidetes*. Al introducir alimentos sólidos, la microbiota cambia hasta hacerse muy estable a lo largo del tiempo (en adultos sanos), a pesar de factores externos nutricionales

o de otra índole (13). Entre los 7 y 12 años de edad, la microbiota presente en el intestino es taxonómica y funcionalmente similar a la del adulto. Se caracteriza por ser rica en *Anaerovorax*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y *Lachnospiraceae* (2,12).

- d) **Adultos:** En la adultez, la microbiota está compuesta principalmente por los filos *Bacteroides* y *Firmicutes*, y en menor proporción por los filos *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, así como *Archaeas metanogénicas* principalmente *Methanobrevibacter smithii*, además de levaduras y múltiples fagos. Las especies y subespecies varían inter-individuo formando colecciones microbianas únicas para cada persona (15).
- e) **Ancianos:** Finalmente, en los últimos años de vida, la microbiota cambia nuevamente y se vuelve extremadamente variable entre los individuos en comparación con la de los adultos más jóvenes, debido a factores como el deterioro de la dentadura, de la función salival, la digestión y el tránsito intestinal. Estos factores y otros como la dieta y el entorno de residencia, establece las características de la microbiota intestinal de cada anciano (2).

Microbiota en la salud y el sistema inmune

Es trascendente el papel de la microbiota intestinal en la salud del hospedero. Además, ejerce una profunda influencia en el cerebro a través del eje microbiota-intestino-cerebro. La microbiota tiene una localización destacada en el intestino, en la interface del medio interno y externo, que le permite formar una relación con las células epiteliales y a su vez con los antígenos provenientes de la dieta, y de esta manera mantener una simbiosis dentro de la luz intestinal, figura 1 (9).

Como se mencionó en el apartado anterior, la MI está compuesta principalmente por los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. Los *Bacteroidetes* incluyen a los géneros *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Parabacteroides* y *Alistipes*. Las especies de *Bacteroidetes* tienen la capacidad de unirse a los polisacáridos solubles, provenientes de la dieta de tipo animal (carne, pollo, entre otros) (16), a través de proteínas de membrana especializadas, luego estos polisacáridos son transferidos al espacio periplásmico, entre las membranas externa y citoplasmática (17). Mediante enzimas digestivas, las bacterias degradan estos polisacáridos

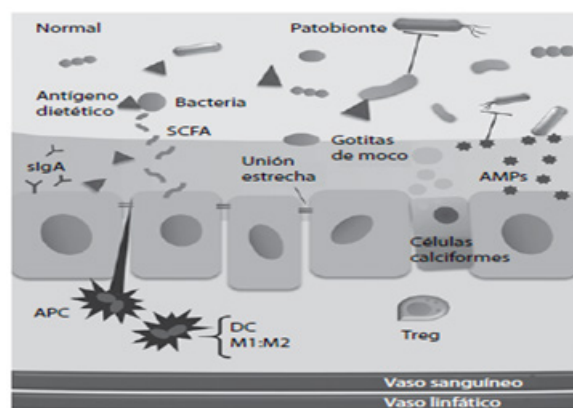


Figura 1. El tracto gastrointestinal bajo condiciones homeostáticas

Fuente: Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab.* 2013; 63(SUPPL.2):28–40 (9).

complejos que el intestino no puede digerir ni absorber, generando monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y en menor medida ácido láctico, ácido caproico, ácido valérico, ácido succínico y ácido fórmico (8,18).

En el caso del filo *Firmicutes* tiene enzimas especializadas para metabolizar polisacáridos de origen vegetal (14). Incluyen especies como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* y *Eubacterium halii*, principales productores de ácido butírico. Otras especies tienen la capacidad de convertir el ácido láctico en ácido butírico o propiónico, para prevenir la acumulación de lactato y el exceso de acidez (19).

Los AGCC derivados de la fermentación bacteriana son importantes para el organismo, ejemplo de ello es el ácido butírico o butirato, principal fuente de energía para los colonocitos o células del epitelio intestinal. También son precursores del colesterol y los ácidos grasos, son sustratos de la gluconeogénesis, lo que se traduce en un mejor aprovechamiento de la energía de la dieta (18,20,21). Los AGCC también tienen la capacidad de unirse a los receptores GRP43 y GRP41 (receptores específicos de células intestinales endocrinas). La unión péptido-receptor desencadena señalizaciones intracelulares que generan un incremento en la síntesis del péptido YY, el cual retarda el tránsito intestinal, aumentando la absorción de nutrientes (1,22); además tienen la capacidad de sintetizar vitamina K y B que el organismo humano no es capaz de producir (9).

La primera línea de defensa del hospedero contra los gérmenes patógenos esta mediada por las células epiteliales intestinales que forman una monocapa permeable altamente selectiva, y separa la luz intestinal del área estéril de la submucosa. La MI regula la proliferación de dichas células y la expresión de las proteínas de unión estrecha que mantienen juntas a estas células para controlar la permeabilidad paracelular. La MI también impide la adherencia de microorganismos patógenos en la superficie intestinal al influir en la expresión del gen de mucina por las células calciformes (genes MUC-2 y MUC-3) y su patrón de glicosilación y la secreción de péptidos antimicrobianos (defensinas, angiogeninas, entre otras) por las células epiteliales intestinales. Inclusive productos provenientes del metabolismo bacteriano, como el butirato y el acetato, constituyen una protección para el hospedero al mejorar la función de la barrera epitelial vía inducción de hipoxia fisiológica en las células del epitelio intestinal (11, 15, 21, 23).

Modelos experimentales han demostrado que la MI es esencial para el desarrollo adecuado del sistema inmunológico (15). En un estudio con ratones se observó que aquellos que estaban libres de gérmenes tenían folículos linfoides inmaduros aislados y, pequeños parches de Peyer que carecían de centros germinales (24,25).

La mayor masa de tejido linfóide se encuentra en el intestino, encargado de desviar las señales recibidas desde la mucosa hacia el resto del cuerpo. Todo esto se logra gracias a células especializadas y receptores inmunes principalmente los receptores innatos tipo Toll, y los tipo NOD (7). Los tipos Toll son receptores transmembrana, se expresan en las células de la inmunidad innata, como macrófagos tipo M1 y M2, células epiteliales, células endoteliales y adipocitos, y en el parénquima de algunos órganos. Estos receptores son capaces de reconocer determinados antígenos llamados patrones moleculares asociados a patógenos que incluyen lípidos, lipopolisacáridos y lipoproteínas. Existen componentes específicos de la MI que afectan la expresión y activación de dichos receptores hacia los productos bacterianos, resultando en la síntesis de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias con el fin de mantener la inmunidad sistémica y la mucosa en equilibrio; como consecuencia, las superficies de la mucosa toleran las bacterias inocuas, pero responden de manera adecuada a los patógenos para prevenir las infecciones (1, 21,23).

Los receptores tipo Toll participan en el inicio de la inmunidad adaptativa ya que se expresan en las células B, los mastocitos, las células T y las células dendríticas. La MI permite que exista una proporción adecuada de células T y células B productoras de inmunoglobulina A, en la lámina propia, así como de niveles séricos de inmunoglobulinas (21,23).

Poblaciones bacterianas específicas influyen en la acumulación de subconjuntos de células T en la lámina propia, manteniendo en equilibrio las células T efectoras y las reguladoras. Las células T reguladoras (incluyen la Th1 y la Th17) que ajustan la respuesta inmune adaptativa al mantener la tolerancia a los autoantígenos y suprime la activación excesiva de las respuestas inmunes (1, 21, 23,26). Dicha inducción es ejercida por los AGCC producidos por las bacterias, entre ellos el butirato que induce la diferenciación de las células T reguladoras al mejorar la acetilación de la histona H3 en el locus Foxp3 (27), el acetato también aumenta la acetilación del promotor Foxp3 mediante otra vía, y en el caso del propionato o ácido propílico aumenta el número de células T reguladoras a través de la acción de las células GPR43 (11,28).

Las señales originadas en los receptores tipo Toll tras su activación inducen a las células dendríticas a diferenciarse y a producir citosinas. Estas células presentan los antígenos a las células T para defender al cuerpo de los microorganismos extraños. Al mismo tiempo están implicadas en la tolerancia inmunológica a los alimentos (1,29).

Además, el polisacárido A (PSA) producido por la especie *Bacteroides fragilis* puede estimular la expansión de los folículos linfocíticos del bazo (30).

El eje microbiota-intestino-cerebro es la vía bidireccional de comunicación entre las bacterias intestinales y el sistema nervioso central, mediante esta ruta la MI puede influir en procesos cerebrales claves, como la activación de ejes de estrés, neurotransmisión, neurogénesis y la modulación de comportamientos complejos, como sociabilidad y ansiedad (2). Además, esta vía de comunicación permite que el cerebro controle y ordene funciones gastrointestinales, como la peristalsis y la producción de mucina (9).

La MI ejerce su influencia en el cerebro gracias a su capacidad de síntesis de neurotransmisores. Especies del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* producen ácido gamma-aminobutírico (GABA) principal neurotransmisor, mientras que los

géneros *Bacillus* y *Serratia* excretan dopamina como producto final de su metabolismo. Otras bacterias como *Escherichia coli* no enteropatógena, *Bacillus* spp., y *Saccharomyces* spp., producen norepinefrina; especies de *Candida*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Escherichia coli* excretan serotonina (31).

La modulación del sistema inmune y la producción de metabolitos como los AGCC que tienen propiedades neuroactivas, es otro mecanismo por el cual las bacterias intestinales intervienen en el sistema nervioso central (9,31). Existen vías adicionales de comunicación entre el cerebro y la MI, como la vía del vago y la modulación a través de aminoácidos claves como el triptófano (2).

Métodos y técnicas para la identificación de la microbiota

El conocimiento de nuestra MI inicialmente se fundamentó a partir del cultivo de los microorganismos y su identificación fenotípica mediante ensayos clásicos como: morfología, fisiología y pruebas bioquímicas. Pero hoy en día sabemos que la mayoría de estos microorganismos no se pueden cultivar en los medios tradicionales, ya que casi el 99% de las bacterias que conforman el contenido fecal son anaerobias estrictas, donde la mayoría de ellas son muy sensibles al oxígeno obligando a tomar estrictas condiciones reductoras durante su procesamiento, lo que hace muy tediosa y lenta la identificación de estas bacterias (32).

Existen otros métodos tradicionales indirectos como el análisis y cuantificación de los metabolitos originados por estas bacterias, como los AGCC, o productos del metabolismo de los ácidos biliares, mediante técnicas de cromatografía o actividades enzimáticas; pero se presenta el inconveniente de que muchas de estas actividades enzimáticas no son específicas de un microorganismo o de un grupo bacteriano concreto; a lo que hay que añadir la existencia, en ocasiones, de una gran variabilidad o plasticidad metabólica en las especies (33).

La principal diferencia entre los métodos tradicionales del cultivo y los métodos moleculares se basa en la forma de caracterizar e identificar a los microorganismos que componen la microbiota. El cultivo intenta recrear las condiciones naturales de vida del microorganismo, para obtenerlo in vitro, de esta manera se puede estudiar el aspecto fenotípico, mientras que los métodos moleculares tratan de identificar los microorganismos por sus analogías genéticas en el gen que codifica la subunidad 16S del ARN ribosomal (34).

Estos inconvenientes antes descritos han llevado a desarrollar estrategias alternativas como la utilización de técnicas moleculares que han permitido identificar y asignar taxonómicamente a la mayoría de los microorganismos sin necesidad de cultivarlos (32). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con todas sus variantes es la metodología más utilizada, secuenciando el gen que codifica el ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) 16S, permitiendo la identificación taxonómica de bacterias a nivel de clase, género y especie, de tal forma que se puede definir la composición de un ecosistema en cuanto a su diversidad, es decir, según el catálogo censal de las bacterias que están presentes. Entre las técnicas que aplican esta metodología encontramos: FISH (por sus siglas en inglés: Hibridación fluorescente in situ), construcción de bibliotecas genómicas de secuencias del ADNr 16S obtenidas por amplificación del ADN bacteriano de la muestra, DGGE (por sus siglas en inglés: electroforesis en gel de gradiente desnaturante), TGGE (por sus siglas en inglés: Electroforesis en gel con gradiente de temperatura, Pirosecuenciación, entre otras (33,34).

Otro método de estudio es la Gnotobiótica, la cual estudia la microbiota intestinal in vivo, donde se utilizan animales de experimentación libres de microorganismos. Gran parte de las funciones que se le atribuyen a la MI se han determinado mediante la comparación de animales axénicos (estériles) y animales holoxénicos (animal convencional con microbiota normal) (35).

Conclusiones

La MI se presenta como un mecanismo vital para el desarrollo de la salud en el individuo. Los avances en la metodología para identificar la microbiota han permitido conocer la composición del ecosistema intestinal de las personas, además de las múltiples funciones y beneficios asociados al bienestar de la humanidad. Se necesitan más estudios para mantener en equilibrio ese ecosistema microbiano y así poder manejar los cambios que pudieran ocurrir al presentarse cualquier desbalance o alteración que ponga en riesgo la salud del individuo.

Referencias

1. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Rev Gastroenterol México 2013;78(4):240-248. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>

2. Guarner F. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34(3):147-154. doi:10.1016/j.gastrohep.2010.11.009
3. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688-693. doi: 10.1038/sj.embor.7400731.
4. López A, Morales M, Solórzano Olmos S, Ruiz Velasco J. XI Gastrotrilogía: Los microorganismos en la salud y enfermedad gastrointestinal. Primera ed. Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.; 2017.
5. Schloss PD, Handelsman J. Status of the microbial census. *Microbiol. Mol Biol Rev* 2004;68:686-691. doi: 10.1128/MMBR.68.4.686-691.2004.
6. Castañeda C. Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cub Ped* 2010;90(1):1-19. [citado 18 abril 2019]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/320/176>
7. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Solvsten K, Manichanh C, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464: 59-65. doi: 10.1038/nature08821.
8. Aagaard K, Ma J, Antony K, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbours a Unique Microbiome. *Sci Transl Med* 2016;6(237):1-22. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599
9. Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab* 2013; 63(Suppl 2): 28-40. doi: 10.1159/000354902.
10. Pueyo B, Mach N. Disbiosis intestinal en enfermos de Crohn pediátricos. *Nutr Hosp* 2013;28(6):1820-1828. doi: 10.3305/nh.2013.28.6.6936
11. O' Mahony SM, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome and childhood diseases: Focus on brain-gut axis. *Birth Defects Res Part C - Embryo. Today Rev* 2015;105(4):296-313. doi: 10.1002/bdrc.21118.
12. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, *et al.* Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015;17(5):690-703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
13. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, *et al.* Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108(Suppl 1):4578-4585. doi: 10.1073/pnas.1000081107
14. Claesson M, Jeffery I, Power SE, Conde S. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Act Naturae* 2012;488:178-184. doi: 10.1038/nature11319.
15. Gómez A. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol México* 2016;4(78):240-248. [citado 15 febrero 2019]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgm.2013.04.004>
16. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484):559-563. doi: 10.1038/nature12820.
17. Martens EC, Koropatkin NM, Smith TJ, Gordon JI. Complex glycan catabolism by the human gut microbiota: The bacteroidetes sus-like paradigm. *J Biol Chem* 2009;284(37):24673-24677. doi: 10.1074/jbc.R109.022848.
18. Conlon MA and Bird AR. The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients* 2014;7(1):17-44. doi: 10.3390/nu7010017
19. Belenguer A, Duncan SH, Holtrop G, Anderson SE, Lobley GE, Flint HJ. Impact of pH on lactate formation and utilization by human fecal microbial communities. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(20):6526-6533. doi: 10.1128/AEM.00508-07
20. Quera R, Quigley E, Madrid A. Sobrecrecimiento bacteriano. *Rev Med Chil* 2005;133:1361-1370. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005001100013>
21. Bibiloni R, Membrez M, Chou CJ. Microbiota intestinal, obesidad y diabetes. *Ann Nestlé* 2009;67(1):39-48. doi: 10.1159/000225915
22. Delzenne NM, Cani PD. Interaction Between Obesity and the Gut Microbiota: Relevance in Nutrition. *Annu Rev Nutr* 2011;31(1):15-31. doi: 10.1146/annurev-nutr-072610-145146.
23. Sanz Y. Microbiome and Gluten. *Ann Nutr Metab* 2015;67(Suppl 2):28-41. <https://doi.org/10.1159/000440991>
24. Adachi S, Yoshida H, Kataoka H, Nishikawa SI. Three distinctive steps in Peyer's patch formation of murine embryo. *Int Immunol* 1997;9(4):507-514. doi: 10.1093/intimm/9.4.507.
25. Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, *et al.* Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008;456(7221):507-510. doi: 10.1038/nature07450.
26. Alexander KL, Targan SR, Elson CO 3rd. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2014;260(1):206-220. doi:10.1111/imr.12180.
27. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, *et al.* Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013;504(7480):446-450. doi: 10.1038/nature12721.
28. Smith P, Howitt M, Panikov N, Michaud M, Gallini

- CA, Bohlooly-Y M, *et al.* The microbial metabolites, short chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;341(6145):569–573. doi: 10.1126/science.1241165.
29. Rescigno M, Sabatino A Di. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest* 2009;119(9):2441–2450. doi: 10.1172/JCI39134.
30. Mazmanian SK, Cui HL, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122(1):107–118. doi: 10.1016/j.cell.2005.05.007.
31. Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs* 2016;30(11):1019–1041. doi: 10.1007/s40263-016-0370-3.
32. Del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36(4):241–245. doi: 10.1016/j.eimc.2017.02.007
33. Delgado S. Microbiota intestinal humana: análisis y evolución de poblaciones representativas e identificación de bacterias probióticas. Tesis Doctoral. Oviedo- España 2005.
34. García-Mazcorro JF, Garza-González E, Marroquín-Cardona AG, Tamayo JL. Caracterización, influencia y manipulación de la microbiota gastrointestinal en salud y enfermedad. *Gastroenterol Hepatol* 2015;1-22. doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.01.004.
35. Falk PG, Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62:1157-1170. [citado 30 abril 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98942/>

INFORMACION PARA LOS AUTORES

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, publica artículos originales, revisiones, cartas al editor y comunicaciones breves relacionadas con biología humana, bioanálisis y áreas afines, que contribuyan al avance de la investigación y difusión científica.

Envío del Trabajo

El autor debe enviar un original del artículo, con una carta de presentación firmada por todos los autores como constancia escrita que han contribuido en el diseño, ejecución, análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo y, en la revisión crítica del contenido del artículo original a ser publicado. Debe dejar constancia que el trabajo no ha sido publicado ni enviado a otra revista. También indicar el orden de los autores y el autor de correspondencia con su dirección y correo electrónico. Los autores cuando presentan el manuscrito, deben revelar todas las entidades financieras y las relaciones personales que puedan haber influido en el trabajo, es decir deben declarar explícitamente si existen o no conflicto de intereses.

La revista utiliza en forma preferencial el sistema electrónico, por lo tanto debe acompañar el envío de un CD, en "Word for Windows®", en cuya etiqueta se indique el nombre del autor principal.

Sistema de Arbitraje

Todos los artículos originales pasan por un proceso de arbitraje externo, realizado por tres árbitros con experticia en el tema específico. Las revisiones igualmente son evaluadas por especialistas. La decisión se tomará de acuerdo a la opinión de los árbitros aprobada por el Comité Editorial. La autoría del artículo y el arbitraje, son del dominio exclusivo del Comité Editorial. Los autores recibirán la opinión de los árbitros con las recomendaciones por parte del Comité en cuanto a modificaciones de forma y redacción. Las respuestas deben enviarse en un lapso prudencial, con una carta donde el autor señale las modificaciones realizadas y argumente aquellas que no considera adecuadas.

Normas Editoriales

Todas las partes del manuscrito deben estar escritas a doble espacio. Cada sección comenzará en página nueva, todas numeradas, con la siguiente secuencia: página del título, nombre completo de los autores (sin títulos profesionales), dirección de la(s) institución(es) donde fue realizado, y señalar con números consecutivos la que corresponde a cada autor.

Los artículos originales deben guardar la siguiente estructura:

Título en español e inglés (corto, no más de 15 palabras, 75 caracteres), Titulillo en español Resumen y Palabras Clave en español e inglés), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias. Cuadros e Ilustraciones. Cada sección debe comenzar en hoja aparte, así como también los cuadros e Ilustraciones con sus respectivos pies o epígrafe.

Resumen debe establecer los objetivos del estudio, los procedimientos básicos (selección, métodos de observación y análisis) los hallazgos más importantes, proporcionar datos específicos y, significación estadística y las conclusiones principales sobre la base de los resultados del estudio.

No debe contener referencias ni siglas que no estén identificadas. El límite máximo son 250 palabras y no debe ser estructurado.

Al final del resumen deben estar 3 a 10 palabras clave, que incluyan descriptores en inglés, de la lista del "Medical Subject Headings (MeSH) y en español de la lista de "descriptores en Ciencias de la Salud" (DECS).

Introducción expresa el propósito del artículo, los antecedentes internacionales y nacionales, mediante referencias actualizadas. En el último párrafo de la introducción debe aparecer en forma clara y precisa el objetivo del estudio.

Metodología describa claramente como se eleccionaron los sujetos que participaron en el estudio, edad, sexo y otras características importantes. En los manuscritos de revisión se incluirá una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar o extraer los datos.

Los estudios con humanos deben dejar constancia escrita de la aprobación por parte del Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación, así como el consentimiento de los individuos que participaron y, evitar en todo momento que puedan ser identificados, tener especial cuidado con las fotografías. Cuando se trate de experimentos con animales, mencione si se cumplieron las normas de la institución acerca del cuidado y uso de animales en el laboratorio.

Describa los métodos estadísticos con detalle suficiente para que puedan verificarse los resultados. Defina los términos, las abreviaturas y los símbolos estadísticos. Cuando sea posible, cuantifique los resultados y preséntelos con indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (como intervalos de confianza).

Resultados. Presente los resultados en el texto, cuadros, ilustraciones y figuras en una secuencia lógica. No repita en el texto la información que contienen los cuadros y figuras, sólo destaque lo más importante. Utilice en esta sección el tiempo pretérito.

Discusión. Destaque los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de los resultados. Cuidese de no repetir la información ya presentada en las secciones anteriores. Relacione las observaciones con la de otros estudios internacionales y nacionales, incorporando en la discusión el análisis de las referencias bibliográficas actualizada relacionadas con el estudio. Establezca el nexo entre las conclusiones y los objetivos del estudio, y cierre la discusión con la conclusión más importante del estudio o con la propuesta de nuevas hipótesis, cuando estén justificadas.

Las Revisiones pueden ser solicitadas por el Editor preferentemente a especialistas sobre un tema de importancia científica en la actualidad, pero también se aceptan revisiones de autores, las cuales seguirán el proceso de arbitraje externo. En la revista también se publican reportes cortos de hallazgos de interés para el ámbito de la revista, así como casos clínicos cuya ocurrencia sea un verdadero hallazgo.

Las cartas al editor, por lo general están referidos a comentarios de artículos recientes publicados en la revista y su extensión no debe ser mayor a dos páginas.

Cuadros. Cada cuadro debe escribirse a doble espacio, sin líneas verticales ni horizontales internas y en hoja aparte. Numérelas consecutivamente con números arábigos y asigne un título breve en minúscula. Cada columna llevará un encabezamiento corto o abreviado. En las notas al pie se explicarán todas las abreviaturas no usuales empleadas en el cuadro. Si incluye datos publicados o inéditos o de otra fuente, obtenga la autorización

para reproducirlos y conceda el reconocimiento al autor. No incluya más de 5 cuadros, máximo de 5 columnas y 8 filas.

Ilustraciones (Figuras) Las figuras deben estar dibujadas en forma profesional (archivos electrónicos de las figuras en formato JPEG o GIF). Se numeran en forma consecutiva con números arábigos. Las fotografías deben ser en blanco y negro, con buen contraste, en papel satinado con las siguientes medidas 127x173 mm, sin exceder 203x 254 mm. Ubicar una por página, título breve y una leyenda que facilite la comprensión del contenido.

Agradecimientos Aparecen al final del texto, allí se incluyen las colaboraciones que deben ser reconocidos pero que no justifican la autoría, ayuda técnica, apoyo financiero y material y las relaciones que puedan suscitar conflicto de intereses.

Referencias. Las referencias bibliográficas dan el soporte científico al estudio realizado, por lo tanto deben ser recientes, preferiblemente de los últimos cinco años. Las referencias internacionales y nacionales constituyen antecedentes del estudio que se está publicando, de esta manera, también reconocemos la labor de los investigadores venezolanos que han aportado al tema en estudio. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden como se mencionan por primera vez en el texto. Cite cuidadosamente en el texto, cuadros y figuras todas las referencias con un número entre paréntesis. Cuide que la escritura reproduzca fielmente el artículo original y vigile la escritura en inglés, para evitar cometer errores al transcribir la información.

Las referencias bibliográficas en Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, siguen el estilo de las normas de Vancouver. (<http://www.icmje.org>). Abrevie los títulos de las revistas de acuerdo con el estilo del Index Medicus y consulte la lista de revistas indizadas en (<http://www.nlm.nih.gov>). No se aceptan como referencias resúmenes. Los artículos aceptados pero que todavía no se han publicado, se indican como "en prensa", con la información de la revista donde fue aceptado.

Ejemplos de referencias:

Artículos de revista

Enumere los primeros seis autores y añada la expresión "et al"

1. Artículo de revista ordinario

Bremer AA, Byrd RS, Auinger P. Racial trends in sugar sweetened beverage consumption among US adolescents: 1988-2004. *Int J Adolesc Med Health* 2011; 23(3):279-86.

Libros

2. Individuos como autor:

Casademunt J. *Sobrepeso y obesidad infantil*. Barcelona: Editorial Océano; 2005.

3. Editores como autor:

Alemán M, Bernabeu-Mestre JB, editores. *Bioética y Nutrición*. Alicante. Universidad de Alicante: Editorial Agua Clara; 2010.

4. Capítulo de libro:

López de Blanco M, Landaeta-Jiménez M. Los estudios de crecimiento y desarrollo físico en Venezuela. En: Fano V, Del Pino M, Cano S, compiladores.

Ensayo sobre crecimiento y desarrollo presentado al Dr. Horacio Lejarraga por sus colegas y discípulos. Buenos Aires: Paidós; 2011. p. 431-454

Material electrónico

5. Artículo de revista en Internet:

Vázquez de la Torre MJ, Vázquez Castellanos JL, Crocker Sagastume R. Hipertensión arterial en niños escolares con sobrepeso y obesidad. *Respyn [Serie en Internet]* 2011 Jul-Sep

[citada 5 nov 2011]; 12(3): [6 pantallas]. Se consigue en: URL: http://www.respyn.uanl.mx/xii/3/articulos/Hipertension_arterial.htm.

Para otros ejemplos de formato de referencias bibliográficas, los autores deberían consultar la página web: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Para cualquier otro tipo de información se sugiere consultar: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication Updated April 2010. <http://www.icmje.org>.

Antes de enviar el artículo, revise cuidadosamente las instrucciones a los autores y verifique si el artículo cumple con los requisitos editoriales de la revista Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas.

Artículo de revisión:

El artículo de revisión facilita la actualización y revisión de un aspecto científico, realizado por especialistas en el tema: ofrece al lector interesado una información condensada sobre un tema, realiza interpretaciones y adelanta explicaciones en tópicos específicos relacionados al área del Bioanálisis.

El número máximo de autores es cuatro. El artículo requiere de, al menos, 40 referencias con prioridad de los últimos cinco (5) años. En caso de que esto no sea posible, deben especificarse las razones (tópicos muy poco frecuentes o muy poco investigados previamente). El texto deberá expresar con claridad las ideas a ser desarrolladas, y tratara de transmitir un mensaje útil para la comprensión del tema central del artículo de revisión.

Las secciones básicas del artículo de revisión son: página inicial, resumen, (en español y en inglés), introducción, texto, referencias bibliográficas. El cuerpo de las revisiones es libre, aunque es conveniente subdividirlo en secciones.

El autor o los autores de un artículo de revisión deben plasmar su interpretación crítica de los resultados de la revisión bibliográfica con claridad y precisión, y dejar siempre la inquietud sobre aquellos tópicos del tema que requieren una mayor o más profunda investigación. La extensión de los artículos de revisión no debe ser mayor de 6000 palabras, excluyendo las referencias.



Acta Científica

de la Sociedad Venezolana
de Bioanalistas Especialistas

CONTENTS

Vol. 22 - No 1

2019

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 1

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Expectations of patient users of clinical laboratory. Venezuela experience

Yacelli Bustamante, Ramón Briceño, Fabiola Mendoza, Lewis Villamizar..... 2

Routine biochemical parameters in children diagnosed with autism spectrum disorder

Celsy Hernández, María Fátima Garcés, Betania Rodríguez, María Luisa Núñez, Ana Cecilia Márquez,
Clara Martínez, Xiomara Moreno..... 12

Candidemia in newborn in the Hospital Universitario de Caracas

Anny Carolina Rondón, Giuseppe Ferrara, Andreina Duarte, María de las Mercedes Panizo,
Nancy Domínguez..... 18

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

Overview of intestinal microbiote

Xiomara Moreno Calderón, Andris Vialva Guerrero..... 27

INFORMATION FOR AUTHORS 35