



Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

Volumen 24 - No. 1

Año 2021

Órgano Oficial de la SVBE

CONTENIDO

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 1

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Evaluación del sistema de gestión de la calidad basado en la norma ISO 9001:2015 en laboratorios de micología clínica en Caracas, Venezuela

María Mercedes Panizo, Yacelli Bustamante, Giuseppe Ferrara..... 2

Prevalencia de enterobiasis en centros educativos de los Valles del Tuy (Estado Miranda, Venezuela)

Anaibeth Nessi Paduani, Carmen Guzmán de Rondón, Mónica Galindo Pérez, Jesús Barrero, Adriana Cordero, María Virginia Pérez de Galindos..... 16

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

Valoración de la cristalluria: significado patológico y riesgo litogénico

Celsy Hernández, Hellen Rangel..... 24

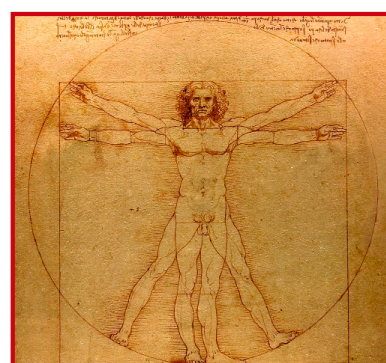
ARTÍCULOS DE HISTORIA:

SANTOS ANÍBAL DOMÍNICI (1869-1954)

Gustavo Benítez Pérez, María Fatima Garcés..... 44

INFORMACIÓN PARA AUTORES..... 54

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





Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENIDO

Vol. 24 - No 1

2021

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 1

ARTÍCULOS ORIGINALES:

**Evaluación del sistema de gestión de la calidad basado en la norma ISO 9001:2015
en laboratorios de micología clínica en Caracas, Venezuela**

María Mercedes Panizo, Yacelli Bustamante, Giuseppe Ferrara..... 2

**Prevalencia de enterobiasis en centros educativos de los Valles del Tuy
(Estado Miranda, Venezuela)**

Anaibeth Nessi Paduani, Carmen Guzmán de Rondón, Mónica Galindo Pérez,
Jesús Barrero, Adriana Cordero, María Virginia Pérez de Galindos..... 16

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

Valoración de la cristaluria: significado patológico y riesgo litogénico

Celsy Hernández, Hellen Rangel..... 24

ARTÍCULOS DE HISTORIA:

SANTOS ANÍBAL DOMÍNICI (1869-1954)

Gustavo Benítez Pérez, María Fatima Garcés..... 44

INFORMACIÓN PARA AUTORES..... 54



Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENTS

Vol. 24 - No 1

2021

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 1

ORIGINAL ARTICLE:

**Evaluación del sistema de gestión de la calidad basado en la norma ISO 9001:2015
en laboratorios de micología clínica en Caracas, Venezuela**

María Mercedes Panizo, Yacelli Bustamante, Giuseppe Ferrara..... 2

**Prevalence of Enterobiasis in educational centers of the Valles del Tuy
(Miranda State, Venezuela)**

Anaibeth Nessi Paduani, Carmen Guzmán de Rondón, Mónica Galindo Pérez,
Jesús Barrero, Adriana Cordero, María Virginia Pérez de Galindos..... 16

REVISION ARTICLE:

Crystallury assessment: pathological significance and lithogenic risk

Celsy Hernández, Hellen Rangel..... 24

HISTORY ARTICLE:

SANTOS ANÍBAL DOMÍNICI (1869-1954)

Gustavo Benítez Pérez, María Fatima Garcés..... 44

INFORMATION FOR THE AUTORS..... 54

EDITORIAL

La **Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas**, tiene como principal objetivo promover, estimular y acompañar el desarrollo de la educación en el área de la salud y tiene el compromiso de difundir a través de la **Revista Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas** los avances científicos en el área de salud para aplicar el conocimiento en beneficio de la sociedad y el país. La **Revista Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas** se complace en mostrarles su primer número 2021, mediante el cual se presentan excelentes artículos producto del trabajo constante y la dedicación de nuestros 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 presentamos un interesante trabajo sobre la evaluación del sistema de gestión de la calidad basado en la norma ISO 9001:2015 en laboratorios de micología clínica en Caracas, Venezuela con este artículo logramos contribuir con una excelente información del Sistema de Gestión de la Calidad para estos servicios. El siguiente artículo de investigación está basado en la prevalencia de enterobiasis en centros educativos de los Valles del Tuy (Estado Miranda, Venezuela), las cuales representan un problema de salud pública a nivel mundial que afecta principalmente niños en los países en vías de desarrollo. Seguido presentamos un interesante artículo de revisión en el cual los autores procuran dar a conocer sobre la valoración de la cristaluria: significado patológico y riesgo litogénico el cual proporcionará a los profesionales del área un material de referencia para el reporte de los cristales en el examen de orina. Finalizamos la edición de este número, con un interesante artículo de historia de Santos Aníbal Dominici un médico e investigador del siglo XX, que impulso el trabajo del laboratorio clínico con sus investigaciones y aportes.

Con el excelente trabajo del comité editorial, los autores, los árbitros, así como el interés de los lectores, podremos lograr que esta revista se convierta en la voz de la comunidad científica. Los invitamos a confiar en nosotros, para seguir con la periodicidad de nuestra revista y seguir trabajando para lograr la indexación de la Revista, mantenerla depende de todos.

Nuestros más cordiales saludos y afectos

Dra. María Fátima Garcés
Editora.

EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD BASADO EN LA NORMA ISO 9001:2015 EN LABORATORIOS DE MICOLOGÍA CLÍNICA EN CARACAS, VENEZUELA.

María Mercedes Panizo¹ , Yacelli Bustamante² , Giuseppe Ferrara^{2,3} .

¹M.Sc. Sociedad Venezolana de Microbiología. ²M.Sc. Profesor Asociado, Cátedra de Matemática y Bioestadística de la Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela. ³M.Sc. Profesor Instructor, Cátedra de Bacteriología de la Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela. Laboratorio Bioanalítico Referlab, Caracas, Venezuela.

Recibido para publicación: 15 Feb 2021. Aceptado: 15 Mar 2021

RESUMEN:

El objetivo de este estudio fue diagnosticar la conformidad del sistema de gestión de calidad (SGC) de los laboratorios de micología clínica con los requisitos de la norma ISO 9001:2015, para conocer su situación actual frente a la aplicación de esta norma. Se planteó un diseño de campo transversal con enfoque cualitativo, con una muestra de tres laboratorios de micología, dos privados y uno público, mediante muestreo no probabilístico por conveniencia. La recolección de los datos se realizó mediante cuestionario y lista de verificación entre diciembre 2018 y enero 2019. Los dos laboratorios privados presentaron conformidad con la norma, mientras que el público se encontraba en proceso de implementación del SGC. El nivel de conocimiento sobre la norma ISO 9001:2015 del personal profesional de los laboratorios de micología clínica fue muy bueno, y existió una buena correlación entre la percepción de la conformidad de la norma por el personal profesional y la conformidad de la misma en el laboratorio donde se desempeña. La norma ISO 9001:2015 puede ser adoptada por los laboratorios de micología clínica como punto de partida para desarrollar su SGC particular, adaptado a sus necesidades funcionales y operativas.

Palabras claves: sistema de gestión de la calidad, norma ISO 9001:2015, laboratorios de micología clínica, requisitos de gestión de la calidad.

ASSESSMENT OF THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM BASED ON THE ISO 9001: 2015 STANDARD IN CLINICAL MYCOLOGY LABORATORIES IN CARACAS, VENEZUELA.

SUMMARY

The objective of this study was to diagnose the conformity of the quality management system (QMS) of clinical mycology laboratories with the requirements of the ISO 9001:2015 standard, in order to know their current situation regarding the application of the standard. A cross-sectional field design with a qualitative approach was proposed, with a sample of three clinical mycology laboratories, two private and one public, through non-probabilistic convenience sampling. Data collection was carried out by means of a questionnaire and a checklist between December 2018 and January 2019. The two private laboratories presented compliance with the standard, while the public was in the process of implementing the QMS. The level of knowledge about the ISO 9001:2015 standard of the professional staff of the clinical mycology laboratories was very good, and there was a good correlation between the conformity perception of the standard by the professional staff and the conformity of the standard in the laboratory where it works. The ISO 9001:2015 standard can be adopted by clinical mycology laboratories as a starting point to develop their particular QMS, adapted to their functional and operational needs.

Keywords: quality management system; ISO 9001:2015 standard; clinical mycology laboratories; requirements of quality management.

Introducción

La adopción de un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) por parte de una organización es una decisión estratégica, tomada para mejorar su desempeño y desarrollarse de forma sostenible. Los beneficios más importantes que se generan de esta decisión son el aumento de la satisfacción del cliente y la capacidad para demostrar la conformidad con los requisitos de un SGC (1).

Según la Organización Mundial de la Salud, “la calidad de un laboratorio se puede definir como la exactitud, fiabilidad y puntualidad de los resultados analíticos notificados. Los resultados analíticos deben ser lo más exactos posible, todos los aspectos de las operaciones analíticas deben ser fiables y la notificación de los resultados debe ser puntual para ser útil en el contexto clínico o de la salud pública” (2, p.10).

Solicitar copia a: María Mercedes Panizo (mmpanizo@gmail.com)

La Norma ISO 9001:2015, elaborada por la Organización Internacional de Normalización (International Organization for Standardization), es una norma general, aplicable a cualquier tipo de organización, y por ende, a un laboratorio clínico, ya que establece los requisitos y directrices que tiene que cumplir para establecer un SGC que incluya la mejora continua, la demostración de su efectividad y el cumplimiento de los requisitos (1).

Además, la Norma ISO 9001:2015 utiliza el enfoque basado en procesos, tomando en cuenta el ciclo Planificar-Hacer-Verificar-Actuar (PHVA) o Ciclo de Shewart/Deming, así como el pensamiento basado en riesgos. Este ciclo permite a una organización garantizar que sus procesos cuentan con una adecuada gestión de recursos, determinando la existencia de oportunidades de mejora. El pensamiento basado en riesgos le permite a la organización controlar preventivamente todos aquellos factores que puedan causar desviaciones en sus procesos y en su SGC, para evitar la obtención de resultados no planificados; estos controles maximizan el uso de las oportunidades de mejora que se presenten y minimizan los efectos negativos (1).

La utilización del ciclo PHVA puede aplicarse a todos los procesos y al SGC de la siguiente forma (1,3):

a. Planificar: se deben establecer los objetivos del sistema y de sus procesos, los recursos necesarios para generar resultados según los requisitos del paciente y el abordaje de los riesgos y oportunidades, según las políticas de la organización.

b. Hacer: se debe implementar lo que se planificó.

c. Verificar: se debe realizar el seguimiento y medición (si aplica) de los procesos, los productos y servicios resultantes, los objetivos, los requisitos del paciente y de todas las actividades planificadas, así como informar los resultados de las mismas.

d. Actuar: se debe mejorar el desempeño (cuando sea necesario) tomando las acciones necesarias para tal fin.

El objetivo final de las organizaciones dispensadoras de servicios de salud es igual al de un SGC según la Norma ISO 9001 (2015): la satisfacción del paciente (1). Los laboratorios clínicos y microbiológicos que posean un SGC basado en esta norma, asegurarán el cumplimiento de los requisitos de los pacientes (clientes o usuarios), mediante la prevención de los problemas que puedan surgir durante todas las etapas operativas de la organización (4).

Cuando los pacientes acuden a un laboratorio de micología, en la búsqueda de los servicios que ofrecen, esperan tener una experiencia satisfactoria con el personal que los atenderá, en aspectos tan importantes como confianza en la efectividad del servicio, conocimiento de los procedimientos necesarios, experiencia del personal a cargo del diagnóstico, conocimientos e información actualizada. Además, el laboratorio debe garantizar resultados exactos, significativos y clínicamente relevantes. La percepción de satisfacción o insatisfacción se presentará de inmediato durante el uso del servicio. Es importante destacar que el valor clínico de las pruebas de diagnóstico micológico se maximiza gracias a la indispensable relación que debe existir entre el médico tratante y el laboratorio, pues la confianza de éste último en los resultados ayuda a dar respuesta al problema de salud del paciente (5,6). Por lo tanto, ya que el objetivo principal que persigue un SGC basado en la norma ISO 9001:2015 es la satisfacción del cliente (paciente) (1), sería deseable que los laboratorios de micología implementaran un SGC tomando en cuenta sus requisitos de gestión.

Si bien la norma ISO 9001:2015 hace énfasis en la satisfacción del cliente, es necesario considerar también a las partes interesadas que están involucradas en el proceso, como son los socios o inversionistas, el gerente del laboratorio, el personal profesional y técnico, los proveedores y las autoridades de salud a nivel nacional, por nombrar a los más importantes. Uno de los elementos básicos de esta norma es que contempla el análisis del contexto organizacional, que incluye el análisis de las partes interesadas (1).

Dados los argumentos expuestos anteriormente, surge la motivación de realizar una investigación que diagnostique la conformidad del SGC de los laboratorios de micología con los requisitos de la norma ISO 9001:2015, para conocer la situación actual de estos laboratorios frente a la aplicación de la citada norma.

Materiales y métodos

La investigación fue de tipo descriptiva, no experimental, con un diseño de campo transversal y de enfoque cualitativo.

Población y muestra

La población correspondió a laboratorios de micología o de microbiología con diagnóstico micológico entre sus servicios, pertenecientes a centros hospitalarios públicos

o privados, distribuidos en el área metropolitana de Caracas.

Se tomó una muestra de tres laboratorios de micología, dos privados especializados y uno público considerado de referencia, mediante muestreo no probabilístico por conveniencia o de tipo intencional (7), tomando en cuenta limitaciones como la facilidad y permiso de acceso a los laboratorios, disponibilidad del personal del laboratorio de micología para participar en la investigación, el grado de confidencialidad de la información requerida para su ejecución y el nivel de servicio de diagnóstico micológico que ofrecen, según los siguientes criterios (8,9):

- a. Laboratorio de diagnóstico micológico a nivel hospitalario: laboratorios especializados, localizados en centros de salud tipo IV, tanto públicos como privados, que generalmente forman parte del laboratorio de microbiología. Deben proveer identificación de hongos levaduriformes y filamentosos mediante cultivo, pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos y pruebas de inmunodiagnóstico.
- b. Laboratorio de diagnóstico micológico de referencia: laboratorio altamente especializado que, además de ofrecer los servicios de un laboratorio de diagnóstico micológico a nivel hospitalario, debe proveer identificación de hongos por técnicas moleculares, pruebas de susceptibilidad y de inmunodiagnóstico según estándares de referencia mundial, poseer una colección de cultivos fúngicos, suministrar asesoría científica en el seguimiento de brotes epidémicos y emergencia de hongos poco frecuentes, así como poseer líneas de investigación básica y aplicada en el área de la micología clínica.

Recolección de información

Las visitas a los laboratorios para la recolección de la información se realizaron durante los meses de diciembre de 2018 y enero de 2019. Los instrumentos de recolección de datos utilizados fueron los siguientes:

1. Encuesta escrita mediante cuestionario: se elaboró un cuestionario para evaluar las cláusulas de la Norma ISO 9001:2015 que debía ser rellenado por el personal profesional designado por el laboratorio sin intervención de los investigadores antes de iniciar la visita. Fue diseñado mediante el método de escalamiento de Likert con respuestas policotómicas

cerradas, para medir la reacción del participante al discriminar o escoger entre las posibles elecciones (10). Para este estudio se escogieron 5 categorías: Si, No, Indiferente, Desconoce y No aplica, donde el personal debía seleccionar con una X el nivel de relevancia según su juicio para responder a la pregunta, de acuerdo al siguiente criterio: 4=Si; 0=No; 3=Indiferente; 2=Desconoce; 1=No aplica.

Para determinar la confiabilidad y estabilidad del cuestionario se calculó el coeficiente alfa de Cronbach, obteniendo un valor de $\alpha=0,95$, considerado como excelente (10,11). Para garantizar su validez se sometió al juicio de dos expertos en el tema, para evaluar el grado en que el instrumento es capaz de medir la variable (10). Los evaluadores eran expertos en el área de SGC, con estudios de cuarto nivel y desempeño en el sector académico. La evaluación favorable de la encuesta por los expertos garantizó la validez de los resultados obtenidos.

2. Observación estructurada con lista de verificación: se tomó como modelo la lista de verificación de Tamayo y Moya (12), utilizando cuatro posibilidades de respuesta (A, B, C y D) para las cláusulas de la Norma ISO 9001:2015. Para la evaluación de los resultados se utilizaron los siguientes criterios de calificación:
 - A. Cumple completamente con el criterio enunciado: 10 puntos. Se establece, se implementa y se mantiene. Corresponde a las fases de Verificar y Actuar para la mejora del sistema.
 - B. Cumple parcialmente con el criterio enunciado: 5 puntos. Se establece, se implementa, no se mantiene. Corresponde a la fase Hacer del sistema.
 - C. Cumple con el mínimo del criterio enunciado: 3 puntos. Se establece, no se implementa, no se mantiene. Corresponde a las fases de Identificación y Planeación del sistema.
 - D. No cumple con el criterio enunciado: 0 puntos. No se establece, no se implementa, no se mantiene.

Estos criterios fueron medidos mediante el uso de porcentajes, para otorgar una calificación global del estado de conformidad con la norma ISO 9001:2015 en cada laboratorio participante: mantener (80–100%), mejorar (50–79%) o implementar (0–49%) los diferentes requisitos necesarios. Esta lista fue respondida con la

participación del personal designado por el laboratorio y se permitió el acceso de los investigadores a la información documentada (12).

Para mantener la confidencialidad de los laboratorios participantes se les designó mediante un número del uno al tres. Se elaboró una base de datos en el programa Excel para Windows 7 y los datos se analizaron de forma descriptiva, calculando frecuencias y porcentajes.

Resultados

Descripción de los laboratorios participantes según el nivel de servicio de diagnóstico micológico que ofrecen

Laboratorio 1: presta servicios de diagnóstico exclusivos en el área de la micología clínica, perteneciente a una institución pública estatal, considerado como el centro de referencia nacional para el diagnóstico micológico. Posee personal altamente calificado, con estudios de cuarto nivel en el área de micología (Especialización y maestría). Para el momento de la visita el laboratorio se encontraba en el proceso de levantamiento de la información y realización de la documentación necesaria para implementar un SGC bajo la norma ISO 9001:2015. La institución cuenta con un sistema de gestión de la documentación, disponible en físico y en digital.

Laboratorio 2: ubicado en un centro de salud privado que presta servicios de diagnóstico microbiológico en las áreas de bacteriología y micología, con un área definida para realizar el diagnóstico micológico. El personal encargado del área es altamente calificado y posee estudios de cuarto nivel en micología (Maestría). Al momento de la visita este laboratorio contaba con un SGC certificado bajo la norma ISO 9001:2015 por Fondonorma sólo para el área de microbiología, recertificado en el mes de septiembre de 2018.

Laboratorio 3: ubicado en un centro de salud privado que presta servicios de diagnóstico microbiológico en las áreas de bacteriología y micología, sin un área definida para realizar el diagnóstico micológico, por lo tanto, el ambiente para realizar ambos diagnósticos es común. El personal encargado del diagnóstico micológico es altamente calificado y posee estudios de cuarto nivel en micología (Especialización). Para el momento de la visita contaba con un SGC con alcance para todo el laboratorio certificado bajo la norma ISO 9001:2015 por Fondonorma, recertificado en el mes de octubre de 2018.

1. Aplicación de la encuesta escrita mediante cuestionario

Con la aplicación de la encuesta al profesional designado por los laboratorios para tal fin, se buscó determinar su conocimiento sobre la norma ISO 9001:2015 y como perciben su conformidad en el laboratorio, antes de iniciar la observación estructurada con la lista de verificación. Dos de los profesionales enviaron la encuesta respondida por correo electrónico (Laboratorios 1 y 2). En el caso del laboratorio 3, el profesional respondió la encuesta en el laboratorio el primer día de la visita al mismo. Los resultados se presentan en la tabla 1.

Para la Cláusula 4 (Contexto de la organización), el profesional del laboratorio 1 tuvo una buena percepción

Tabla 1. Resultados de la encuesta escrita mediante cuestionario de los tres laboratorios participantes en el estudio.

Cláusula	Laboratorios	Porcentaje	Nº de preguntas
Contexto de la organización	1	78,6	7
	2	89,3	
	3	100	
Liderazgo	1	55	10
	2	75	
	3	100	
Planificación	1	0	4
	2	18,8	
	3	100	
Apoyo	1	75	8
	2	93,8	
	3	100	
Operación	1	44,6	14
	2	80,4	
	3	100	
Evaluación del desempeño	1	40	5
	2	80	
	3	100	
Mejora	1	33,3	3
	2	83,3	
	3	100	
Total	1	51,5	51
	2	78	
	3	100	

Fuente: datos de la investigación

de su cumplimiento en el laboratorio, aunque según sus respuestas: no se han establecido los criterios para la gestión de los procesos, teniendo en cuenta las responsabilidades, procedimientos, medidas de control e indicadores de desempeño necesarios para garantizar la efectiva operación y control de los procesos; desconoce si se están tomando en cuenta, en la revisión por la dirección de la organización, los problemas externos e internos que son relevantes para el propósito del laboratorio y si se lleva a cabo un seguimiento periódico de los mismos, ya que no tiene inherencia sobre estos aspectos. El profesional del laboratorio 2 también tuvo una buena percepción del cumplimiento de esta cláusula en su laboratorio, pero respondió de forma indiferente (no parece percibirla como importante) a: los aspectos del cumplimiento en el laboratorio de la determinación de las necesidades y expectativas de las partes interesadas que son relevantes para el SGC; si se están tomando en cuenta los problemas externos e internos que son relevantes para el propósito del laboratorio en la revisión por la dirección de la organización; y si el alcance del SGC tiene en cuenta los riesgos externos e internos, las partes interesadas y sus productos y servicios. Al igual que el profesional del laboratorio 1, no tiene inherencia sobre estos aspectos. El profesional del laboratorio 3 percibió que esta cláusula se cumple totalmente en su laboratorio.

En relación a la Cláusula 5 (Liderazgo), el profesional del laboratorio 1 no percibió que esta cláusula se esté cumpliendo adecuadamente en su laboratorio, ya que contestó: que no se han establecido los objetivos del SGC ni se han comunicado a las partes interesadas; no se han definido los objetivos según las responsabilidades disponibles ni en todos los niveles implicados; el SGC no se encuentra realmente integrado en los procesos; no se han evaluado, determinado y gestionado los riesgos y las oportunidades que pueden afectar la conformidad de los productos y servicios ni la capacidad de mejorar la satisfacción del paciente. Por otra parte, desconoce si la política y los objetivos del SGC están verdaderamente alineados con la dirección estratégica de la organización. El profesional del laboratorio 2 si percibió que se está cumpliendo esta cláusula, sin embargo, advirtió que el SGC no está integrado en los procesos del laboratorio y no se han evaluado, determinado y gestionado los riesgos y las oportunidades que pueden afectar la conformidad de los productos y servicios, ni la capacidad de mejorar la satisfacción del paciente. Además, desconoce si la política y los objetivos del SGC se encuentran alineados

con la dirección estratégica de la organización. El profesional del laboratorio 3 percibió que esta cláusula se cumple en su laboratorio.

Para la Cláusula 6 (Planificación), el profesional del laboratorio 1 no percibió que esta cláusula se cumple en su laboratorio, pues contestó de forma negativa a todas las preguntas realizadas. Por su parte, el profesional del laboratorio 2 tampoco percibió que esta cláusula se cumple adecuadamente en su laboratorio, hecho que llama la atención, ya que se desempeña en un laboratorio que cuenta con la certificación ISO 9001:2015. Según sus respuestas, no se ha establecido un plan de mitigación ni acciones para hacer frente a los riesgos y las oportunidades, así como tampoco se han establecido objetivos de calidad para todas las funciones, niveles y procesos. El profesional del laboratorio 3 percibió que esta cláusula se cumple en su laboratorio.

En relación a la Cláusula 7 (Apoyo), el profesional del laboratorio 1 percibió que esta cláusula se cumple parcialmente en su laboratorio, ya que de acuerdo a sus respuestas, aún no se han determinado ni proporcionado los recursos necesarios para el establecimiento, implementación, mantenimiento y mejora continua del SGC, ni se han determinado las comunicaciones internas y externas pertinentes al SGC. El profesional del laboratorio 2 también tuvo buena percepción del cumplimiento de esta cláusula en su laboratorio, sin embargo, respondió de forma indiferente (no parece percibirlo como importante) a los aspectos del cumplimiento en el laboratorio de cómo se determinan y proporcionan los recursos necesarios para el establecimiento, implementación, mantenimiento y mejora continua del SGC, así como si el laboratorio se asegura de que su personal conoce y está consciente de la política y objetivos de calidad. Probablemente las percepciones de ambos profesionales están relacionadas al hecho de que no tienen influencia en la toma de decisiones sobre la asignación de recursos en el laboratorio. El profesional del laboratorio 3 percibió que esta cláusula se cumple en su laboratorio.

Para la Cláusula 8 (Operación), el profesional del laboratorio 1 tuvo una baja percepción de su cumplimiento, ya que: nota que en su laboratorio la planificación de los cambios en los procesos no se controla ni se adoptan medidas para mitigar los efectos adversos; no existe un proceso para la revisión y comunicación con los pacientes en relación a la información sobre los productos y servicios; no se

dispone de información documentada que defina las características de los servicios y los resultados; no tienen métodos apropiados de identificación y trazabilidad de los servicios prestados; no se gestionan adecuadamente los requisitos de garantía del servicio. Por otra parte, si conoce que en su laboratorio no aplican los procesos para diseñar y desarrollar servicios, teniendo en cuenta los requisitos de la Norma ISO 9001:2015. El profesional del laboratorio 2 tuvo una buena percepción del cumplimiento de esta cláusula, sin embargo, no percibió como importante el control de la planificación de los cambios en los procesos ni el proceso de comunicación con los pacientes en relación con la información sobre los productos y servicios. Además, tampoco percibió como importante que los servicios proporcionados externamente se ajusten a los requisitos especificados ni que se gestionen correctamente los requisitos para las actividades posteriores a la entrega. Probablemente esto esté relacionado con el hecho de que este profesional no tiene inherencia en la toma de decisiones sobre estos aspectos. El profesional del laboratorio 3 percibió que esta cláusula se cumple en su laboratorio.

Con respecto a la Cláusula 9 (Evaluación del desempeño), el profesional del laboratorio 1 no percibió que ésta se cumpla adecuadamente, ya que no se han determinado los métodos de seguimiento, medición y análisis necesarios para evaluar que los resultados obtenidos en los procesos son válidos, y no se ha establecido cuándo controlar, medir, evaluar y analizar los resultados. Por otra parte, según sus respuestas, el laboratorio no cuenta con métodos para medir las percepciones de los pacientes y el grado en que se satisfacen sus necesidades y expectativas. Los profesionales de los laboratorios 2 y 3 percibieron que esta cláusula se cumple en su laboratorio.

Para la Cláusula 10 (Mejora), el profesional del laboratorio 1 tuvo una percepción muy baja de su cumplimiento, ya que: no se han determinado las oportunidades de mejora necesarias para la mejora del SGC; no se han puesto en práctica acciones para satisfacer las necesidades de los pacientes y mejorar su atención; no se ha decidido cómo hacer frente a los requisitos para mejorar la eficacia del SGC. Por su parte, el profesional del laboratorio 2 percibió un cumplimiento adecuado de la cláusula, sin embargo, no le dio importancia a los aspectos nombrados anteriormente para el laboratorio 1. El profesional del laboratorio 3 percibió que esta cláusula se cumple en su laboratorio.

Según los resultados finales obtenidos en la encuesta a nivel global, los profesionales conocen la Norma ISO 9001:2015 y la consideran muy importante para su entorno profesional, pero la percepción acerca de su cumplimiento en los laboratorios donde se desempeñan fue muy diferente. El profesional del laboratorio 3 tiene una percepción del 100% acerca del cumplimiento de la norma en su laboratorio, mientras que los profesionales de los laboratorios 2 y 3 obtuvieron porcentajes de 78% y 51,5%, respectivamente. Esto probablemente tiene explicación en el hecho de que los profesionales de los laboratorios 2 y 3 se desempeñan en laboratorios privados con certificación ISO 9001:2015, lo cual pudiera influir en la toma de decisiones y asignación de recursos para el mantenimiento del SGC. Mientras que el profesional del laboratorio 1, aunque conoce la norma y la considera importante para su profesión, se desempeña en un laboratorio de micología a nivel público, que no posee ningún tipo de certificación, y en el cual no existe independencia en la toma de decisiones ni la asignación de recursos, por lo que su percepción acerca del cumplimiento de la norma es muy baja.

2. Aplicación de la lista de verificación con observación estructurada

Los resultados obtenidos de la aplicación de la lista de verificación permitieron diagnosticar la conformidad del SGC basado en la norma ISO 9001:2015 de los tres laboratorios de micología participantes en este estudio, mediante el registro de la evidencia disponible en los mismos. En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos.

Laboratorio 1: le corresponde realizar la implementación del SGC bajo la norma ISO 9001:2015, ya que obtuvo un porcentaje muy bajo de conformidad con la misma durante la aplicación de la lista de verificación. Particularmente, debe revisar todos los aspectos concernientes a los requisitos del contexto de la organización (Cláusula 4), planificación (Cláusula 6), evaluación del desempeño (Cláusula 9) y mejora (Cláusula 10).

Al evaluar la Cláusula 4, este laboratorio sólo disponía de un mapa de procesos, la matriz DOFA (Debilidades-Oportunidades-Fortalezas-Amenazas) para las cuestiones internas y externas y la matriz de partes interesadas y sus requisitos, procesos a los cuales no se les realizaba seguimiento al momento de realizar

Tabla 2. Conformidad con la norma ISO 9001:2015 de los laboratorios participantes en el estudio

Cláusula de la Norma	Laboratorios participantes					
	Laboratorio 1		Laboratorio 2		Laboratorio 3	
	% obtenido en la evaluación	Acciones por realizar	% obtenido en la evaluación	Acciones por realizar	% obtenido en la evaluación	Acciones por realizar
Contexto de la organización	17	Implementar	100	Mantener	94	Mantener
Liderazgo	50	Mejorar	92	Mantener	92	Mantener
Planificación	0	Implementar	60	Mejorar	100	Mantener
Apoyo	43	Implementar	84	Mantener	81	Mantener
Operación	45	Implementar	81	Mantener	90	Mantener
Evaluación del desempeño	14	Implementar	85	Mantener	94	Mantener
Mejora	16	Implementar	66	Mejorar	100	Mantener
Resultado y calificación global de la gestión de la calidad	26	Bajo	81	Alto	93	Alto

Fuente: datos obtenidos en esta investigación

la evaluación. Por otra parte, tiene identificados los procesos necesarios para el SGC pero no existe evidencia del establecimiento de los criterios para la gestión de los mismos, teniendo en cuenta las responsabilidades, procedimientos, medidas de control e indicadores de desempeño, que permitan su efectiva operación y control; además, no mantiene ni conserva información documentada que permita apoyar la operación de estos procesos. Tampoco disponía de evidencia relacionada con la determinación del alcance del SGC.

El requisito de liderazgo (Cláusula 5) ya se encuentra en la etapa de mejora en el SGC, por lo tanto, el laboratorio debe seguir esforzándose por mejorar para alcanzar la etapa de mantenimiento, enfocándose particularmente en garantizar que se determinen y cumplan los requisitos de los pacientes y determinar y considerar los riesgos y oportunidades que puedan afectar la conformidad de sus productos y servicios, así como la capacidad de aumentar la satisfacción del paciente.

Con relación a la Cláusula 6, el laboratorio no disponía de evidencia que sustentara las acciones para abordar riesgos y oportunidades, los objetivos de la calidad y su planificación para lograrlos, así como la planificación de los cambios.

En los requisitos de apoyo (Cláusula 7) el laboratorio obtuvo un porcentaje cercano a la mejora, sin embargo,

necesita realizar un esfuerzo adicional para lograr esta meta. El laboratorio presentó evidencia parcial de documentación relacionada con los requisitos para las personas, pero no cuenta actualmente con todo el personal necesario para ocuparse de la implementación de un SGC. Dispone de espacios de trabajo definidos, equipos necesarios para los procesos (Hardware, software y equipos para diagnóstico) y servicios de apoyo y mantenimiento del sistema de información (comunicaciones, sistema informático de manejo de información para ingreso y reporte de resultados automatizado y manual), que garantizan la trazabilidad durante el proceso operativo.

El espacio físico del laboratorio es amplio y tiene las áreas de trabajo delimitadas; no hay hacinamiento de personal y equipos. Existen registros de control de temperatura para algunos equipos pero no existe control ambiental. Algunos equipos generan ruido que entorpece las actividades rutinarias. En apariencia, es un ambiente libre de conflictos y dispone de un área definida para el descanso del personal.

El laboratorio mostró evidencia sobre las evaluaciones de desempeño y ascensos, sin embargo, la organización a la cual pertenece no se ha asegurado de que las personas que puedan afectar el rendimiento del SGC mantengan una adecuada formación y experiencia, ya

que no existen planes de formación. La organización a la que pertenece el laboratorio cuenta con un Sistema de Gestión Documental digital, así como un procedimiento de control de la misma. Las comunicaciones en la organización se rigen por las normas de la administración pública, sin embargo, no existe un procedimiento para las comunicaciones internas y externas del SGC. No se ha establecido en el laboratorio la información documentada requerida por la norma ISO 9001:2015 y necesaria para la implementación y funcionamiento eficaz del SGC.

En los requisitos de la Cláusula 8 (Operación) el laboratorio también obtuvo un porcentaje de implementación cercano a la mejora, por lo que también requiere de un esfuerzo adicional para lograr esta meta, particularmente en las salidas de la planificación y control operacional, la retroalimentación de los pacientes relativa a los productos y servicios (incluyendo las quejas), la capacidad del laboratorio de cumplir los requisitos del paciente y los legales y reglamentarios aplicables, la permanencia de los procesos suministrados externamente dentro del control de su SGC, el control de la disponibilidad y el uso de recursos de seguimiento y medición adecuados, el control de la validación y revalidación periódica de la capacidad para alcanzar los resultados planificados, el control de la implementación de acciones para prevenir los errores humanos, todo lo relacionado con las actividades posteriores a la entrega de resultados y el control de las salidas (resultados) no conformes. La cláusula 8.3 correspondiente a diseño y desarrollo de los productos y servicios no fue evaluada porque no aplica a este laboratorio.

La evaluación de la Cláusula 9 arrojó que el laboratorio tenía determinado que necesita seguimiento y medición, pero no disponía de evidencia de los demás aspectos relacionados con la determinación de los métodos de seguimiento, medición, análisis y evaluación para asegurar resultados válidos, cuando se lleva a cabo el seguimiento y la medición, y cuando analizar y evaluar los resultados del seguimiento y medición. Además, tampoco disponía de evidencia sobre la evaluación, desempeño y eficacia del SGC, ni conserva información documentada como evidencia de los resultados. En relación a la satisfacción del paciente, el laboratorio no tiene evidencia acerca del seguimiento de las percepciones de los mismos ni del grado en que se cumplen sus necesidades y expectativas, así como tampoco determina los métodos para obtener, realizar el seguimiento y revisar la información.

Continuando con la evaluación de la cláusula 9, el laboratorio tiene establecidas las auditorías internas, sin embargo no se implementan con regularidad ni se mantienen. El laboratorio tampoco presentó evidencia sobre la revisión por la alta dirección del SGC a intervalos planificados, para asegurar su conveniencia, adecuación, eficacia y alineación continua con la estrategia de la organización; aunque tienen establecidas cuales son las entradas y las salidas sobre este particular, estas no están implementadas ni se mantienen en el tiempo.

Finalmente, la evaluación de la Cláusula 10 (Mejora) arrojó que el laboratorio debe esforzarse en determinar y seleccionar las oportunidades de mejora e implementar las acciones necesarias para cumplir con los requisitos del paciente y mejorar su satisfacción, ya que el porcentaje obtenido fue muy bajo.

Laboratorio 2: este laboratorio tiene que mejorar los requisitos de planificación (Cláusula 6) y mejora (Cláusula 10), que obtuvieron los porcentajes más bajos al aplicar la lista de verificación. Aunque debe seguir manteniendo los demás requisitos de la norma, debe hacer un énfasis especial en mantener los requisitos de operación (Cláusula 8) y evaluación del desempeño (Cláusula 9).

Al evaluar la Cláusula 4, este laboratorio contaba con toda la evidencia necesaria para sustentar su conformidad: Contexto de la organización, partes interesadas, declaración del alcance del SGC, declaración de exclusiones (Cláusulas 8.3 y 8.4.1 b), mapa de procesos del laboratorio y caracterización de sus procesos del laboratorio, así como documentos controlados. Aunque la norma ISO 9001:2015 no requiere la conservación y mantenimiento del Manual de la Calidad, el laboratorio lo tiene en formato digital, pero su última versión revisada es del año 2016.

Para la evaluación de la conformidad de la Cláusula 5 (Liderazgo), el laboratorio mostró toda la evidencia requerida: Documento de Compromiso con la Calidad, matriz de responsabilidades en el SGC, organigrama de la institución, declaración de los requisitos del cliente y partes interesadas, declaración de la Política de la Calidad, una cartelera informativa (no actualizada) y un sistema informático interno (Intranet).

Con relación a la Cláusula 6 (Planificación), el laboratorio mostró evidencia de conformidad con los objetivos de la calidad y la planificación para lograrlos, así como la planificación de los cambios, pero no mostró

evidencia de conformidad con las acciones para abordar riesgos y oportunidades.

En cuanto a la Cláusula 7 (Apoyo), este laboratorio presentó evidencia de conformidad en todos los ítems de la cláusula evaluada, con la excepción de los relacionados al personal e infraestructura, donde la evidencia demostró su establecimiento e implementación con ausencia de mantenimiento.

El laboratorio, para el momento de la evaluación, no contaba con todo el personal necesario para la implementación eficaz del SGC, ya que la situación económica, política y social del país ha motivado su renuncia. El laboratorio de micología posee: espacio definido separado del laboratorio de bacteriología, equipos necesarios para los procesos (*Hardware y software*), servicios de apoyo (transporte, comunicaciones, sistema de manejo de información para resultados de análisis y facturación) y mantenimiento del sistema de información. El espacio físico destinado a los laboratorios de bacteriología y micología es amplio, tiene las áreas de trabajo delimitadas, los ambientes están controlados y no hay hacinamiento de personal y equipos. Posee normas generales de limpieza y ambiente de trabajo, y en apariencia, al igual que el laboratorio 1, es un ambiente libre de conflictos. También dispone de un área definida para el descanso del personal. El laboratorio no contaba con mantenimiento correctivo ni preventivo de equipos y presentó fallas en el suministro de reactivos (equipos en comodato).

El laboratorio mostró evidencia de planificación de la calidad, plan de la calidad, manual de bioseguridad, manual de procedimientos de las áreas, manual de control de calidad de micología, registros de control de calidad de medios de cultivo, colorantes, reactivos (sólo cuando se vencen), cepas para el control de calidad y validación y verificación de ensayos (Manual de identificación de hongos). El sistema informático suministra registro interno de muestras, registro e identificación de muestras automatizado y registro e identificación de tipo de examen solicitado. También cuenta con manual de descripciones de cargo, documento de evaluación de desempeño del personal, documento de capacitación del personal, registro de expedientes y documento de evaluación de la eficacia en la capacitación. Realiza control de información documentada y control de registros, con identificación de cambios y estado de versión vigente. Ha declarado un procedimiento para las comunicaciones internas y externas del SGC dentro del laboratorio, pero sin documento que lo evidencie.

La evaluación de la Cláusula 8 (Operación) arrojó que en cuanto a la planificación y control operacional, en el laboratorio los procesos contratados externamente están excluidos del SGC. No existe un documento de distribución de actividades del micólogo y las fallas en el personal son un riesgo para el SGC. Por otra parte, no existe evidencia de revisión de las consecuencias de los cambios no previstos ni de las acciones para mitigar cualquier efecto adverso. La comunicación con los clientes incluyó información relativa a los productos y servicios, pero aspectos como la retroalimentación de los clientes relativa a los productos y servicios, incluyendo las quejas, y los requisitos específicos para las acciones de contingencia sólo están establecidos, no se han implementado.

El laboratorio mostró evidencia sobre la determinación y revisión de los requisitos para los productos y servicios, pero no conserva información documentada sobre los requisitos nuevos y los cambios para los productos y servicios que prestan, por lo tanto, tampoco existía evidencia de que el personal está consciente de los cambios en esos requisitos.

El laboratorio mostró evidencia de conformidad con los ítems restantes de la norma: 8.4.2 Tipo y alcance del control, 8.4.3 Información para los proveedores externos, 8.5.1 Control de la producción y de la provisión del servicio, 8.5.2 Identificación y trazabilidad, 8.5.3 Propiedad perteneciente a los clientes o proveedores externos, 8.5.4 Preservación, 8.5.5 Actividades posteriores a la entrega, 8.5.6 Control de cambios, 8.6 Liberación de los productos y servicios y 8.7 Control de las salidas no conformes. Sin embargo existen aspectos que sólo se encuentran establecidos y que no han sido implementados ni mantenidos como: informar al cliente o proveedor externo cuando su propiedad se pierda, deteriore o se considere inadecuada para el uso (Imprescindible conservar información documentada sobre lo ocurrido), cumplir los requisitos para las actividades posteriores a la entrega asociadas con los productos y servicios y revisar y controlar los cambios en la producción y/o prestación del servicio, para asegurar la conformidad con los requisitos.

Los ítems de la Cláusula 8, correspondientes al diseño y desarrollo de los productos y servicios (8.3) y 8.4.1 literal b (Los productos y servicios son proporcionados directamente a los clientes por proveedores externos en nombre de la organización), no fueron evaluados ya que se declararon como excluidos del SGC y no aplican al laboratorio.

Al evaluar la Cláusula 9 (Evaluación del desempeño), este laboratorio mostró suficiente evidencia de conformidad, sin embargo debe prestar atención a la implementación y mantenimiento de los siguientes aspectos: análisis y evaluación de los resultados del seguimiento y medición, la evaluación del desempeño y eficacia del SGC, y conservación de la información documentada como evidencia de los resultados. También es importante que preste especial atención a la implementación y mantenimiento del seguimiento de las percepciones de los clientes y del grado en que se cumplen sus necesidades y expectativas, la determinación de los métodos para obtener, realizar el seguimiento y revisar la información, así como analizar y evaluar los datos e información que surgen del seguimiento y la medición, ya que no está declarada la necesidad de analizar esta información mediante el uso de técnicas estadísticas.

En relación a la Cláusula 10 (Mejora), el laboratorio mostró evidencia parcial de conformidad con la norma, ya que es necesario el mantenimiento de aspectos tales como la implementación de las acciones necesarias ante una no conformidad, la revisión de la eficacia de las acciones correctivas, la realización de cambios al SGC si fuera necesario y todo lo relacionado con la mejora continua.

Laboratorio 3: le corresponde seguir manteniendo el SGC, haciendo especial énfasis en atender y mejorar los requisitos de apoyo (Cláusula 7), que son parte fundamental del sistema.

Al evaluar la Cláusula 4 (Contexto de la organización), este laboratorio mostró toda la evidencia necesaria para su conformidad, sin embargo, en el alcance del SGC no se tenían declaradas las exclusiones que no son aplicables al sistema. Con relación a la Cláusula 5 (Liderazgo), este laboratorio igualmente mostró evidencia de conformidad con la norma, pero la política de la calidad no estaba disponible para las partes interesadas en la cartelera informativa. La evaluación de la Cláusula 6 (Planificación) mostró evidencia completa de conformidad con la norma.

Para la Cláusula 7 (Apoyo), este laboratorio mostró evidencia de conformidad con la norma, sin embargo, debe prestar atención a la situación de infraestructura. El laboratorio dispone de espacios de trabajo definidos, cuenta con los equipos necesarios para los procesos (Hardware y software), servicios de apoyo (transporte, comunicaciones), sistema de manejo de información para resultados de análisis, y facturación y mantenimiento

del sistema de información. Sin embargo, el espacio físico destinado al laboratorio de bacteriología y micología es pequeño y no tiene las áreas de trabajo delimitadas; hay hacinamiento de personal y equipos. Aparentemente, es un ambiente donde no se previene el estrés y el agotamiento debido a las condiciones descritas. En cuanto al mantenimiento de los equipos, el laboratorio contaba con mantenimiento correctivo pero no preventivo, debido a falla presupuestaria.

Con relación a la Cláusula 8 (Operación), si bien el laboratorio mostró conformidad con la norma, hay aspectos a los que debe prestar atención, ya que necesitan mantenimiento, como el control de los procesos necesarios para cumplir los requisitos para la provisión de servicios, control de los procesos contratados externamente y la revisión de los cambios no previstos. Otros aspectos que necesitan mantenimiento son:

- Asegurar que los procesos, productos y servicios suministrados externamente son conformes a los requisitos.
- Comunicar el control y seguimiento del desempeño del proveedor externo aplicado por la organización.
- Controlar la implementación de actividades de seguimiento y medición en las etapas apropiadas.
- Controlar la implementación de acciones para prevenir los errores humanos.
- Controlar la implementación de actividades de liberación, entrega y posteriores a la entrega.
- Informar al cliente o proveedor externo cuando su propiedad se pierda, deteriore o se considere inadecuada para el uso, además de conservar la información documentada sobre lo ocurrido.

La evaluación de la Cláusula 9 (Evaluación del desempeño) mostró evidencia de conformidad con la norma, sin embargo, hay aspectos que, a pesar de que se encuentran establecidos en el laboratorio, carecen de implementación y seguimiento, como el análisis y evaluación de los resultados del seguimiento y medición, y de los datos e información que surgen de esos procesos. La evaluación de la Cláusula 10 (Mejora) mostró evidencia total de conformidad con la norma.

Finalmente, se realizó una comparación de los porcentajes obtenidos en las encuestas por laboratorio participante y las listas de verificación. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Comparación entre los resultados obtenidos en las encuestas y las listas de verificación por laboratorio participante

Cláusula de la Norma	Laboratorio 1 (%)		Laboratorio 2 (%)		Laboratorio 3 (%)	
	E	LV	E	LV	E	LV
Contexto de la organización	78,6	17	89,3	100	100	94
Liderazgo	55	50	75	92	100	92
Planificación	0	0	18,8	60	100	100
Apoyo	75	43	93,8	84	100	81
Operación	44,6	45	80,4	81	100	90
Evaluación del desempeño	40	14	80	85	100	94
Mejora	33,3	16	83,3	66	100	100
Total de la evaluación	51,5	26	78	81	100	93

E: encuesta. LV: lista de verificación. Fuente: Datos de esta investigación.

Los porcentajes de percepción de la conformidad de la norma ISO 9001:2015, obtenidos en las encuestas de los Laboratorios 2 y 3, son en su mayoría parecidos a los obtenidos en las listas de verificación, lo que indica que existe una buena correlación entre la percepción de la conformidad de la norma por el profesional y la conformidad de la misma en el laboratorio donde se desempeñan. Llama la atención en el Laboratorio 2 que, en los casos del contexto de la organización y liderazgo, el resultado de la encuesta o la percepción de la conformidad con la norma es menor que el obtenido en la verificación de cumplimiento de los requisitos.

Sin embargo, para el Laboratorio 1, los resultados obtenidos al comparar los porcentajes de percepción de la norma obtenidos en la encuesta, con los obtenidos en la lista de verificación, fueron muy diferentes entre sí, con contadas excepciones, en las cláusulas Liderazgo, Planificación y Operación. La razón de esta diferencia probablemente radique en el alto nivel de conocimiento de la norma ISO 9001:2015 por parte del profesional de ese laboratorio, ya que el establecimiento de los requisitos está relacionado con su percepción de la conformidad. Pero, la lista de verificación revela que, aunque se hayan establecido los requisitos de la norma, estos no han podido ser implementados, mejorados y mantenidos totalmente en el laboratorio.

Discusión

Son escasas las publicaciones sobre SGC para laboratorios clínicos y particularmente de microbiología, basadas en la norma ISO 9001:2005. Desafortunadamente, durante la revisión de la literatura no se hallaron

trabajos de investigación con propuestas similares a las planteadas en este estudio y, por otra parte, la mayoría de las publicaciones sobre SGC, tanto para laboratorios clínicos como de microbiología, están basadas en la norma ISO 15189:2012. Por lo tanto, no fue posible realizar comparaciones entre los resultados obtenidos en este estudio con los de otros investigadores. Sin embargo, se expondrán a continuación los resultados obtenidos de dos publicaciones, para contextualizar y reforzar los obtenidos en este trabajo.

Riquelme, Lorente y Crespo (13) describieron las actividades necesarias para la implementación de un SGC en un laboratorio de microbiología ubicado en la región de Albacete, España, basado en la Norma ISO 9001:2008. El laboratorio logró la implementación exitosa del SGC, ya que definieron el alcance, redactaron la política de calidad, diseñaron el mapa de procesos del laboratorio, establecieron indicadores y elaboraron un Manual de la Calidad, entre las actividades más destacadas realizadas durante el proceso. En este trabajo se describió, de forma sucinta, cuales son las fases que se deben llevar a cabo para implementar un SGC en un laboratorio de microbiología. El trabajo conjunto, entre el equipo del laboratorio y los asesores externos, logró finalmente su certificación. Por otra parte, la implementación del SGC mejoró sustancialmente la prestación de servicios del laboratorio, así como su funcionamiento, coordinación y productividad, logrando la satisfacción de todas las partes interesadas: el hospital, los pacientes, los médicos y el personal del laboratorio.

El estudio de Carrero-Gómez y Vázquez (14) tuvo como objetivo general proponer un modelo de SGC, basado en la norma internacional ISO 15189:2012

para los laboratorios clínicos privados de Venezuela. Para ello buscaron información acerca de la cantidad de laboratorios clínicos privados que estuvieran certificados bajo la norma ISO 9001:2008, determinaron el nivel de madurez de la gestión de la calidad de los laboratorios certificados según la norma ISO 9004:2009, compararon los niveles de madurez de gestión entre los laboratorios clínicos certificados y no certificados, y diseñaron un modelo de SGC basado en la norma ISO 15189:2012. Los resultados, basados en el estudio de cuatro laboratorios, aportaron información sobre como un SGC ayuda en la mejora continua y sistemática de los laboratorios clínicos, sobre todo para aquellos enfocados en obtener una certificación o acreditación. El impacto del SGC se vio reflejado en el aumento de la satisfacción de las expectativas de los clientes y las partes interesadas.

Los resultados de este trabajo y los obtenidos por las publicaciones mencionadas anteriormente avalan que la adopción de la norma ISO 9001:2015 puede convertirse en el punto de partida para que los laboratorios clínicos, y específicamente aquellos que se dedican al diagnóstico microbiológico (independientemente del área, ya sea bacteriología, micología, virología o parasitología), puedan implementar un SGC que permita establecer una metodología para la documentación de los procesos, así como mecanismos de control y seguimiento de los mismos, mediante su estandarización y reducción de la variabilidad, sólo por nombrar algunos de los elementos indispensables en el SGC. Es importante destacar que la satisfacción de los pacientes y las partes interesadas juegan un papel crucial en la implantación del SGC, ya que constituyen el objetivo final del mismo.

Las normas ISO 9001:2015 (1) y 15189:2012 (15) poseen similitudes en cuanto a los requisitos del SGC, ya que están elaboradas bajo una estructura de alto nivel que permite su alineación con otras normas de sistemas de gestión. Se diferencian en que la norma ISO 15189:2012 postula además requisitos técnicos y de competencia (15). Si bien la norma ISO 9001:2015 no establece estos requisitos, si exige que el nivel sea suficiente para que los servicios que presta el laboratorio cumplan y satisfagan plenamente los requisitos requeridos por sus usuarios y clientes (1). Su cumplimiento y la comprobación de su implementación son reconocidos a nivel internacional, mediante el otorgamiento de una Certificación ISO, realizada por una entidad oficial certificadora de la calidad a nivel nacional.

La Federación de Colegios de Bioanalistas de Venezuela (FECOBIOVE) se ha propuesto como prioridad que los laboratorios clínicos asuman el reto de implantar

un SGC, con el objetivo de prestar un mejor servicio y alcanzar la satisfacción de sus usuarios. Para lograrlo, ha diseñado estrategias y actividades para tal fin, ya que considera que la realización de análisis clínicos es crítica para la prevención, diagnóstico y terapéutica de las enfermedades (16).

En el año 2007, la comisión de calidad y acreditación de la FECOBIOVE, tomando como referencia la norma COVENIN ISO 15189:2007, definió unos requisitos de calidad a cumplir en los laboratorios clínicos de Venezuela y elaboró un documento denominado Requisitos Mínimos de la Calidad para Laboratorios Clínicos de la FECOBIOVE. El alcance de los requisitos solo abarca las áreas de gestión y técnicas de Hematología (hematología completa y Coagulación) y Bioquímica básica (pruebas del perfil general), contemplando la fase preanalítica y analítica (16).

Es importante destacar que aún no están contemplados en el alcance de la FECOBIOVE los laboratorios de microbiología clínica. Los resultados de este trabajo aportan información sobre la situación actual de tres laboratorios de micología clínica del área metropolitana de Caracas, con respecto a la conformidad del SGC basado en la norma ISO 9001:2015, que pueden ser útiles para que un futuro los requisitos de estos laboratorios puedan ser incluidos en el alcance de la implementación de los requisitos mínimos de la calidad de la FECOBIOVE, para ser reconocidos a posteriori en su plan de certificación.

Conclusiones

El diagnóstico de la conformidad del SGC con los requisitos de la norma ISO 9001:2015 permitió conocer la situación actual de los tres laboratorios de micología clínica que participaron en el estudio, donde sólo los laboratorios 2 (con 81%) y 3 (con 93%), ambos ubicados en instituciones hospitalarias privadas, presentaron conformidad con la mencionada norma. El laboratorio 1, ubicado en una institución pública, se encontraba en el proceso de implementar su SGC.

El cuestionario permitió medir que el nivel de conocimiento sobre la norma ISO 9001:2015, del personal profesional designado por el laboratorio, es muy bueno. La lista de verificación permitió revisar los procesos del laboratorio y recoger evidencia mediante la información documentada. La comparación, entre los resultados obtenidos entre ambos instrumentos, evidenció que existe una buena correlación entre la percepción de la conformidad de la norma por

el profesional y la conformidad de la misma en el laboratorio donde se desempeña.

La norma ISO 9001:2015 puede ser adoptada por los laboratorios de micología clínica como punto de partida para desarrollar su SGC particular, adaptado a sus necesidades funcionales y operativas.

Agradecimientos

Al personal de los laboratorios de microbiología y micología clínica de los centros hospitalarios que participaron en este estudio. A la profesora Celsy Hernández de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela y a los profesores Rafael Muñiz†, Emmanuel López, Luis Ramírez y Pedro Lardieri del postgrado de Sistemas de la Calidad de la Universidad Católica Andrés Bello, por la revisión crítica de este trabajo.

Referencias

1. International Organization for Standardization. Quality Management Systems – Requirements. ISO 9001:2015. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2015.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Sistema de gestión de la calidad en el laboratorio (LQMS): Manual. Ginebra, Suiza: Ediciones de la Organización Mundial de la Salud; 2016.
3. Westgard J. Sistemas de gestión de la calidad para el laboratorio clínico. Madison, WI: QC Westgard, Inc.; 2014.
4. Páramo, J. Capítulo 13. Aplicación de la norma ISO 9001 en los sistemas de gestión de la calidad en organizaciones prestadoras de servicios de salud. En: Malagón-Londoño G, Galán R y Pontón G. (Ed.). Garantía de Calidad en Salud. 2da. Edición. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 623-641.
5. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, *et al.* guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis 2018; 67(6):e1-e94. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy381>
6. Murray P, Witebsky F. The clinician and the microbiology laboratory. In: Mandell D, Bennett J, & Dolin R. (Ed.) Mandell Infectious Diseases. 7th edition. United States: Elsevier; 2010. p.233-276.
7. Arias F. Metodología de la investigación. México: Editorial Trillas; 2014.
8. Arendrup M, Posteraro B, Sanguinetti M, Guinea J. The state-of-the-art mycology laboratory: visions of the future. Curr Fung Infect Rep 2015; 9:37-51. <https://doi.org/10.1007/s12281-014-0212-z>
9. Kidd S, Halliday C, Ellis D. The role of clinical mycology reference laboratories. Microbiol Australia 2015; 36(2):64-66. <https://doi.org/10.1071/MA15022>
10. Hernández R, Fernández C, Baptista M. Metodología de la investigación. Sexta edición. México: McGraw Hill / Interamericana Editores S. A. de C. V.; 2014.
11. González JA, Pazmiño M. Cálculo e interpretación del Alfa de Cronbach para el caso de validación de la consistencia interna de un cuestionario, con dos posibles escalas tipo Likert. Revista Publicando 2015; 2(1):62-77. [Citado 15 septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.ssoar.info/ssoar/handle/document/42382>
12. Tamayo C, Moya, AM. Diseño de una metodología para realizar la transición del sistema de gestión de calidad con la NTC ISO 9001:2015 y propuesta de integración con el sistema de gestión de seguridad y salud ocupacional NTC OHSAS 18001:2007 para la empresa servicio aéreo medicalizado y fundamental S.A.S. Medicalfly S.A.S. [Trabajo especial de grado]. Colombia: Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito; 2017. [Citado 3 octubre 2020]. Disponible en: <https://repositorio.escuelaing.edu.co/handle/001/539>
13. Riquelme E, Lorente S, Crespo M. Implantación de un sistema de gestión de calidad según modelo ISO en un laboratorio de Microbiología. Enferm Infecc Microbiol Clín 2011; 29(1):70-76. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.04.014>
14. Carrero-Gómez L, Vázquez D. Sistema de gestión de la calidad para laboratorios clínicos privados de Venezuela bajo la norma internacional ISO 15189:2012. Rev Tekhné 2017;20(1):024-034. [Citado 5 noviembre 2020]. Disponible en: <http://revistasenlinea.saber.ucab.edu.ve/temas/index.php/tekhne/article/viewFile/3391/2924>

15. International Organization for Standardization. Medical laboratories – Requirements for quality and competence. ISO 15189:2012. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2012.
16. Federación de Colegios de Bioanalistas de Venezuela (FECOBIOVE). Plan de Certificación FECOBIOVE. 2010. Disponible en: <https://www.fecobiove.org/certificacion/>

PREVALENCIA DE ENTEROBIASIS EN CENTROS EDUCATIVOS DE LOS VALLES DEL TUY (ESTADO MIRANDA, VENEZUELA)

Anaibeth Nessi Paduani¹ , Carmen Guzmán de Rondón² , Mónica Galindo Pérez³ ,
Jesús Barrero⁴ , Adriana Cordero⁵ , María Virginia Pérez de Galindo⁶ .

¹Profesor Titular de la Cátedra de Parasitología. Jefa del Departamento de Microbiología de la Escuela de Bioanálisis de la UCV. Email: anaibethnessi@gmail.com ²Profesor Titular de la Cátedra de Parasitología de la Escuela de Bioanálisis de la UCV. Coordinadora del Laboratorio de Amibiasis. ³Profesor Agregado de la Cátedra de Parasitología. Jefe de la Cátedra de Parasitología de la Escuela de Bioanálisis de la UCV. ⁴Bioanálisis – UCV. ⁵Licenciada Bioanálisis – UCV. ⁶Profesor Titular de la Cátedra de Parasitología de la Escuela de Bioanálisis de la UCV. Coordinadora Administrativa de la Facultad de Medicina. Recibido para publicación 30 mayo 2021 Aceptado 20 junio 2021.

RESUMEN:

La enterobiasis, helmintiasis causada por *Enterobius vermicularis*, (*E. vermicularis*) es una de las enfermedades transmisibles de mayor prevalencia en la población infantil, difícil de controlar y diagnosticar, debido a la diversidad de factores de riesgo y la no implementación de técnicas adecuadas para su detección. El objetivo fue estimar la prevalencia de enterobiasis en niños de edad preescolar de dos instituciones educativas privada (A) y oficial (B) de Santa Lucía del Tuy Edo Miranda Venezuela, durante el periodo escolar 2016- 2017 y su relación con algunos factores epidemiológicos. La detección de los huevos del *E. vermicularis* se realizó mediante la técnica de la cinta adhesiva conocida como la técnica de Graham y la información de factores epidemiológicos se obtuvo mediante un cuestionario aplicado a los padres. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia; los datos se analizaron mediante porcentajes de frecuencias relativas y la prueba de Chi cuadrado (X^2) con un intervalo de confianza de 95% ($p < 0,05$). En los 63 participantes del estudio, distribuidos por grupo escolar A y B, correspondieron 29 al grupo escolar A y 34 al B, se encontró 36,5% (23/63) de positividad para *E. vermicularis*, La Institución A presentó el 20,63% (13/63) y la Institución B el 15,87% (10/63). Los dos grupos escolares fueron homogéneos en relación a las variables evaluadas, sin embargo, la aplicación de *Odds ratio*, permitió demostrar que existe un riesgo de 1,95 veces más de contraer enterobiasis en la Institución A.

Palabras claves: *Enterobius vermicularis*, técnica de Graham. preescolares, Venezuela.

PREVALENCE OF ENTEROBIASIS IN EDUCATIONAL CENTERS OF THE VALLES DEL TUY (MIRANDA STATE, VENEZUELA)

SUMMARY

Enterobiasis, helminthiasis caused by *Enterobius vermicularis*, (*E. vermicularis*) is one of the most prevalent communicable diseases in children, difficult to control and diagnose, due to the diversity of risk factors and the lack of implementation of adequate techniques for its detection. The objective was to estimate the prevalence of enterobiasis in preschool children of two private (A) and official (B) educational institutions of Santa Lucia del Tuy Edo Miranda Venezuela, during the school period 2016- 2017 and its relationship with some epidemiological factors. The detection of *E. vermicularis* eggs was performed using the adhesive tape technique known as Graham's technique and the information of epidemiological factors was obtained by means of a questionnaire applied to parents. A non-probabilistic convenience sampling was performed; data were analyzed using percentages of relative frequencies and the Chi-square test (X^2) with a 95% confidence interval ($p < 0.05$). In the 63 participants of the study, distributed by school group A and B, 29 corresponded to school group A and 34 to B, 36.5% (23/63) of positivity for *E. vermicularis* was found, Institution A presented 20.63% (13/63) and Institution B 15.87% (10/63). The two school groups were homogeneous in relation to the variables evaluated; however, the application of the Odds ratio showed that there is a 1.95 times higher risk of contracting enterobiasis in Institution A.

Keywords: Errors, report, urinalysis, clinical laboratories.

Introducción

Enterobiasis es la infección causada por el nemátodo *Enterobius vermicularis* (*E. vermicularis*), u oxiurus, el cual tiene un ciclo biológico de tipo monoxeno y

no requiere de incubación en el medio ambiente para completar el mismo (1,2). Estos hechos biológicos tan particulares, sustentan la diversidad de mecanismos de transmisión que facilitan la continuidad en el tiempo

Solicitar copia a: Anaibeth Nessi Paduani (anaibethnessi@gmail.com)

del parasitismo en el individuo y su diseminación hacia otros hospedadores potencialmente susceptibles, siendo el ser humano el único hospedador conocido, hasta ahora, hace que sea una parasitosis de elevada prevalencia mundial, representa una de las helmintiasis humanas más comunes alrededor del mundo, estimándose en 200 millones, el número de personas infectadas de todos los niveles socioeconómicos; de países desarrollados y en desarrollo (1-5). La población infantil es la más afectada ya que con cierta frecuencia son los que se infectan y reinfectan (6), un hecho frecuente e importante, es que cuando se detecta la infección en un niño, los integrantes de cualquier edad del conjunto familiar podrían estar parasitados, y el factor principal que facilita el mantenimiento y diseminación de esta enterohelmintiosis es el hacinamiento familiar y escolar, aunado a la inadecuada higiene personal (1,7,8). La enterobiasis se caracteriza por ser una parasitosis de baja morbilidad, algunos pacientes presentan prurito anal y nasal, síntoma que promueve el rascado, facilitando la transmisión directa ano-mano-boca, mecanismo muy eficiente para la supervivencia de los parásitos y eventualmente pueden generarse complicaciones asociadas a la migración de adultos o larvas, pueden encontrarse en sitios ectópicos, como en la cavidad peritoneal, ovarios apéndice y han sido reportados como posibles causantes de enuresis nocturna (1,9,10) y algunas afecciones psicológicas como retardo escolar (1,11). *Enterobius vermicularis* es el helminto de presentación más frecuente en el mundo, fundamentalmente en la población infantil, con cifras de prevalencia global de alrededor de 20% y 50% o más en grupos de niños con carencias socioculturales y ambientales (11-13). En Venezuela, existe un subregistro de casos debido entre otras razones a que no se aplica el método de diagnóstico adecuado en la mayoría de los estudios de parasitosis intestinales, no obstante los porcentajes de infección, incluyendo preescolares y escolares, reportados en el país varían de acuerdo a las regiones encontrándose una prevalencia que va entre el 4,8 y 45 % (14-16), por lo que este estudio tuvo como finalidad estimar la prevalencia de esta enterohelmintiosis en Instituciones educativas de los Valles del Tuy del Edo Miranda, Venezuela, a fin de hacer un aporte al conocimiento y la epidemiología de dicha parasitosis en esta región del país.

Métodos

Se realizó un estudio, descriptivo, correlacional y

transversal para estimar la prevalencia de enterobiasis en dos instituciones educativas de Santa Lucía del Tuy, Estado Miranda., durante el período escolar 2016-2017. Se evaluaron 63 niños, entre el rango de edades de 3 a 6 años del nivel preescolar, las muestras fueron obtenidas de forma no probabilística.

Área de estudio

El Municipio Paz Castillo es uno de los 21 municipios que integran el Estado Miranda, Venezuela. Posee una superficie de 408 km² y según el INE su población para 2016 es de 112.357 habitantes. Su capital es la ciudad de Santa Lucía que es considerada ciudad dormitorio por su cercanía a Caracas. Ha sufrido un crecimiento demográfico desmesurado en los últimos años, y se estima que entre 1990 y 2007 la población ha aumentado de 47.500 habitantes. Este problema ha producido un aumento en la tasa de pobreza (alrededor del 60%), que ya era evidente en el municipio, donde se encuentran algunas de las barriadas más extensas que rodean a la ciudad capital. Se encuentra ubicado en la región norte de los Valles del Tuy, Entre las coordenadas los límites geográficos sitúan a Santa Lucía en las coordenadas 66° 39' 30" y los 10° 07' 52" de latitud n, su temperatura ambiental: clima tropical seco, tiene una temperatura promedio de 26° c, que puede llegar a 30° y está situada a una altura 180 metros sobre el nivel del mar.

Consideraciones bioéticas

Previo a la recolección de muestras, se realizó una reunión con los miembros de cada comunidad educativa, con el objeto de impartir una charla educativa respecto a las parasitosis Intestinales y se informó a cada padre de familia el objetivo del estudio, se les entregó el consentimiento informado para que lo firmaran y autorizaran la participación de su hijo en el estudio. Se usó una ficha de recolección de datos por participante, donde se recopilaron datos clínicos, datos sociodemográficos. Se realizaron los exámenes pertinentes al diagnóstico de enterobiasis, a todos los niños con edades comprendidas entre 3 y 6 años, que asisten a ambos colegios de la comunidad. Para la toma y procesamiento de la muestra, se entregó un kit con láminas portaobjetos para el test de Graham (con cinta adhesiva incluida y baja lenguas para la toma correcta de la muestra, así como un sobre para su resguardo e identificación), explicándoles la manera adecuada de recolectar la muestra. Se les entregó resultados del estudio parasitológico y se expusieron recomendaciones personalizadas a los representantes de los individuos que presentaron resultados positivos en las pruebas.

Comunidades educativas unidades objeto de estudio

Institución A (Privada): Unidad Educativa Privada “Padre Mariyian Marianic”, de la cual participaron en el estudio 29 niños entre 3-6 años de edad.

Características ambientales de la Institución A: Ocupa 130m², es una estructura de tres pisos, el área de preescolar se encuentra en la planta baja, al igual que la cocina y la piscina y dos baños. El colegio cuenta con suministro de agua directa a través de un tanque y el mantenimiento de la piscina se realiza con la adición de una pastilla de cloro y el agua se cambia semanalmente. Se realizan actividades recreativas dentro del plantel (Natación) y fuera del mismo (Parque ubicado frente a la institución)

Institución B (Oficial): Centro de Educación Inicial Preescolar “Brisas de Macuto” de la cual participaron 34 niños entre 3-6 años de edad.

Características ambientales de la Institución B: Ocupa aproximadamente 1288m², dicha estructura consta de un solo nivel correspondiente a la planta baja, donde se ubica la dirección, tres aulas, tres baños, una cocina y un patio de aproximadamente 600 m², con áreas verdes destinadas a la recreación de los infantes. El colegio cuenta con suministro de agua directa.

Población estudiada: Participaron voluntariamente, previo consentimiento informado del representante legal, 63 niños entre 3 y 6 años de edad.

Diagnóstico parasitológico: La detección de *E. vermicularis* se realizó según el método de la cinta adhesiva transparente descrito por Graham (17-18). Se suministró las instrucciones sobre la toma de la muestra a los representantes: La toma de la muestra debe realizarse en las primeras horas de la mañana, sin previo aseo personal antes de aplicar el procedimiento y luego proceder a aplicar la paleta con la cinta adhesiva en la región anal y sus alrededores haciendo presión ligera sobre la región perianal para obtener tanto los nemátodos adultos como sus huevos. Este procedimiento sería una sola vez por infante.

Evaluación socio-económica: Se recopiló información de las condiciones económicas ambientales y epidemiológicas de las comunidades a través de un instrumento de recolección de datos.

Análisis y procesamiento de los datos:

Se empleó análisis univariado para determinar frecuencias, porcentajes de frecuencias relativas, y

para el análisis bivariado se empleó la prueba de Chi-cuadrado y *Odds Ratio* con un intervalo de confianza de 95% ($p < 0,05$), para asociar el grado de parasitismo con cada variable obtenida en la población estudiada.

Resultados

Los 63 participantes del estudio, se distribuyeron por Institución: 29 correspondiente a la Institución A y 34 a la Institución B.

La aplicación de la cinta adhesiva en la región perianal de los 63 niños evaluados, permitió estimar una prevalencia de enterobiasis del 36,50 % (23/ 63) (Figura 1).

Al relacionar las variables evaluadas con los resultados parasitológicos obtenidos, se observó que de los 23 niños parasitados, 52,17 % (12/23) fueron hembras y 47,83 % (11/23) varones y se determinó que no existen diferencias significativas entre el sexo de los niños y la infección por *E. vermicularis* ($p > 0,05$) (Tabla 1).

Al evaluar cada grupo escolar por separado se obtuvo que en la Institución A, el 53,85 % (7/13) niños parasitados fueron hembras y 46,15 % (6/13) varones. En la Institución B se obtuvo frecuencias iguales de ambos sexos (50 % hembras y 50 % varones). No hubo diferencias significativas en cada uno de los grupos escolares estudiados ($p > 0,05$) (Tabla 2).

El 60,87 % (14/23) de los niños parasitados tenían 3-4 años de edad y el 39,13 % (9/23) entre 5 y 6 años de edad. No hubo diferencia significativa en relación a las edades. En la institución A, de los niños parasitados, el 53,85 % tenían entre 3 a 4 años de edad y el 46,15 % entre 5-6 años de edad. En la Institución B el 70 % (7/10)



Figura 1: Prevalencia de Enterobiasis en 63 niños de edad preescolar de dos Instituciones Educativas de Santa Lucía, Estado Miranda, de los Valles del Tuy

Tabla 1: Asociación entre variables y presencia de *E. vermicularis* en dos Instituciones Educativas de Santa Lucía, Estado Miranda, de los Valles del Tuy

Variable		Total	%	*Ev(+)	%	**Ev(-)	%	P
Sexo	F	39	61,9	12	52,17	27	67,5	0,2278
	M	24	38,1	11	47,83	13	32,5	
	Total			23		40		
Edad	3-4	39	61,9	14	60,87	25	62,5	0,8979
	5-6	24	38,1	9	39,13	15	37,5	
	Total			23		40		
LMAC+	Si	38	60,31	16	69,56	22	55	0,2553
	No	25	39,68	7	30,44	18	45	
	Total			23		40		
RA++	Si	31	49,20	10	43,48	21	52,5	0,4904
	No	32	50,80	13	56,52	19	47,5	
	Total			23		40		

+ LAMC: lavado de Manos antes de comer.++ RA: Rascado anal **E. vermicularis* positivo ** *E. vermicularis* negativo

de los niños parasitados tenían entre 3 a 4 años de edad y el 30% (3/10) entre 5 a 6 años de edad. No se encontró diferencia significativa entre los grupos escolares en relación a las edades. ($p>0,05$) (Tabla 1 y 2).

Con respecto al hábito de lavarse las manos antes de comer (LMAC), en ambas instituciones se obtuvo que

el 69,56% (16/23) de los parasitados, se lavaban las manos antes de comer. No hubo diferencias significativa ($P>0,05$). En la Institución A, se observó que el 53,85% (7/13), se lavaba las manos antes de comer y 46,15% (6/13), no lo hacía. En la Institución B se encontró que el 90% (9/10) de los parasitados tenían el hábito de LMAC.

Tabla 2: Prevalencia de *E. vermicularis*, según género, edad y factores de riesgo en dos instituciones educativas de Santa Lucía, Estado Miranda, Venezuela

Variable		Institución A							Institución B						
		P	%	NP	%	T	%	p-Valor	P	%	NP	%	T	%	p-Valor
Género	Femenino	7	53,85	9	56,25	16	55,17	0,897	5	50,0	18	75,0	23	67,64	0,1557
	Masculino	6	46,15	7	43,75	13	44,83		5	50,0	6	25,0	11	32,35	
	Total	13		16		29			10		24		34		
Edad	3-4	7	53,85	12	75,0	19	65,51	0,2333	7	70,0	13	54,17	20	58,81	0,3927
	5-6	6	46,15	4	25,0	10	34,47		3	30,0	11	45,83	14	41,17	
	Total	13		16		29			10		24		34		
LMAC	Si	7	53,85	8	50,0	15	51,72	0,8367	9	90,0	14	58,33	23	67,65	0,4451
	No	6	46,15	8	50,0	14	48,28		1	10,0	10	41,67	11	32,35	
	Total	13		16		29			10		24		34		
RA	Si	7	53,85	12	75,0	19	65,52	0,2333	3	30,0	9	37,5	12	35,29	0,6767
	No	6	46,15	4	25,0	10	34,48		7	70,0	15	62,5	22	64,70	
	Total	13		16		29			10		24		34		

LMADC*= Lavado de manos antes de comer, RA*= Rascado anal

Sin embargo, no se encontró diferencia significativa. ($P>0,05$) (Tabla 1 y 2). En relación con el rascado de la región anal (RA), en ambas instituciones se obtuvo que el 43,48% (10/23) de los positivos, manifestó la conducta. No obstante, no hubo diferencia significativa. Esta conducta fue observada en el 53,85%, de los positivos de la Institución A, y en el 30% de los positivos de la Institución B, no encontrándose diferencia significativa ($p>0,05$) (Tabla 1 y 2).

Con respecto a la frecuencia de otras manifestaciones clínicas, observadas en la totalidad de los niños parasitados, se observó el prurito anal como manifestación clínica más frecuente con un 43,48% (10/23), seguido de pérdida de peso 30,43% (7/23), gases 26,1%(6/23), pérdida del apetito 21,73(5/23) y diarrea 7,39% (4/23) (Figura 2)

En relación a las condiciones de habitación de los niños parasitados, el 65,22% (15/23) tiene de 3-4 habitaciones y en promedio habitan en ellas 6,5 personas, teniendo un aproximado, de 2 personas por habitación, en la mayoría de los casos. En cuanto al lugar de alimentación de los niños parasitados el 91,3% (21/23) come en su hogar y el 13,7 % (3/23) lo hace tanto en el hogar como en el comedor de la escuela y tan solo el 26% (6/23) consume agua de chorro (Tabla 3).

Al evaluar cada institución por separado y luego entre ambas, no se encontró diferencias significativas en los parámetros evaluados, lo cual implica que se trata de poblaciones homogéneas ($p>0,05$), respecto a las variables evaluadas en este estudio, en las cuales se observa el predominio de la parasitosis en una de ellas (Institución A), por lo cual se recurrió al análisis con *Odds ratio* que permite evaluar, grupos similares y se observó que a pesar de ser poblaciones homogéneas, existe un riesgo de 1,95 veces de presentar Enterobiasis al estudiar en la institución A (Privada), que al estudiar en la Institución B (Oficial) (Tabla 4).

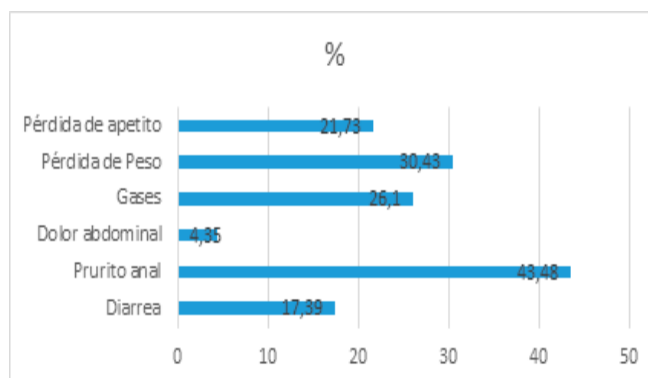


Figura 2. Manifestaciones clínicas en 23 escolares parasitados con *E. vermicularis* en dos instituciones educativas de Santa Lucía, Estado Miranda, Venezuela

Tabla 3: Condiciones de vida de los niños con enterobiasis de dos instituciones educativas de Santa Lucía, Estado Miranda, Venezuela

Variable		N	%
N° de habitantes	2-3	5	21,74
	4-5	8	34,78
	6-7	4	17,39
	8-9	4	17,39
N° de habitaciones	1-2	8	34,78
	3-4	15	65,22
Lugar de alimentación	Comedor	-	0,0
	Casa	21	91,3
	*Co - Ca	3	13,04
Agua de consumo	Chorro	6	26,09
	Filtrada	9	39,13
	Hervida	6	26,09
	Mineral	3	13,04

*Co: comedor escolar - Ca: casa

Tabla 4: Prevalencia de Enterobiasis en niños de edad preescolar de dos instituciones (Institución A: Privada & Institución B: Oficial) educativas de Santa Lucía del Tuy,

Variables	Ev (+)	%	Ev (-)	%	Total	%	p	X ²	Odds ratio
Institución A	13	20,63	16	25,39	29	46,02	0,2053	1,6046	1,95
Institución B	10	15,87	24	38,09	34	53,98			
Total	23	36,50	40	63,49	63	100			

Discusión

En Venezuela, son escasos los estudios sobre la prevalencia de enterobiasis, probablemente porque se han empleado técnicas distintas a la cinta adhesiva de Graham, lo cual dificulta el diagnóstico de esta parasitosis. Esto tal vez se deba a que la enterobiasis, se le relaciona con una infección de baja morbilidad y por lo tanto con poco impacto en la salud pública, aunque muy conocida entre la población por sus sintomatología característica “prurito anal”. En este trabajo se determinó que la prevalencia general de enterobiasis fue del 36,5%, correspondiendo a la Institución A el 20,63% (13/63) y el 15,87% (10/63) a la Institución B.

Esta prevalencia es superior a la reportada en Mérida, Anzoátegui y Zulia (4,8 a 27%) (18), e inferior a lo reportado en preescolares de una región urbana en Anzoátegui con un 49,1 % y a la descrita en preescolares de las zonas semi-áridas de Falcón (45%). Estas diferencias pueden deberse a la forma de aplicación de la técnica de diagnóstico debido, a que en el estudio reportado por Greatty, en el estado Anzoátegui, en el año 1994, se realizó la técnica de Graham en forma seriada, lo cual implica una mayor oportunidad de recuperar las formas evolutivas del parásito, como es sugerido por los expertos (20, 7). No obstante, el hecho de haber realizado la toma de una muestra única en este estudio y con ello la posibilidad de subestimar el diagnóstico de esta parasitosis, se encontró una prevalencia importante y superior a los estudios más recientes reportados en Venezuela (19), lo cual constituye un fuerte indicio de la condición real en cuanto a esta parasitosis en el grupo estudiado y en esta zona del país.

La edad, es considerada un factor determinante en la transmisión de *E. vermicularis*, debido a que los hábitos higiénicos en esta etapa, son deficientes y los niños suelen llevarse objetos a la boca, rascarse la región anal y perianal y luego llevarse las manos a la boca, sin lavar ya sea antes o después de comer, entre otros mecanismos. En el presente estudio, aunque no se encontraron diferencias significativas entre las dos instituciones a este respecto, se determinó que en ambas instituciones, la mayor frecuencia de niños con enterobiasis se encontró en los niños entre 3-4 años de edad lo cual coincide con otros estudios (16, 21).

En relación al género, se obtuvo que los porcentajes de positividad para la infección fueron más elevados en las hembras que en los varones, estos resultados

coinciden con lo reportado por Humbria-Heyliger y colaboradores 2012 (22) y difieren de algunos reportes de la literatura, en los cuales los varones mostraron mayor tasa de infección que las hembras y explican que esta diferencia, se debe al desarrollo más temprano de los hábitos higiénicos por parte de las niñas (21).

Por otra parte, al compararse los porcentajes de infección por *E. vermicularis* entre los grupos etarios y sexo, no se encontró diferencias estadísticamente significativas, lo cual sugiere que independientemente de la edad y el sexo, todos los individuos se encuentran expuestos de una manera similar a la infección por este helminto (1,22).

Con respecto a los factores de riesgo, que con más frecuencia se han relacionado con la adquisición de la parasitosis, lo constituyen el lavado de las manos antes de comer y el rascado anal, se observó que la mayoría de los positivos, tenían el hábito de lavarse las manos antes de comer, lo cual contrasta con los reportado por otros autores, cuyos estudios demuestran una menor prevalencia de enterobiasis al tener este hábito (23). Por otra parte, un porcentaje importante de los positivos manifestó la conducta del rascado anal, como respuesta a la sintomatología (prurito anal), aún cuando es inferior a lo reportado en la literatura, es muy importante este hallazgo, debido a que probablemente constituye una fuente de transmisión oro-fecal de *E. vermicularis* en la población escolar, teniendo presente la conducta habitual de los niños de chuparse los dedos y morderse las uñas, entre otras (24,25).

Entre las manifestaciones clínicas observadas en los niños con enterobiasis, el prurito anal fue la más frecuente, demostrándose que existe una correlación entre sintomatología y enterobiasis, siendo este porcentaje mayor a lo reportado en otros estudios en Venezuela (26).

En este estudio, se indagó algunos factores epidemiológicos que podrían facilitar, el mantenimiento y diseminación de la enterobiasis. En relación a las condiciones de habitación de los niños parasitados, se obtuvo que la mayoría de los parasitados tienen hogares de 3-4 habitaciones y en promedio habitan en ellas 6,5 personas, teniendo un aproximado de 2 personas por habitación, por lo menos en la mayoría de los casos. En cuanto al lugar de alimentación de los niños parasitados, se determinó que la mayoría de los niños infectados, come en el hogar y solo un

pequeño porcentaje, come también el comedor escolar y consume toma agua de chorro, por lo cual de acuerdo a la información suministrada por los representantes de los niños con enterobiasis, pareciera que no existen condiciones sanitarias que posibiliten la transmisión de la infección en el hogar, sin embargo esto no es concluyente, debido a que no se realizaron exámenes a otros miembros de la familia, que podrían actuar como diseminadores de la infección en el hogar, éste aspecto ha sido relevante en la transmisión cómo ha sido demostrado en otros estudios (27). Por otra parte, resulta importante tomar en cuenta, las condiciones de las instituciones educativas y los resultados obtenidos, en los cuales se demostró una mayor prevalencia en la Institución A, la cual es una institución privada con áreas físicas tal vez en mejores condiciones, pero que al ser más pequeñas posibilitan el mayor contacto entre los niños, aunado al hecho de recibir clase de natación en la piscina de la Institución, lo cual favorece la transmisión debido a la contaminación que pueden ocasionar los bañistas que ingresen a la piscina sin un aseo adecuado y así los demás niños puedan ingerir esta agua. Esto ha sido demostrado en otros estudios, donde se evaluó la calidad del agua de piscinas de uso público, se demostró la presencia de huevos de *E. vermicularis*, considerando la ingesta de agua como una posible vía de transmisión (28) y por ello, es importante lo que se puede inferir del cálculo del Odds ratio, el cual implica que existe un riesgo de casi dos veces de adquirir enterobiasis estudiando en la Institución A en relación a estudiar en la Institución B.

Conclusiones y Recomendaciones

De este estudio se pudo concluir, que en las poblaciones escolares evaluadas hubo una alta prevalencia de Enterobiasis, que está asociada la aplicación de la metodología adecuada (Método de Graham), para la investigación de esta helmintiasis, pudiendo así manejar su verdadera prevalencia e impacto en la salud pública.

Por otra parte, aunque no hubo diferencia significativa en relación al sexo ni la edad, para su adquisición, las condiciones ambientales, tanto del hogar como de las instituciones educativas han de tenerse en cuenta, para evitar contraer la infección por este helminto.

Esta información es muy valiosa, debido a que en base a esta se pueden tomar medidas profilácticas, dirigidas tanto a la población parasitada, a los miembros de su

familia así cómo dirigidas mejorar las condiciones del ambiente que rodean a los niños en estas instituciones educativas.

Agradecimientos

Agradecemos por su participación y valiosa colaboración a los directivos, maestros, padres y representantes de Las Unidades Educativas: Unidad Educativa Privada “Padre Mariyian Marianic y Centro de Educación Inicial Preescolar “Brisas de Macuto”, sin la cual no hubiese podido hacer esta investigación.

Referencias

1. Cazorla-Perfetti Dalmiro. Aspectos relevantes de la Enterobiosis humana. Revisión crítica. Saber. Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente [online]. 2014;26 (3):221-242. [Citado 5 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4277/427739473002.pdf>.
2. Rey L. Parasitología. 3ra. Ed; Edit. Guanabara-Koogan; Rio de Janeiro, Brasil; 2001; pp 831.
3. Organización Mundial de la Salud. Infecciones intestinales por protozoos y helmintos. Informe de un grupo científico de la OMS. Serie 660. España: Editorial Gráficas Reunidas; 1981.
4. Hugot JP, Reinhard KJ, Gardner SL, Morand S. Human enterobiasis in evolution: origin, specificity and transmission. Parasite. 1999;6(3):201-208. <https://doi.org/10.1051/parasite/1999063201>.
5. Elston M. What's eating you? *Enterobius vermicularis* (pinworms, threadworms). Cutis 2003;71(4):268-270.
6. Botero D, Restrepo. Parasitosis Humanas. 4a Edición. Corporación Para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia. 2003.
7. Acosta M, Cazorla D, Garvett M. Enterobiasis en escolares de una población rural del estado Falcón, Venezuela, y su relación con el nivel socioeconómico. Invest Clin [online]. 2002;43(3):173-182.
8. Requena I, Jiménez Y, Rodríguez N, Sandoval M, Alcalá F, Blanco Y, et al. *Enterobius vermicularis* in preschool children from a suburban area in San Felix, Bolívar State, Venezuela. Invest Clin. 2007;48(3):277-286.
9. Otu-Bassey IB, Useh MF, Alaribe A. The post-treatment effects of enterobiasis on the occurrence of enuresis among children in Calabar, Nigeria. Asian Pac J Top Med. 2011;4(4): 315-319. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(11\)60093-X](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(11)60093-X).
10. Devera R. *Enterobius vermicularis* y enuresis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001; 19:411-412.
11. Behader SM, Ali GS, Shaalan AH, Khalil HM, Khalil NM. Effects of *Enterobius vermicularis* infection

- on intelligence quotient (IQ) and anthropometric measurements of Egyptian rural children. J Egypt Soc Parasitol. 1995;25:183-194.
12. Requena I, Lizardi V, Mejía M, Devera R. *Enterobius vermicularis* infection in preschool children from Ciudad Bolívar, Venezuela. Rev Biomed. 2002;13:231-240. [Citado 5 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=22082>
 13. Gamboa, MI, Navone G, Orden A, Torres MF, Castro L, Oyhenart E. Socio-environmental conditions, intestinal parasitic infections and nutritional status in children from a suburban neighbourhood of La Plata, Argentina. Acta Trop. 2011;118(3):184-189. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.06.015>
 14. Scorza J, Añez N, López N, Pérez M, Rossell O, Rodríguez A, et al. Helminthiasis. Postgrado de Parasitología. Mérida: Talleres Gráficos de la Universidad de Los Andes, Venezuela. 1974.
 15. Simoes M, Rivero Z, Carreño G, Lugo M, Maldonado A, Chacín I, et al. Prevalencia de enteroparasitosis en una escuela urbana en el Municipio San Francisco, estado Zulia, Venezuela. Kasmera. 2000;28:27-43.
 16. Cazorla D, Acosta M, Zarraga A, Morales P. Estudio clínico-epidemiológico de enterobiasis en preescolares y escolares de Taratara, estado Falcón, Venezuela. Parasitol Latinoam. 2006;61:43-53. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-77122006000100007>
 17. Graham CF. A device for the diagnosis of *Enterobius* infection. Am J Trop Med. 1941; 21:159-161.
 18. Pérez E, Pérez M, Guzmán C, Galindo M, Wagner C, Dorta A, Nessi A, et al. Guía de trabajos de laboratorio asignatura parasitología I Caracas: Ediciones de la Cátedra de Parasitología, Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis; 2008.
 19. Mariscalchi M T, Lemus D, Kinakos D, Pacheco F, Aponte C, Villarreal O, et al. *Enterobius vermicularis* en niños del área rural del Estado Anzoátegui, Venezuela. Rev. Soc. Venez. Microbiol [online]. 2010;30(2):128-133. [Citado 22 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199419354009>
 20. Greatty O, González C, Sánchez M, Morocoima A. Incidencia de enterobiasis en una población del Estado Anzoátegui: obtenido a través del método de Graham. Acta Cient Vzlan 1994;43(Suppl. 1):263.
 21. Yoon H, Choi Y, Lee S, Park H, Huh S, Yang Y. *Enterobius vermicularis* egg positive rate of pre-school children in Chuncheon, Korea. Korean J Parasit. 2000;38(4):279-281. <http://dx.doi.org/10.3347/kjp.2000.38.4.279>
 22. Humbria-Heyliger L, Toyo M, Cazorla D, Morales Pedro. Estudio Clínico-epidemiológico de enterobiasis en niños de una comunidad rural del estado Falcón-Venezuela. Bol Mal Salud Amb. 2012;52(2):211-222. [Citado 17 marzo 2021]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-46482012000200003
 23. Wang S, Yao Z, Hou Y, Wang D, Zhang H, Ma J, et al. Prevalence of *Enterobius vermicularis* among preschool children in 2003 and 2013 in Xinxiang city, Henan province Central China. Parasite. 2016;23:30. <http://dx.doi.org/10.1051/parasite/2016030>
 24. Gilman R, Marquis G, Miranda E. Prevalence and symptoms of *Enterobius vermicularis* infections in Peruvian shanty town. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991;85(6):761-764. [http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(91\)90448-8](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(91)90448-8)
 25. Herrstom P, Fristom A, Karlsoon A, Hostedt. *Enterobius vermicularis* and finger sucking in young Swedish children. Scand J Prim Health Care 1997;15(3):146-148. <https://doi.org/10.3109/02813439709018505>
 26. Requena-Certad I, Lizardi V, Mejía L, Castillo H, Devera R. Infección por *Enterobius vermicularis* en niños de Ciudad Bolívar, Venezuela. Rev Biomed 2002;13(4):231-240. [Citado 25 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=22082>
 27. Fan CK, Chuang TW, Huang YC, Yin AW, Chou CM, Hsu YT, et al. *Enterobius vermicularis* infection: Prevalence and risk factors among preschool children in kindergarten in The Capital Area, Republic of the Marshall Islands. BMC Infect. Dis. 2019;19(1):536. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-019-4159-0>
 28. Costamagna S R, Visciarelli E, Lucchi LD, Basualdo J A. Parásitos en aguas del arroyo Naposta, aguas de recreación y de consumo en la ciudad de Bahía Blanca (Provincia de Buenos Aires, Argentina). Parasitol latinoam. 2005;60(3-4):122-126. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-77122005000200002>

VALORACIÓN DE LA CRISTALURIA: SIGNIFICADO PATOLÓGICO Y RIESGO LITOGÉNICO

Celsy Hernández¹, Hellen Rangel².

¹Licenciada en Bioanálisis. Magíster en Sistemas de la Calidad. Profesor Agregado de la Cátedra de Bioquímica "B" de la Escuela de Bioanálisis de la UCV. Directora de la Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

²Licenciada en Bioanálisis. Profesor Instructor. Cátedra de Bioquímica "B". Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación 12 mayo 2021. Aceptado: 15 Junio 2021

RESUMEN

En la mayoría de los casos, los cristales se forman en la orina debido a la precipitación de algunas sustancias por sobresaturación transitoria de la orina y/o por los cambios de pH y/o temperatura. Sin embargo, en una minoría de los casos la cristaluria puede asociarse a condiciones patológicas heredadas o adquiridas que cursan con un exceso tubular renal de minerales (calcio, fósforo), aminoácidos (cistina, tirosina, leucina), purinas y sus derivados (2,8-dihidroxiadenina, xantina, ácido úrico), metabolitos endógenos (colesterol, bilirrubina, etc), así como a terapia farmacológica (sulfamidas, aciclovir, triamtereno, piridoxilato, primidona, etc.) e intoxicaciones (etilenglicol, tolueno, etc.), conjuntamente con alteración del flujo urinario y/o cambios de pH, capaces de producir cristaluria. En la práctica clínica, la valoración de aspectos cualitativos de la cristaluria como la fase cristalina y morfología de los cristales urinarios patológicos o potencialmente patológicos, permite orientar el diagnóstico etiológico de ciertas entidades clínicas, muchas de ellas asociadas con la litiasis renal y/o el deterioro agudo o crónico de la función renal como la hiperoxaluria primaria o secundaria, hipercalcemia de causa congénita o adquirida, incluyendo el hiperparatiroidismo primario y secundario, intoxicación por etilenglicol o tolueno, hipocitraturia congénita o adquirida, hiperuricosuria primaria o secundaria, trastornos congénitos o adquiridos del equilibrio ácido básico de origen renal como la acidosis tubular renal tipo 1, infecciones urinarias con incrementada actividad ureásica bacteriana; errores innatos del metabolismo de los aminoácidos como cistinuria, xantínuria, tirosinemia y leucinuria, tratamiento prolongado con altas dosis de antibióticos y antivirales como las sulfamidas, aminopenicilinas, fluoroquinolonas, cefalosporinas, indinavir, atazanavir y aciclovir, entre otros. Adicionalmente, la valoración de los aspectos cuantitativos relacionados al tamaño y espesor de los cristales, la tasa de maclación y agregación, la numeración y cantidad de cristales, así como la frecuencia de aparición de la cristaluria en el paciente; representa una herramienta valiosa para establecer el riesgo litogénico y el pronóstico de aparición o recurrencia de litiasis renal. En relación a la frecuencia, un índice de cristaluria $\geq 0,50$ es indicativo de actividad litogénica persistente y riesgo de recurrencia de cálculos. En cuanto al tamaño y espesor, se tiene que la presencia de unidades cristalinas con tamaños superiores a 20-25 μm para los cristales de oxalato de calcio dihidratado (weddelita) y monohidratado (whewellita) y mayor a 100 μm para ácido úrico y fosfato cálcico hidrogenado, indican la existencia de alteraciones patológicas y mayor riesgo litogénico, mientras que para todos los tipos de cristaluria una mayor facilidad de formación y porcentaje relativo de maclas y agregados es indicativo de riesgo litogénico. En cuanto a la cantidad, se ha establecido que más de 200 cristales de oxalato de calcio monohidratado (whewellita) por mm^3 , es altamente sugestivo de hiperoxaluria primaria tipo 1, y se encuentra en prácticamente todos los pacientes con hiperoxaluria primaria no tratados, mientras que la presencia de más de 500 cristales de fosfato cálcico (brushita) por mm^3 , es sugestivo de la presencia de un hiperparatiroidismo primario. Adicionalmente, para los casos de formas graves de nefrolitiasis por cristales de oxalato de calcio dihidratado (weddelita) y monohidratado (whewellita), cistina e dihidroxiadenedina, la cantidad de cristales puede evaluarse con mayor precisión determinando el volumen cristalino total en mm^3/mm^3 . En este sentido se tiene que en pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1, un volumen cristalino global menor 500 mm^3/mm^3 , se asocia con un menor riesgo de taponamiento tubular con cristales de oxalato de calcio, mientras que en los pacientes con cistinuria, un volumen cristalino global menor a 3000 mm^3/mm^3 , se asocia con una ausencia de recurrencia de litiasis por cálculos cistina.

Palabras claves: orina, cristales, cristaluria, significado patológico, riesgo litogénico.

CRYSTALLURRY ASSESSMENT: PATHOLOGICAL SIGNIFICANCE AND LITHOGENIC RISK

SUMMARY

In most cases, crystals are formed in the urine due to the precipitation of some substances by transient supersaturation of the urine and / or by changes in pH and / or temperature. However, in a minority of cases, crystalluria can be associated with inherited or acquired pathological conditions that present with a renal tubular excess of minerals (calcium, phosphorus), amino acids (cystine, tyrosine, leucine), purines and their derivatives

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

(2, 8-dihidroxyadenine, xanthine, uric acid), endogenous metabolites (cholesterol, bilirubin, etc.), as well as drug therapy (sulfonamides, acyclovir, triamterene, pyridoxylate, primidone, etc.) and poisonings (ethylene glycol, toluene, etc.), together with alteration of urinary flow and / or changes in pH, capable of producing crystalluria. In clinical practice, the assessment of qualitative aspects of crystalluria such as the crystalline phase and morphology of pathological or potentially pathological urinary crystals, allows guiding the etiological diagnosis of certain clinical entities, many of them associated with renal lithiasis and / or acute or chronic impairment of kidney function such as primary or secondary hyperoxaluria, congenital or acquired hypercalciuria, including primary and secondary hyperparathyroidism, ethylene glycol or toluene intoxication, congenital or acquired hypocitraturia, primary or secondary hyperuricosuria, congenital or acquired disorders of the acid-base balance of renal origin such as type 1 renal tubular acidosis, urinary infections with increased bacterial urease activity; innate errors of amino acid metabolism such as cystinuria, xanthinuria, tyrosinemia and leucinuria, prolonged treatment with high doses of antibiotics and antivirals such as sulfonamides, aminopenicillins, fluoroquinolones, cephalosporins, indinavir, atazanavir and acyclovir, among others. Additionally, the assessment of the quantitative aspects related to the size and thickness of the crystals, the twinning and aggregation rate, the numbering and quantity of crystals, as well as the frequency of appearance of crystalluria in the patient; represents a valuable tool to establish the lithogenic risk and the prognosis of appearance or recurrence of kidney stones. Regarding frequency, a crystalluria index ≥ 0.50 is indicative of persistent lithogenic activity and risk of stone recurrence. Regarding the size and thickness, the presence of crystalline units with sizes greater than 20-25 μm for crystals of calcium oxalate dihydrate (weddellite) and monohydrate (whewellite) and greater than 100 μm for uric acid and calcium phosphate. hydrogenated, indicate the existence of pathological alterations and greater lithogenic risk, while for all types of crystalluria a greater ease of formation and relative percentage of twins and aggregates is indicative of lithogenic risk. Regarding the quantity, it has been established that more than 200 crystals of calcium oxalate monohydrate (whewellite) per mm^3 , is highly suggestive of type 1 primary hyperoxaluria, and is found in practically all patients with untreated primary hyperoxaluria, while the presence of more than 500 calcium phosphate crystals (brushite) per mm^3 is suggestive of the presence of primary hyperparathyroidism. Additionally, for cases of severe forms of nephrolithiasis caused by crystals of calcium oxalate dihydrate (weddellite) and monohydrate (whewellite), cystine and dihydroxyadenedine, the amount of crystals can be more accurately evaluated by determining the total crystal volume in mm^3/mm^3 . In this sense, in patients with type 1 primary hyperoxaluria, a global crystalline volume of less than 500 mm^3/mm^3 is associated with a lower risk of tubular plugging with calcium oxalate crystals, while in patients with cystinuria, a volume Global lens less than 3000 mm^3/mm^3 , is associated with an absence of recurrence of cystine stone lithiasis.

Keywords: urine, crystals, crystalluria, pathological significance, lithogenic risk.

Introducción

Los cristales urinarios son elementos que se forman eventualmente en la orina por la precipitación de un mineral, sal, sustancia o compuesto, debido a su presencia en elevada concentración, alteraciones del flujo urinario, cambios de pH y/o temperatura. La cristalluria es un hallazgo frecuente, siendo los cristales de oxalatos de calcio, ácidos úrico y uratos, fosfatos de calcio, estruvita, aminoácidos (cistina, tirosina y leucina), purinas (2,8-dihidroxiadenina y xantina) y fármacos (sulfamidas, indinavir, atazanavir, aciclovir, etc.), las principales categorías de cristales encontradas en las muestras de orina (1).

En la mayoría de los casos la precipitación de cristales de oxalato de calcio, ácido úrico, uratos y fosfato amorfo, es causada por sobresaturación transitoria de la orina, ingestión de alimentos y/o por los cambios de temperatura y/o pH urinario. Sin embargo, en una minoría de los casos la cristalluria puede asociarse a condiciones patológicas heredadas o adquiridas que

cursan con un exceso tubular renal de minerales (calcio, fósforo), aminoácidos (cistina, tirosina, leucina), purinas y sus derivados (2,8-dihidroxiadenina, xantina, ácido úrico), metabolitos endógenos (colesterol, bilirrubina, etc), así como a terapia farmacológica (sulfamidas, aciclovir, triamtereno, piridoxilato, primidona, etc.) e intoxicaciones (etilenglicol, tolueno, etc.), conjuntamente con alteración del flujo urinario y/o cambios de pH, capaces de producir cristalluria (2).

La sobresaturación de la orina con minerales, sales, aminoácidos, purinas y otros compuestos metabólicos endógenos, así como drogas y tóxicos exógenos, puede promover la cristalización dentro del compartimiento tubular y causar obstrucción tubular y lesión de las células epiteliales tubulares hasta la necrosis. Estos procesos tubulares desencadenan inflamación y edema intersticial, que finalmente desembocan en fibrosis renal. Así mismo, la cristalización de estas sustancias puede generar nefrocalcinosis y urolitiasis, las cuales se presentan con nefropatía obstructiva y muchas veces

cólico renal, los cuales ocasionan una extensa lesión nefronal y de las vías urinarias. Ambos mecanismos patogénicos están involucrados en el deterioro agudo y crónico de la función renal evidenciado en los pacientes con cristaluria patológica (3).

La patogenicidad relacionada con el tipo de cristaluria presente, se divide en tres grandes grupos. El primero de ellos está conformado por estructuras siempre significativas como los cristales de cistina, tirosina, leucina, 2,8-dihidroxiadenina, xantina, estruvita y carbonato cálcico, entre otros. El segundo está conformado por estructuras potencialmente significativas como el oxalato de calcio, ácido úrico, fosfato cálcico y sulfamidas, mientras que el tercer grupo incluye elementos que actúan como posibles focos litógenos, los cuales comprenden todos los anteriores más algunos fármacos como indinavir y triamtereno. La valoración patológica de los cristales siempre significativos no tiene mayor dificultad que su correcta identificación. En cambio, aquellos elementos que son potencialmente significativos, cuya presencia puede ser fisiológica o patológica como el oxalato de calcio, ácido úrico y fosfato de calcio, presentan casi siempre dificultades en su interpretación (4).

En el presente artículo se expone una breve revisión acerca de la valoración de la cristaluria en relación a su significado patológico y el riesgo litogénico, como una herramienta para el diagnóstico etiológico de ciertas patologías, y el pronóstico de aparición o recurrencia de la litiasis renal.

Desarrollo

Valoración de la cristaluria

La valoración de la cristaluria incluye la evaluación de aspectos cualitativos relacionados a la fase cristalina y morfología de los cristales urinarios patológicos o potencialmente patológicos, conjuntamente con la evaluación de aspectos cuantitativos relacionados al tamaño y espesor de los cristales, la tasa de maclación y agregación, la numeración y cantidad de los cristales, y la frecuencia de aparición de la cristaluria en el paciente; como herramienta para el diagnóstico etiológico de ciertas patologías, muchas de ellas asociadas con la litiasis renal y/o el deterioro agudo o crónico de la función renal, y para establecer el riesgo litogénico y el pronóstico de aparición o recurrencia de litiasis renal (4).

Aspectos cualitativos de la cristaluria: fase cristalina y morfología. Significado patológico.

La identificación de las formas cristalinas de los cristales de oxalato de calcio, ácido úrico y fosfato de calcio proporciona información importante que puede orientar hacia condiciones fisiopatológicas específicas, algunas de las cuales adicionalmente cursan con formas graves nefrolitiasis y de nefrocalcinosis.

Los cristales de oxalato de calcio se presentan en el sedimento urinario en dos formas diferentes, la forma de dihidratada (weddelita) y la forma monohidratada (whewellita) (Figura 1), gracias a una sobresaturación de la orina debida principalmente a una excesiva una concentración de calcio y oxalato, así como una baja concentración de inhibidores como el citrato y magnesio (5,6).

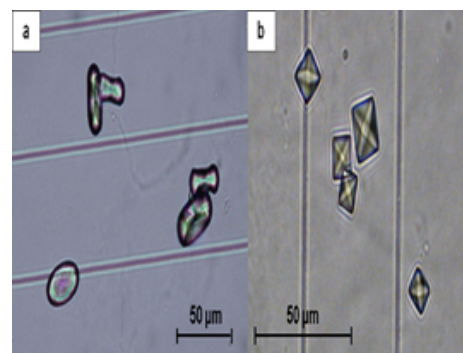


Figura 1. Cristales de oxalato de calcio (400X, microscopía óptica de luz). (a). Típicos Cristales ovalados de whewellita con un núcleo deprimido. (b) Cristales bipiramidales (octaédricos) de weddellita. Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chimie*. 2016; 19 (11–12): 1514–1526.

En la orina el predominio de cristales de whewellita, los cuales tienen formas ovaladas con una parte deprimida en el centro, se asocia con un aumento de la concentración de oxalato ($> 0,3$ mmol/L), conjuntamente con una concentración relativamente baja de calcio (relación molar de calcio/oxalato urinario < 5). Por lo que una cantidad abundante de estos cristales es altamente sugestiva de hiperoxaluria (7).

El oxalato es un ácido dicarboxílico que proviene

principalmente del metabolismo endógeno y solo una pequeña parte de la dieta. Se produce en el hígado a partir del glioxalato, generado en el metabolismo intermedio de la glicina, hidroxiprolina y glicolato. La detoxificación del glioxalato se realiza mayormente por la enzima alanin-glioxalato amino transferasa (AGT) en el peroxisoma del hepatocito humano, la cual cataliza la transaminación de alanina y glioxalato a piruvato y glicina empleando la vitamina B6 como cofactor (8).

Entre las causas más serias de hiperoxaluria se encuentra el defecto autosómico recesivo de la enzima alanina-glioxalato aminotransferasa (hiperoxaluria primaria tipo I), la cual cursa con una excesiva excreción urinaria de oxalato ($> 45 \text{ mg/día/1,73 m}^2$) y de glicolato, por lo que también recibe el nombre de aciduria glicólica. Adicionalmente, puede presentarse hiperoxaluria primaria por defecto autosómico recesivo de otras dos enzimas involucradas en el metabolismo del glioxilato, como la deficiencia de la enzima glioxalato reductasa/hidroxipiruvato reductasa, denominado Hiperoxaluria primaria tipo II, el cual cursa con un aumento de excreción urinaria de oxalato y L-glicerato; y la deficiencia de la enzima 4-OH-2-oxoglutarato aldolasa, denominado Hiperoxaluria primaria tipo III, que se presenta con un amplio rango de eliminación urinaria de oxalato. Así mismo, existen otras situaciones denominadas hiperoxalurias secundarias debidas a la ingesta abusiva de precursores del oxalato y el aumento de la absorción intestinal de oxalato (hiperoxaluria entérica), las cuales generalmente son menos graves y no suelen desarrollar oxalosis sistémica (9).

En la hiperoxaluria, el oxalato aumenta de 7 a 10 veces más que el calcio el producto de solubilidad en la cristalización del oxalato cálcico. Por tanto, la hiperoxaluria aumenta significativamente la probabilidad de precipitación del oxalato cálcico. En la hiperoxaluria primaria tipo I y II el aumento de la producción endógena de oxalato genera hiperoxaluria, urolitiasis, nefrocalcinosis y lesión renal. En los pacientes no tratados, la muerte sobreviene hacia los 20 años por insuficiencia renal. La oxalosis, que se define como el depósito extrarrenal de oxalato cálcico, se produce cuando existe insuficiencia renal con un aumento del oxalato plasmático. Los depósitos de oxalato cálcico en estos pacientes aparecen en primer lugar en los vasos sanguíneos, la médula ósea, y con el tiempo se observan en todo el organismo. La hiperoxaluria secundaria es más frecuente que la primaria, puede

producirse en pacientes con un aumento de la ingesta de oxalatos (el oxalato aparece en altas concentraciones en el té, café, espinacas y ruibarbo), de sus precursores, como la vitamina C, en aquellos que padecen déficit de piridoxina y en pacientes con malabsorción intestinal.

La hiperoxaluria entérica abarca trastornos como la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia pancreática, las enfermedades biliares, en los que existe una malabsorción gastrointestinal de ácidos grasos, que se unen al calcio intraluminal y forman sales que se excretan en las heces. Normalmente, el calcio forma un complejo con el oxalato y reduce la absorción de éste, pero, si no hay calcio disponible, se produce un aumento de la absorción de oxalato libre (10).

En relación a los cristales de oxalato de calcio, a diferencia de lo que ocurre con los cristales de whewellita, el predominio de cristales de weddellita en la orina se asocia principalmente con hipercalcemia conjuntamente con una relación de concentración normal o ligeramente aumentada de calcio (relación molar de calcio/oxalato urinario > 14) (11).

Cuando existe una concentración de calcio excesiva en la orina ($> 3,8 \text{ mmol/L}$), los cristales de weddellita se presentan octaédricos como dos pirámides planas unidas en sus bases. Sin embargo, a medida que aumenta la concentración de calcio (y se superan los 6 mmol/L), la interfaz entre las pirámides se agranda, dando lugar a cristales de weddellita dodecaédrico que se presentan como dos piramidales con una zona gruesa entre las dos pirámides (12).

La hipercalcemia responsable de la presencia de cristales de weddellita puede ser absorptiva, renal o resorptiva. El trastorno primario en la hipercalcemia absorptiva es la hiperabsorción intestinal de calcio, el cual puede deberse a un aumento de la síntesis extrarrenal acelerada de la 1,25 dihidroxi-vitamina D3 por los macrófagos del tejido granulomatoso, lo que aumenta el transporte de calcio desde el intestino hacia el líquido extracelular en patologías como la sarcoidosis, tuberculosis y enfermedades por hongos; o por un incremento en la sensibilidad a la 1,25 dihidroxivitamina D, como ocurre en el Síndrome de Williams, trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en el gen que codifica el receptor de la 1,25 dihidroxivitamina D3, que generan una actividad biológica exagerada del receptor de la 1,25 dihidroxivitamina D3 en los órganos efectores.

La hipercalcemia renal consiste en la alteración de la reabsorción tubular renal de calcio. Las pérdidas renales de calcio provocan una hipocalcemia, que induce un aumento de la producción de hormona paratiroidea (PTH), con incremento de la absorción intestinal de calcio (la cual se encuentra deprimida en los pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a la deficiente alfa 1 hidroxilación renal de la 25 hidroxivitamina D3), y de la movilización de los depósitos cálcicos, principalmente del tejido óseo por efectos de la PTH, como un intento compensatorio para mantener los niveles de calcio sérico dentro del rango normal a expensas de la desmineralización ósea (Hiperparatiroidismo secundario). Por su parte, la hipercalcemia resorptiva es poco frecuente y se observa en pacientes con un hiperparatiroidismo primario, generalmente debido a la presencia de adenomas paratiroides, hiperplasia benigna de la glándula paratiroides o carcinoma paratiroideo. En el hiperparatiroidismo primario el exceso de secreción de hormona paratiroidea estimula la absorción intestinal de calcio y la movilización de los depósitos cálcicos, principalmente desde el tejido óseo. Adicionalmente, la hipercalcemia resorptiva puede presentarse en la enfermedad de Jansen, trastorno autosómico dominante generado por mutaciones en el gen del receptor de la PTH, que se caracteriza por una actividad biológica excesiva del receptor de la PTH en los órganos efectores, lo cual conlleva a una incrementada reabsorción ósea de calcio en presencia de concentraciones normales de PTH y ausencia de adenomas paratiroides, hiperplasia benigna de la glándula paratiroides o carcinoma paratiroideo (13,14).

En relación a la morfología de los cristales de whewellita, algunos casos pueden presentarse como hexágonos estrechos o pastillas, lo que sugiere la presencia de una intoxicación por etilenglicol (15).

El etilenglicol es un hidrocarburo derivado del etanol, el cual es un líquido viscoso, no volátil, incoloro, higroscópico, de sabor dulce y soluble en agua, que normalmente se usa como principal ingrediente en muchos productos anticongelantes automotrices. La intoxicación por etilenglicol generalmente es accidental, aunque también puede ser intencional, y representa una urgencia médica en la que se observa acidosis metabólica con brecha aniónica amplia, aumento de la osmolaridad sérica, cristalluria de monohidrato de oxalato de calcio y lesión renal aguda (16).

Al igual que la intoxicación por etilenglicol, la intoxicación por tolueno también puede dar lugar a la aparición de cristales en orina. El tolueno es un hidrocarburo aromático, líquido y de olor agradable que se produce a partir del benceno, el cual es uno de los solventes más utilizados en la industria, a partir del cual se fabrican el 2,4,6-trinitrotolueno (TNT), gasolina, pegamento, pinturas acrílicas, barnices, lacas, diluyentes de pintura, adhesivos, colorantes y detergentes, entre otros. La toxicidad puede ocurrir por inhalación accidental o deliberada o por absorción directa a través de la piel, sin embargo, la causa más frecuente y generalizada de intoxicación es la inhalación de pegamento, la cual debido a los efectos eufóricos del tolueno es adictiva. Una vez en el organismo, el tolueno se acumula principalmente en el cerebro y el hígado. Como producto final de su metabolización hepática se genera el ácido hipúrico que se excreta a través del riñón. En la orina el ácido hipúrico puede precipitar en orinas ácidas en forma de prismas o placas alargadas de color amarillo-castaño o incoloras, que pueden aparecer aisladas o en grupos (Figura 2). En la intoxicación aguda y crónica con tolueno se produce lesión reversible o permanente del sistema nervioso central, el corazón, el hígado y los pulmones. Adicionalmente, se producen

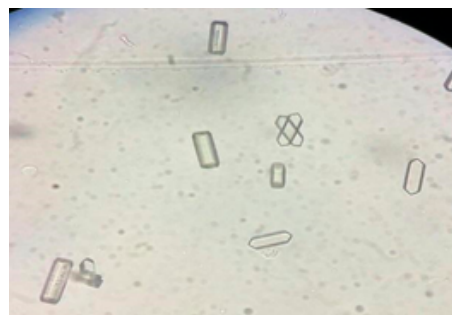


Figura 2. Cristales de ácido hipúrico (400X, microscopía óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

otras complicaciones como rabdomiólisis, acidosis metabólica con acumulación de lactato y acidosis tubular renal (17).

En relación al oxalato de calcio, se sabe que la cristalización de este compuesto en la orina depende poco del pH urinario (18). Sin embargo, se observa que un pH urinario superior a 6,5 se asocia con una

menor frecuencia de cristaluria de oxalato de calcio dependiente del calcio (weddellita), probablemente debido a una mayor actividad citrato (19).

El citrato o ácido cítrico es un ácido tricarboxílico con tres funciones ácidas ionizables, de las cuales los pKa son 3,13, 4,76 y 6,40, respectivamente. En consecuencia, el nivel de pH puede influir en la ionización del citrato, lo que hace que el citrato 3^- sea más eficaz en la orina neutra o alcalina para formar complejos con iones de calcio que el citrato en una orina más ácida. Además, en la orina alcalina el citrato es capaz de formar cantidades mayores de iones $[CaCitPO_4]^{4-}$ que son solubles, reduciendo así significativamente la sobresaturación de la orina y como resultado una reducción significativa de la aparición de cristales de weddellita en un rango de $pH > 7,0$ (20). Adicionalmente, se han observado concentraciones significativamente más bajas de calcio y de la relación molar calcio/creatinina en orinas alcalinas ($pH > 7,0$), en relación a orinas ácidas (pH 5 a 6,5), lo que sugiere que la excreción de calcio es más reducida en las orinas alcalinas. Es importante destacar que un elevado nivel de creatinina urinaria en pacientes con cristaluria de weddellita para todos los valores de pH urinario, sugiere una diuresis más baja o una insuficiente ingesta de agua antes de acostarse. Por lo tanto, una alcalinización moderada de la orina podría beneficiar a los formadores de cálculos de oxalato de calcio al reducir el riesgo de cristalización de weddellita, especialmente en pacientes con pronunciada hipercalcemia (21).

Al igual que el oxalato de calcio, los cristales de ácido úrico se presentan principalmente en la orina en forma anhídrida, monohidratada y dihidratada. La forma anhídrida y monohidratada se observan con poca frecuencia, cristalizan en orina ácida y se presentan como grandes cristales poligonales con un aspecto monocromático en luz polarizada. Por su parte, la forma dihidratada es la más comúnmente encontrada en las muestras de orina, la cual cristaliza a un pH muy bajo (de 5.25) y se presenta con diversas morfologías, típicamente como cristales hexagonales en forma de almendra, con una característica apariencia policromada en luz polarizada (Figura 3). Este tipo de cristaluria sugiere la presencia de sobresaturación de la orina con ácido úrico a un pH persistentemente ácido, como ocurre en la gota metabólica primaria por defectos genéticos de las enzimas Fosforribosil Pirofosfato sintetasa, Glicina Fosforribosil Pirofosfato y/o Hipoxantina- guanina fosforribosil transferasa;

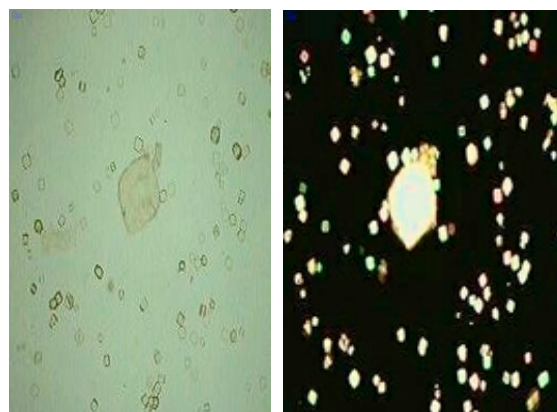


Figura 3. Cristales de ácido úrico (400X, microscopía óptica de luz y polarizada). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

o secundaria en pacientes con linfoma, leucemia o enfermedad mieloproliferativa, especialmente por la lisis celular inducida por la quimioterapia o la radiación (22), o en pacientes con un defectuoso proceso de amoniagénesis renal, tal y como se observa en el síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (23).

Adicionalmente, a las formas anhídrida, monohidratada

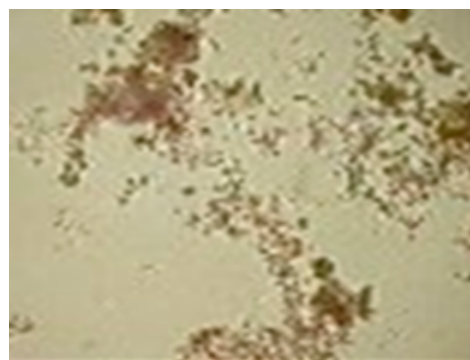


Figura 4. Urato amorfo (400X, microscopía óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

y dihidratada, el ácido úrico puede precipitar en forma amorfa (urato amorfo) en presencia de una elevada concentración del ion urato a pH moderadamente ácido (Figura 4).

A pesar que el riesgo litogénico por ácido úrico

aumenta considerablemente cuando su excreción supera los 1.000 mg/día (24), el principal determinante de su solubilidad es el pH urinario. El pH del plasma (7,35-7,45), permite que la mayoría del ácido úrico plasmático se encuentre disociado en forma de urato; sin embargo, el pH de la orina (5,0-5,5) hace que sólo pueda disociarse como urato de alta solubilidad el 50% del ácido úrico presente, mientras que el 50% restante no disociado tiene una solubilidad mucho menor y es el principal componente de la litiasis por ácido úrico. Se ha descrito que con el pH urinario habitual de 5,35, el límite de saturación del ácido úrico en la orina es de 20 mg/dl (10 mg/dl de ácido úrico no disociado); a un pH de 6,0 el límite de solubilidad aumenta a 100 mg/dl (1 gr por litro de orina excretado), y supera los 1.200 mg/l con pH de 6,5 (25,26).

Entre las sales de urato más frecuentemente observadas en la orina se encuentra el urato anhídrido de hidrógeno de amonio o urato amónico (biurato de amonio). Son cristales que precipitan en un rango de pH comprendido entre 6,3 y 7,0, y que presentan con diversas morfologías, una de ellas como cuerpos esféricos, de color marrón y una marcada estriación radial, que se relacionan con una excesiva producción de amonio tubular secundario a una acidosis metabólica, y otra como formaciones aciculares de color marrón, que se agrupan en haces; los cuales a su vez se agregan en gránulos de tamaño variable y adquieren aspecto espiculado de alto riesgo litogénico, y se relacionan con la superproducción de iones amonio secundaria a una infección del tracto urinario con gérmenes urolíticos, y episodios

diarreicos en donde las pérdidas gastrointestinales de agua y electrolitos causan una disminución de volumen, acidosis intracelular y excreción urinaria de amoníaco, que promueve la formación de cristales de urato amónico (Figura 5) (27).

A diferencia de los cristales de urato de hidrógeno de amonio, los cristales de otras sales de urato como el urato de hidrógeno de sodio, urato de hidrógeno de calcio o urato de hidrógeno de magnesio son menos frecuentemente observados, y cuando aparecen generalmente lo hacen en orinas neutras o alcalinas. Al igual que los cristales de ácido úrico dihidratado encontrados en algunas orinas ácidas hiperuricosúricas, los cristales de urato de hidrógeno de sodio (urato monosódico), pueden ser observados en algunas muestras de orinas neutras o alcalinas de pacientes con gota, especialmente aquellos tratados

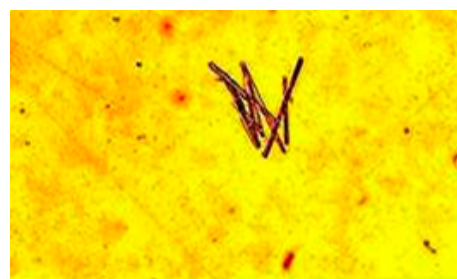


Figura 6. Cristales de urato de hidrógeno de sodio (urato monosódico) (400X, microscopia óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

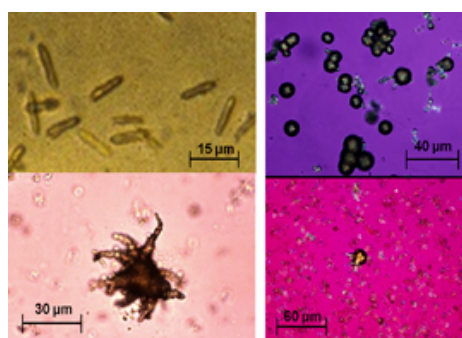


Figura 5. Varias formas de cristales de urato anhídrido hidrógeno de amonio (biurato de amonio) (400X y 100X, microscopia óptica de luz y polarizada). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers.

Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

con agentes alcalinizantes de la orina (citrato potásico, bicarbonato de sodio, etc.). En estos pacientes, los uratos de sodio pueden presentarse en forma amorfa o en forma de agujas finas o prismas delgados incoloros o amarillentos, que se presentan en grupos o racimos, los cuales muestran birrefringencia negativa en luz polarizada (Figura 6) (28).

En relación a los cristales de fosfato, el fosfato de calcio puede presentarse como fosfato de calcio carbonatado amorfo, carapatita y brushita. Todas estas formas de cristales de fosfato de calcio dependen del pH y normalmente se forman en orinas con pH mayores a 6,4.

Los cristales de carapatita (carbonato de calcio) se presentan principalmente en orinas hipercalcémicas

con un pH normal entre 5,8 a 6,5, mientras que los cristales de fosfato de calcio carbonatado amorfo

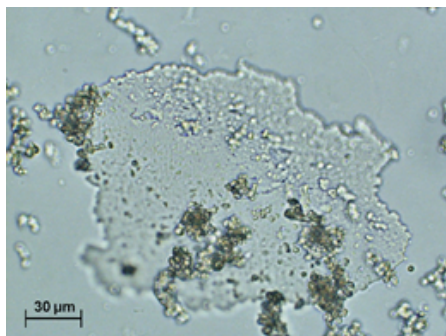


Figura 7. Aglomerados de esferas y placa translúcida irregular de carbonato de calcio (carbapatita) (400X, microscopia Óptica de luz). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chimie*. 2016; 19 (11-12): 1514-1526

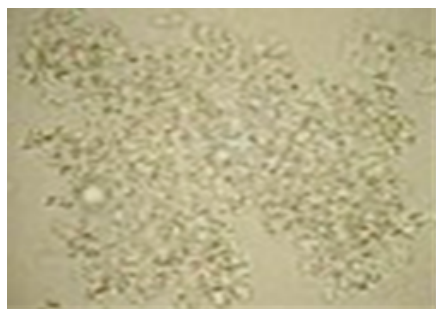


Figura 8. Fosfato de calcio carbonatado amorfo (Fosfato amorfo) (400X, microscopia óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. *Análisis de orina y de los líquidos corporales*. México: Panamericana; 2011.

(fosfato amorfo) se presenta en orinas con un pH alto (>6,6) y concentraciones normales o casi normales de calcio y fosfato. Los cristales de carbapatita se observan como esferas, esferas apareadas como mancuernas o masas granulares de gran tamaño incoloras o con poca coloración oscura (Figura 7), mientras que los cristales de fosfato de calcio carbonatado amorfo, se presenta similares a los uratos amorfos, pero su aspecto granular es más fino y de color más blanquecino (Figura 8).

Por su parte los cristales de brushita (fosfato de calcio) se encuentran principalmente en la orina con hipercalcemia e hiperfosfaturia marcada y un pH

cercano a 6,4. Además, a diferencia de otros cristales de fosfato de calcio, la brushita se asocia a menudo con una concentración disminuida de citrato y, en consecuencia, con una alta relación molar calcio/citrato, en promedio 8,28, significativamente más elevada que el 3,99 encontrado para otros cristales de fosfato de calcio (29).

La hipocitraturia consiste en una excreción baja de citrato, que es un inhibidor de la formación de cristales y cálculos de calcio. El citrato forma complejos solubles con el calcio, lo cual reduce la saturación urinaria de oxalato y fosfato calcido, y por otro lado, inhibe la agregación y el crecimiento del cristal. Algunos trastornos como la diarrea crónica, la malabsorción intestinal y la acidosis tubular renal pueden provocar hipocitraturia (30).

La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome en el que existe un trastorno del equilibrio ácido básico de origen renal. Puede clasificarse en 4 tipos, la acidosis tubular tipo 2 o acidosis tubular proximal (ATRp), que obedece a la pérdida de bicarbonato por los riñones por un defecto en la reabsorción tubular proximal del mismo; la ATR tipo 1 o acidosis tubular distal (ATRd), también denominada ATR tipo clásica, que ocurre por una falla en la excreción de hidrogeniones en los túbulos distales y colectores; la acidosis tubular tipo 3, que consiste en la combinación de defectos de reabsorción de HCO_3^- tanto en el túbulo proximal como en el distal; y la acidosis tubular tipo 4 que cursa con hipercaliemia debido a la resistencia al efecto de la aldosterona o a un déficit de esta hormona.

En la ATR de tipo 1, la nefrona distal no segrega iones hidrógeno en el túbulo distal, por lo que el pH urinario nunca es inferior a 5,8 y se produce acidosis hiperclorémica hipopotasémica. Los pacientes presentan cristaluria, nefrolitiasis y nefrocalcinosis por fosfato cálcico además de debilidad muscular y osteomalacia. La ATR de tipo 1 puede ser un trastorno autosómico dominante, por Mutaciones en dos de las subunidades de la V-ATPasa (ATPasa vacuolar o H^+ -ATPasa), proteína transportadora de hidrogeniones y en el intercambiador de $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, AE1; pero con mayor frecuencia es secundario y se asocia a enfermedades sistémicas como la Vasculitis (síndrome de Sjögren, lupus eritematosos sistémico etcétera), enfermedad de Fabry, osteopetrosis, hepatitis crónica activa, enfermedad de Wilson, cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria, anemia de células falciformes, hipertiroidismo, desnutrición, pielonefritis crónica,

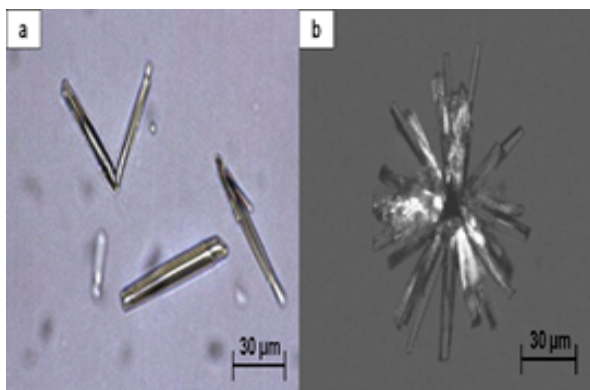


Figura 9. Cristales de Fosfato de calcio (Brushita). (a) Cristales de brushita en forma de varilla (400X, microscopio óptico de luz). (b) Agregado de cristales de brushita (400X, microscopia polarizada). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. *Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie*. 2016; 19 (11–12): 1514-1526.



Figura 10. Agregado de cristales de Sulfato de calcio (400X, microscopia Óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. *Análisis de orina y de los líquidos corporales*. México: Panamericana; 2011.

trasplante renal; administración de medicamentos como amiloride, anfotericina B, litio, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, topiramato, antibióticos macrólidos y tóxicos, como el tolueno (31).

En la orina los cristales de brushita se presentan como prismas largos y delgados incoloros que pueden ordenarse formando rosetas o estrellas similares a los cristales de sulfatos de calcio de orinas ácidas (Figura 9 y 10). En orinas neutras pueden ser confundidos con cristales de sulfonamidas, con la diferencia de que estos se pueden diluir en ácido acético. Adicionalmente, la brushita se puede presentar en forma de placa. Los prismas, aislados o en rosetas son birefringentes en luz

polarizada mientras que no así las placas. La presencia de cristales de brushita en grandes cantidades es un hallazgo muy infrecuente, que debería impulsar la búsqueda de hiperparatiroidismo primario (32).

Los cristales de fosfato amónico magnésico (estruvita o fosfato triple) se forman en orinas alcalinas en presencia de elevadas concentraciones de amonio. Las muestras normales de orina reciente contienen muy poca concentración de amonio, por ende, la presencia de grandes concentraciones de amonio en orinas recientes se asocia a la presencia de actividad ureásica bacteriana (33). Es por ello, que el hallazgo de cristales de estruvita, incluso en pequeñas cantidades en una orina marcadamente alcalina ($\text{pH} > 7$) es indicativa de infección del tracto urinario (ITU) por microorganismos productores de ureasa, generalmente *Proteus mirabilis* o ciertas cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* y con menos frecuencia *Corynebacterium urealyticum*, responsable de cistitis incrustante y/o pielitis. El hallazgo de cristales de estruvita incluso en ausencia de una infección urinaria manifiesta debe impulsar un análisis bacteriológico cuidadoso de la orina para identificar el microorganismo responsable

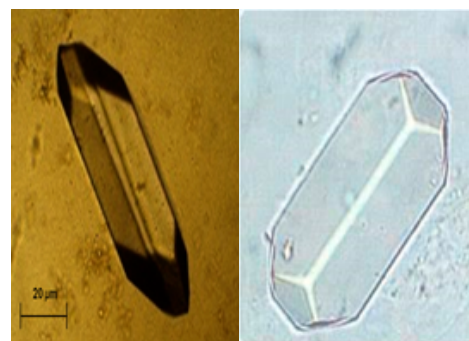


Figura 11. Típico cristal de estruvita en forma de ataúd (400X, microscopia óptica de luz). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. *Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie*. 2016; 19 (11–12): 1514-1526.

(34).

Los cristales de estruvita suelen aparecer como prismas incoloros, ortorrómbicos (es decir, con tres ejes desiguales que se cruzan en ángulos rectos), típicamente en forma de “tapa de ataúd” (Figura 11). A menudo tienen tres, seis o más lados, y suelen poseer

extremos romos. Los cristales de estruvita de seis caras a veces se consideran por error como cristales de cistina, pero a diferencia de la cistina, los cristales de fosfato amónico magnésico aparecen junto con otras formas de estruvita, y se disuelven inmediatamente después de la acidificación con ácido acético diluido (35).

Por su parte, los cristales de cistina se presentan como placas hexagonales con lados iguales o no, incoloras y refringentes que aparecen aisladas, en rosetas o acúmulos de grandes dimensiones en orinas con pH ≤ 6 (Figura 12). Son patognomónicos de individuos con cistinuria, un trastorno genético hereditario autosómico recesivo que se caracteriza por un defecto en el transportador intestinal y renal de cistina y tres aminoácidos dibásicos (ornitina, arginina y lisina), lo que provoca una excesiva excreción urinaria de estos

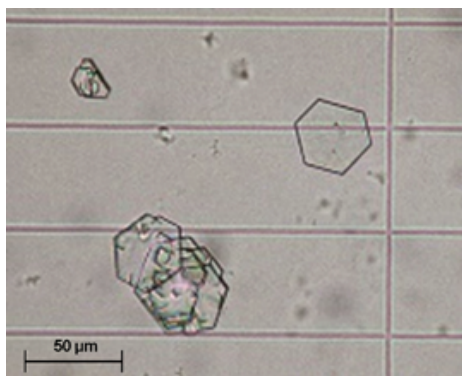


Figura 12. Típico cristal de cistina (400X, microscopía óptica de luz). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. *Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis*. *Comptes Rendus Chimie*. 2016; 19 (11–12): 1514-1526.

compuestos. La cistina debido a su baja solubilidad precipita en las orinas ácidas (36). Básicamente, el trastorno no se asocia a enfermedad clínica intestinal, pero trae como consecuencia la ausencia de reabsorción de cistina en el túbulo proximal renal produciendo un exceso de cistina insoluble a pH urinario (ya que el punto isoeléctrico de la cistina es 5,0), lo que trae como consecuencia la formación de una red insoluble estable de cistina, que genera cristales y cálculos renales. Los cristales de cistina aparecen en un 50% de los casos de los pacientes con cistinuria, por lo que su identificación es de gran importancia diagnóstica para este trastorno (37).

A parte de los cristales de cistina, en la orina pueden

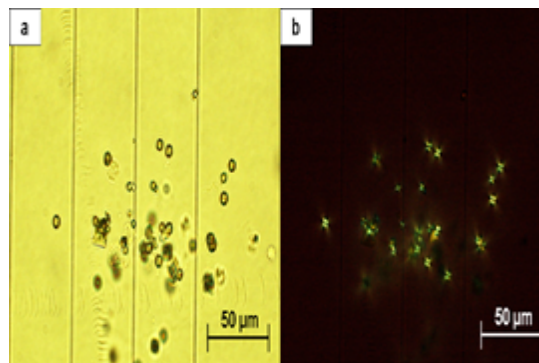


Figura 13. Pequeños cristales esféricos de dihidroxiadenina: (a) microscopía de óptica de luz (400X); (b) microscopía polarizada (400X). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. *Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis*. *Comptes Rendus Chimie*. 2016; 19 (11–12): 1514-1526.

aparecer otros cristales relacionados a trastornos genéticos y errores innatos del metabolismo como el 2,8 dihidroxiadenina, xantina, tirosina y leucina

Los cristales de 2,8-dihidroxiadenina se presentan como pequeños cristales redondos (de unos 5 mm de diámetro), que muestran una cruz negra central característica (aspecto de “cruz de Malta”) en microscopía polarizante Figura 13). Estos cristales se encuentran en pacientes con deficiencia de adenina fosforribosil transferasa (38, 39), y pueden ser responsables de cristalización intersticial progresiva que conduce a insuficiencia renal terminal (40, 41, 42).

Por su parte, los cristales de xantina, que es un

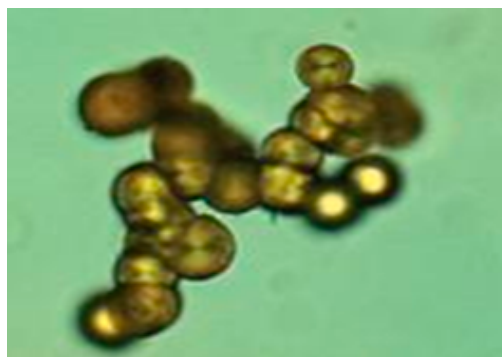


Figura. 14 Cristales de xantina (400X, microscopía óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. *Análisis de orina y de los líquidos corporales*. México: Panamericana; 2011.

compuesto generado durante el catabolismo de los nucleótidos de purina, se presentan como granulaciones de color marrón amarillento refringentes (Figura 14), en la orina de pacientes con deficiencia hereditaria de xantina oxidasa, enzima encargada de la conversión de la xantina en ácido úrico para su excreción a través de la vía renal e intestinal, y pacientes con gota metabólica, tratados a largo plazo con alopurinol, inhibidor



Figura 15. Cristales de tirosina (400X, microscopia óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011

competitivo de la xantina oxidasa (43).

En relación a los cristales de tirosina, se presentan en la orina como agujas muy finas altamente refringentes, que aparecen en grupos o acumulos de color negro (Figura 15), en la tirosinemia por deficiencia autosómica recesiva de Fumarilacetoacetasa hidrolasa (tirosinemia Ia), Maleilacetoacetato Isomerasa (tirosinemia Ib), Tirosina aminotransferasa (tirosinemia II), o

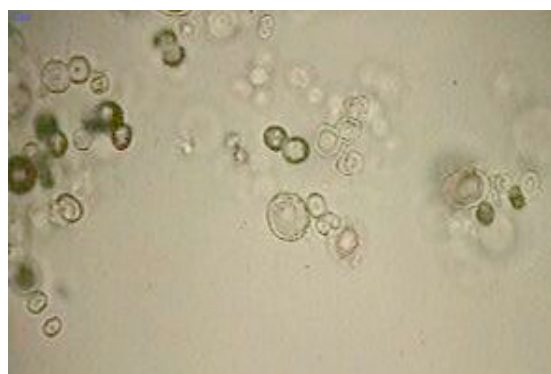


Figura 16. Cristales de leucina (400X, microscopia óptica de luz). Fuente: Mundt, Lillian; Shanahan, Kristy. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. México: Panamericana; 2011.

4-hidroxifenilpiruvato dioxi-genasa (tirosinemia III), que se encuentran en la ruta catabólica de la tirosina hasta acetil CoA, la cual cursa con la acumulación de tirosina y sus metabolitos en la sangre y líquidos orgánicos (44).

En cuanto a los cristales de leucina se presentan como esferas o esferoides oleosos, altamente refractarios, de color pardo amarillento que poseen círculos concéntricos con estrías radiales (Figura 16). La leucina puede acumularse en la sangre y aparecer en la orina en los pacientes con “enfermedad con orina olor a jarabe de arce” (MSUD por sus siglas del inglés *Maple Syrup Urine Disease*), debida a una deficiencia autosómica recesiva de la enzima descarboxilasa de cetoácidos de cadena ramificada, que cataliza la descarboxilación oxidativa mitocondrial de los cetoácidos alfa cetoisocaproico, alfa ceto-beta-metilvalérico y alfa-cetoisovalérico, que provienen de la transaminación citosólica de los aminoácidos de cadena ramificadas, leucina, isoleucina y valina, respectivamente. En estos pacientes se encuentra un incremento en sangre y orina de los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina) y de los correspondientes alfacetoácidos, lo que da a la piel y orina un olor a jarabe de arce o miel de maple (45).

Por su parte, algunos fármacos, principalmente agentes antimicrobianos o antivirales, pueden cristalizar en la orina cuando se utilizan en dosis altas durante varios días y, a veces, durante períodos prolongados (46), pudiendo ser responsables de la formación de cálculos o, a veces, de una fuerte precipitación tubular e insuficiencia renal anúrica aguda (47-52).

En un paciente que se presenta con insuficiencia renal oligúrica aguda sin causa obvia, la búsqueda inmediata de cristaluria en la poca orina que se pasa puede permitir un diagnóstico adecuado mediante la identificación de los cristales característicos del fármaco. El establecimiento rápido de medidas terapéuticas apropiadas, como la modulación del pH urinario y la hidratación, a menudo obtendría la recuperación de la función renal incluso en pacientes con insuficiencia renal grave (53).

Varias sulfamidas que se emplean como antibióticos, antiparasitarios y coccidiostáticos como el sulfametoxazol, la sulfadiazina y la sulfabenzamida pueden inducir cristaluria. El Clorhidrato de N-acetilsulfametoxazol, el principal metabolito del sulfametoxazol en gran parte utilizado para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en combinación

con trimetoprima, forma cristales en orina ácida. Sus cristales con forma losangica se asemejan al ácido úrico dihidrato, y aquellos con una forma hexagonal u ovalada pueden confundirse con cristales de cistina o whewellita, pero a diferencia de estos son altamente solubles en acetona. Por su parte, la N-acetilsulfadiazina, el principal metabolito de la sulfadiazina utilizada en el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral, también cristaliza en orina ácida (Figura 17). De igual manera, otros agentes antibacterianos como aminopenicilinas (particularmente ampicilina y amoxicilina),

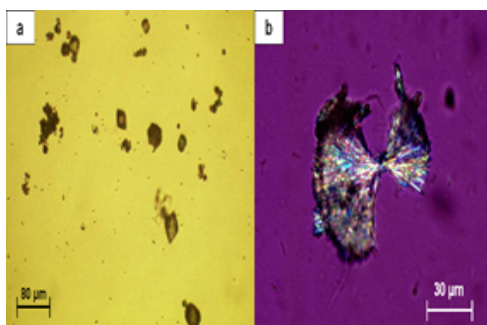


Figura 17. (a) Cristales de hidrocloreto de N-acetilsulfametoxazol que se asemejan a cristales de ácido úrico deshidratado (400X, microscopía óptica de luz). (b) Cristales agregados de N-acetilsulfadiazina (400X microscopía polarizada). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

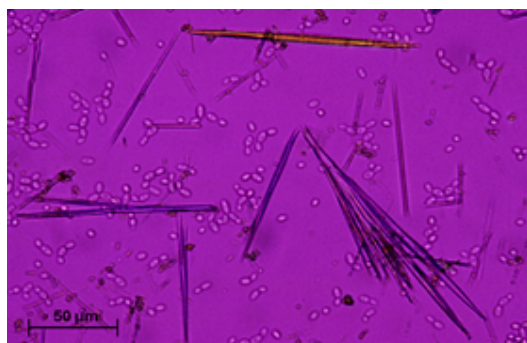


Figura 18. Cristales de amoxicilina (400X, microscopía polarizada). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

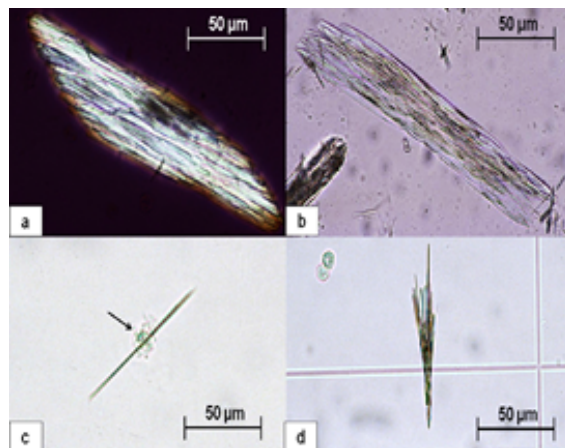


Figura 19. Cristales de fármacos antiproteasas utilizados para tratar pacientes con VIH. (A) y (b) Agregados de cristales de monohidrato de indinavir (400X, microscopía polarizada). (C) y (d) Cristales en forma de aguja de atazanavir (400X, microscopía óptica de luz). Los cristales se asocian comúnmente con células blancas (flecha). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

fluoroquinolonas (como la ciprofloxacina), y más raramente cefalosporinas (como la ceftriaxona), pueden generar cristaluria intratubular (Figura 18) (54-63).

Los agentes antivirales son actualmente una causa común de cristaluria, especialmente indinavir y ahora atazanavir. Estas antiproteasas, ampliamente utilizadas

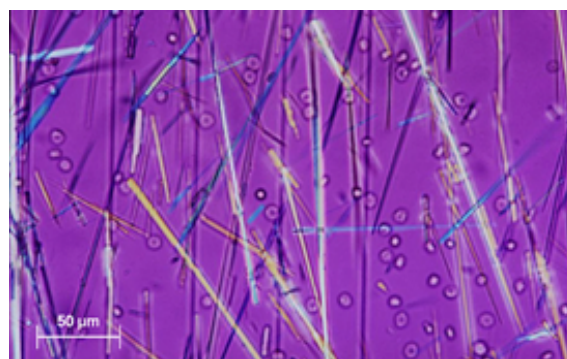


Figura 20. Cristales de aciclovir en forma de aguja (400X, microscopía polarizante). Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11-12): 1514-1526.

en la terapia de pacientes con VIH, se excretan sin modificación en una cantidad equivalente al 12% de la dosis a través de la orina, manteniéndose solubles a un pH inferior a 5,5, precipitando a pH superiores en forma de haces muy grandes de agujas (150-250 mm o más). Es importante destacar que, aunque la cristaluria de indinavir suele ser en forma de placas o estrellas abundantes con grandes agregados, los cristales de atazanavir suelen estar dispersos y mal agregados (Figura 19) (64-69).

Por su parte, el aciclovir utilizado para el tratamiento de las infecciones por virus del herpes, también forma cristales con el aspecto de agujas largas y delgadas birrefringentes que pueden formar agregados (Figura 20) (70-73). De igual manera, se ha informado que el felbamato, un fármaco anticonvulsivo, cristaliza en la orina (74,75).

Aspectos cuantitativos de la cristaluria: tamaño, espesor, tasa de maclación, tasa de agregación, número, cantidad y frecuencia. Riesgo litogénico.

Adicionalmente a la identificación morfológica se han propuesto cinco parámetros cuantitativos que analizan propiedades morfo-cristalográficas de los cristales en relación al tamaño, espesor, tasa de maclación, tasa de agregación, número y cantidad, conjuntamente con un indicador de frecuencia de aparición de la cristaluria. La evaluación conjunta de estos parámetros permite predecir la presencia de una alteración metabólica y el riesgo litogénico de un paciente con cristaluria. La predicción de una alteración metabólica y del riesgo litógeno se incrementa potencialmente conforme aumenta de forma concomitante el número de factores o parámetros presentes (76).

Frecuencia

La cristaluria se encuentra con mayor frecuencia en los formadores de cálculos que en las personas sanas, aunque algunos cristales pueden encontrarse en la orina recién emitida de personas que no forman cálculos, especialmente durante las horas posteriores a una comida. Dado que existe una relación necesaria entre la precipitación de cristales urinarios y la formación de cálculos, es razonable que el riesgo de formación de cálculos aumente con una mayor frecuencia de cristaluria. La cristaluria sostenida es indicativa de la persistencia de una enfermedad formadora de cálculos y altamente predictiva de la recurrencia de cálculos. La presencia de cristales en el 50% o más de las muestras de orina se asocia con la recurrencia de los cálculos en el 87% de los casos, mientras que la recurrencia

de los cálculos se observa solo en aproximadamente 9% de los pacientes con cristaluria menos frecuente. Adicionalmente, alrededor del 90% de los formadores de cálculos recurrentes exhiben cristales en al menos el 50% de las muestras de orina (77).

En consecuencia, algunos autores han propuesto el “Índice de cristaluria”, definido como la relación entre el número de muestras de orina que contienen cristales y el número total de muestras examinadas en

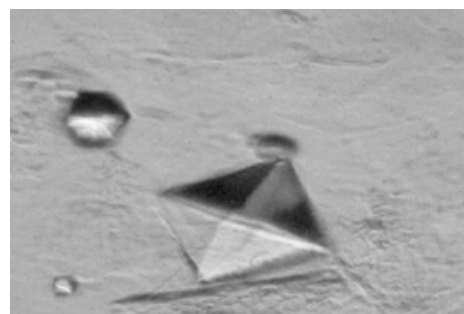


Figura 21. Cristal gigante ($>35\mu\text{m}$) de Oxalato cálcico dihidratado octaédrico con perfecta configuración bipyramidal tetragonal (400X, microscopía interferencial). Se asocia significativamente con hipercalcemias y litiasis. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48.

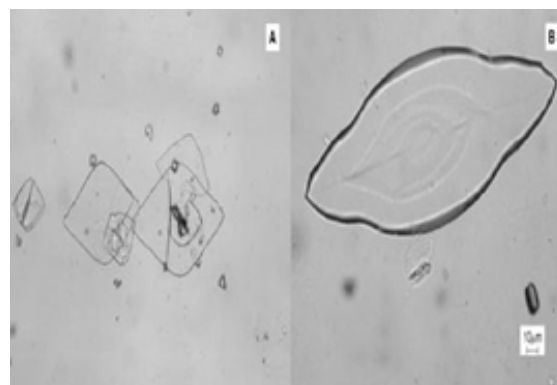


Figura 22. Cristales de ácido úrico. (A) Tamaño mediano (40-50 μm) (400X, microscopía interferencial). (B) Tamaño gigantesco (longitud eje mayor $>150\mu\text{m}$) que se asocia significativamente con hiperuricosuria y litiasis (200X, microscopía interferencial). Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48.

un paciente dado, empleando un índice de cristaluria de 0,50 como valor umbral indicativo de actividad litogénica persistente y riesgo de recurrencia de

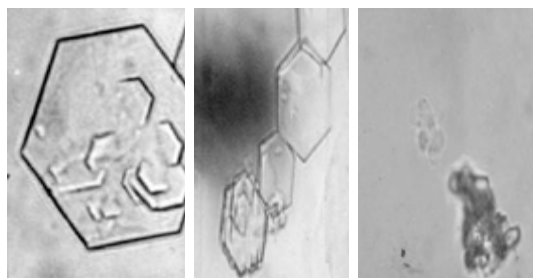


Figura 23. Cristales de Cistina (400X, microscopia inferencial). Pequeño (15-20 μm), mediano (50-60 μm) y grande (>100 μm). En este caso concreto, la determinación del tamaño y número se utiliza para controlar la eficacia del tratamiento farmacológico. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

cálculos, entendiendo que en la práctica clínica, el intervalo de tiempo entre dos exámenes sucesivos de muestras de orina debe ser de aproximadamente 6 meses (o menos en el caso de una nefrolitiasis activa), para un seguimiento optimizado de los pacientes (78).

Tamaño y espesor

Se considera en los compuestos potencialmente significativos que la presencia de unidades cristalinas superiores a 20-25 μm para los oxalatos cálcicos dihidratado (weddellita) y monohidratado (whewellita) y >100 μm para ácido úrico y fosfato cálcico hidrogenado indican la existencia de alteraciones patológicas (litiasis más alteraciones metabólicas o alteraciones metabólicas solitarias) (Figura 21, 22 y 23) (76).

Así mismo, la visión en todos los compuestos que cristalizan en unidades prismáticas (oxalato cálcico monohidratado, ácido úrico, fosfato cálcico) de la cara correspondiente al tercer eje cristalográfico (habitualmente no visible por la delgadez del prisma), constituye un signo inequívoco para una valoración patológica, puesto que indica que se están dando en la orina los condicionantes idóneos para el desarrollo y crecimiento del cristal. En el caso del oxalato cálcico dihidratado, el espesor se manifiesta por el crecimiento prismático de la cara de unión de las dos pirámides dando una unidad cristalina dodecaédrica frente a la habitual cristalización octaédrica. Es el mejor signo para definir la cristaluria de oxalato de calcio dihidratado como patológica (severa hipercalcemia más litiasis o severa hipercalcemia aislada) (Figura 24 y 25) (76).

Tasa de maclación y agregación

Se define como macla al crecimiento conjunto de dos o

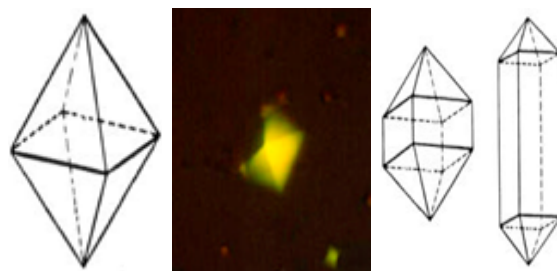


Figura 24. Cristales de Oxalato de Calcio dihidratado. (A) Figura de la bipiramide tetragonal (hábitat octaédrico) del Oxalato cálcico dihidratado. (B) Ejemplo de Oxalato cálcico dihidratado octaédrico gigante (200X, microscopia polarizada). (C) Figuras de la bipiramide tetragonal con crecimiento prismático moderado y muy acusado de la base de unión interpiramidal adquiriendo el tipo dodecaédrico. Constituye un signo inequívoco de patología que se asocia a una hipercalcemia severa (>10 mmol/24h) con o sin litiasis. (D) Ejemplos de Oxalato cálcico dihidratado dodecaédrico. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

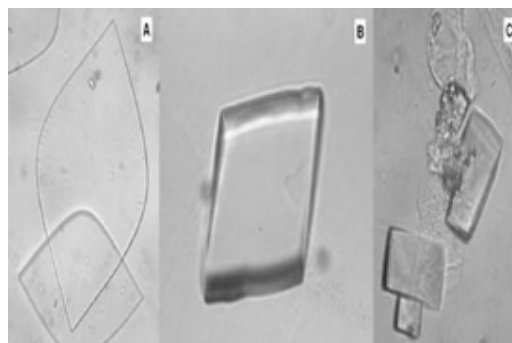


Figura 25. Cristales de ácido úrico (400X, microscopia inferencial). (A) Cristal de ácido urico “fino”, en el cual no se detecta crecimiento del prisma rombico. (B) Cristal de ácido urico “grosso”. Obsérvese el crecimiento del prisma rombico que puede cifrarse en un espesor de 2-4 μm . (C) Cristal de ácido urico “muy grosso” con un crecimiento del orden de 15 μm . Este aspecto tetragonal al microscopio puede inducir a confusión cuando en realidad lo que sucede es que el cristal al ser tan grosso ha girado 90°C y descansa sobre una cara rectangular del prisma rombico. Constituye un excelente signo para una valoración patológica de la cristaluria que se asocia metabólicamente a una hiperuricosuria con o sin litiasis. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

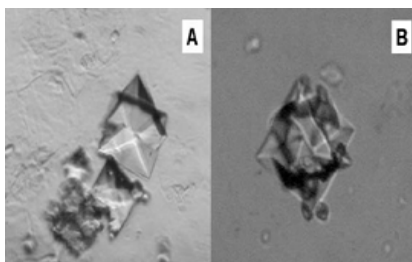


Figura 26. (A) Macla simple (dos unidades cristalinas) gigante de Oxalato cálcico dihidratado (400X, microscopia interferencial). (B). Macla compuesta de al menos 5 unidades cristalinas en crecimiento conjunto (400X, microscopia interferencial). Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

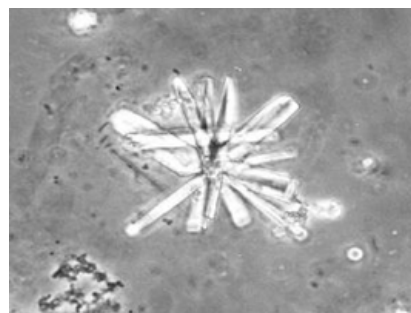


Figura 29. Macla gigante de Brushita (Fosfato cálcico hidrogenado) compuesta por la unión sobre un punto central de los primas monoclinicos (400X, microscopia contraste de fase). Hallazgo característico en los casos de litiasis por Brushita y asociado a hipercalcemia e hiperoxaluria. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

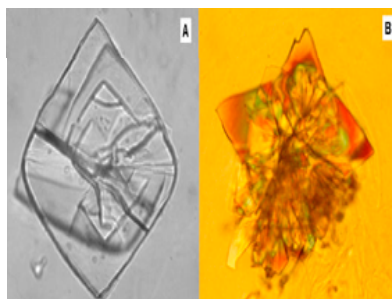


Figura 27. (A) Macla gigante compuesta de ácido urico (400X, microscopia interferencial). (B) Macla gigantesca que acoge a innumerables unidades cristalinas en crecimiento conjunto. Como los hemiromboides están expuestos a la luz polarizada en distintos ángulos adquieren colores de extinción diferentes (200X, microscopia polarizada). Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

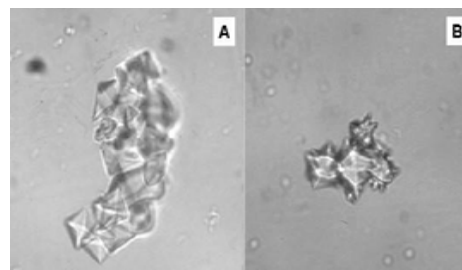


Figura 30. (A) Agregado de cristales de Oxalato cálcico dihidratado (200X, microscopia contraste de fase). (B) Agregado de maclas de cristales de Oxalato cálcico dihidratado (200X, microscopia constraste de fase). Constituye el máximo riesgo litogénico. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

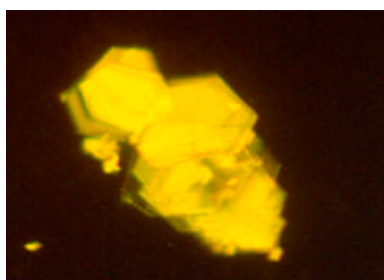


Figura 28. Macla gigante compuesta en estratos o escalera característica de los cristales de Cistina (400X, microscopia polarizada). Constituye un claro significativo signo de riesgo litiasico que se complementa con la existencia de una hipercistinuria >500 mg/24h. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

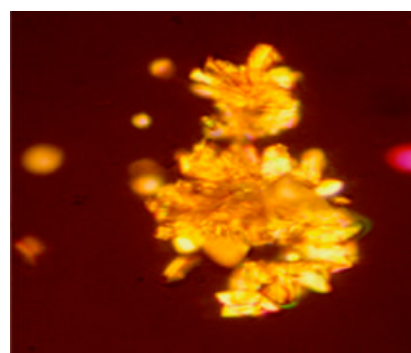


Figura 31. Agregado gigantesco (alrededor de 500 µm) de cristales de ácido urico (100X, microscopia polarizada). Muy alto riesgo litogénico. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48

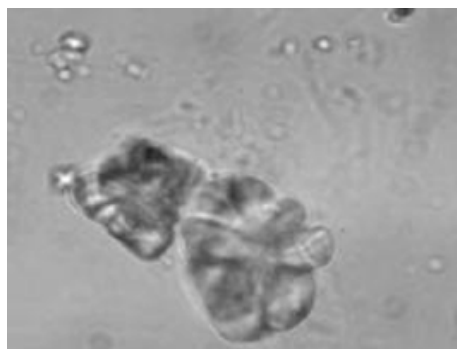


Figura 32. Agregado de maclas de Oxalato cálcico monohidratado (400X, microscopia polarizada). Muy relacionado con litiasis e hiperoxalurias. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48.



Figura 33. Agregado gigantesco de maclas de Indinavir (100X, microscopia polarizada). Su visión constituye el máximo riesgo para una litiasis. Fuente: Dalet, Fernando. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-48.

más cristales siguiendo una ley (plano, centro o eje de macla), de tal forma que ciertas direcciones reticulares son paralelas mientras otras están en posición inversa (Figura 26, 27, 28 y 29) (76).

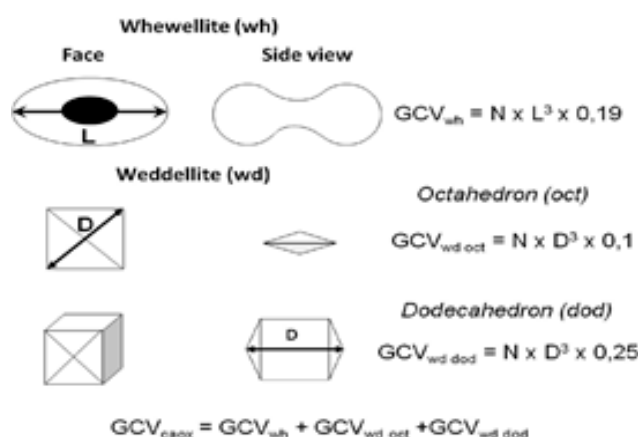
La formación de maclas y su porcentaje relativo se esgrime como una propiedad de valor patológico y elevado riesgo litógeno. En este sentido, cuanto más alta sea la facilidad de una sustancia para maclarse y más alta sea su tasa real de maclación en la muestra mayor será el riesgo. Este parámetro incluye a todas las cristalurias, sin embargo, el ácido úrico, cistina, fosfato bicálcico, oxalato cálcico monohidratado e indinavir son los compuestos de mayor capacidad de maclación, seguidos de oxalato cálcico dihidratado, sulfamidas y triamterene. Adicionalmente, la presencia de microagregados de unidades cristalinas o de sus

maclas se considera como un factor de muy alto riesgo litógeno para todas las cristalurias (Figura 30, 31, 32 y 33) (76).

Número y cantidad

La desaparición de la cristaluria es el mejor indicador de una actividad litogénica bien controlada. Este resultado generalmente se alcanza en pacientes con formas comunes de calcio o nefrolitiasis. Sin embargo, la desaparición total de la cristaluria es un objetivo difícil de conseguir en enfermedades genéticas, como la hiperoxaluria primaria y la cistinuria, que tienen un proceso de cristalización permanente y muy activo. En estas enfermedades graves, una disminución parcial en la cantidad de cristales presentes en las muestras de orina es un objetivo más alcanzable a menudo suficiente para reducir la formación de cálculos.

Generalmente, la abundancia de la cristaluria se evalúa semicuantitativamente contando el número de cristales por campo de observación de alto aumento (400X) (más de 5 cristales debe reportarse como "Abundantes" y cuantitativamente por milímetro cúbico (mm^3)). En este sentido, se ha establecido que una cantidad abundante de cristales de oxalato de calcio monohidratado (whewellita) ($> 200/\text{mm}^3$), es altamente sugestiva de hiperoxaluria primaria tipo 1 y se encuentra en prácticamente todos los pacientes

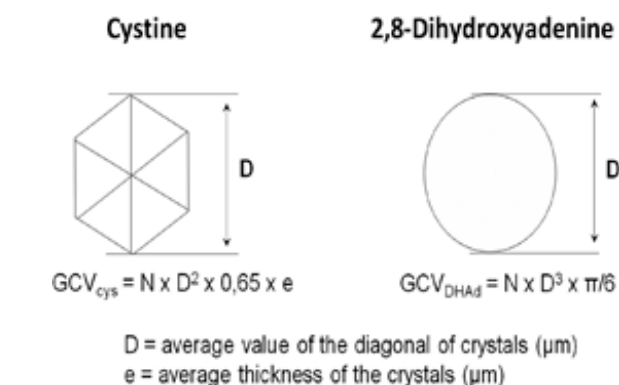


N = número de cristales / mm^3

L = longitud media (mm) de los cristales de whewellita

D = longitud diagonal o (mm) media de los cristales de weddellite

Figura 34. Fórmulas propuestas para el cálculo del volumen cristalino global de cristalluria de oxalato de calcio.



N = número de cristales / mm^3

Figura 35. Fórmulas propuestas para el cálculo del volumen cristalino global de cristales de cistina y 2,8-dihidroxiadenina en la orina. Fuente: Michel Daudon, Vincent Frochot, Dominique Bazin, Paul Jungers. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016; 19 (11–12): 1514-1526.

con hiperoxaluria primaria no tratados, aunque esta enfermedad puede estar asociada con recuentos más bajos especialmente cuando la concentración de calcio es muy baja ($<1 \text{ mmol/l}$).

Así mismo, la presencia de una cantidad abundante de cristales de brushita ($> 500/mm^3$), un hallazgo muy infrecuente, debe impulsar la búsqueda de hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, en los casos de formas graves de nefrolitiasis la cantidad de cristales puede evaluarse con mayor precisión determinando su volumen global ocupado por milímetro cúbico (Volumen Cristalino Global), expresado en mm^3/mm^3 , calculado como el producto del número de cristales por milímetro cúbico multiplicado por el tamaño medio de los cristales en micrómetros y por un factor numérico teniendo en cuenta la forma geométrica de los cristales específicos para cada especie. Las fórmulas propuestas para el cálculo de la abundancia de cristales de whewellita, weddellita, cistina e dihidroxiadenedina se presentan en las figuras 34 y 35 (79).

Al comparar los resultados clínicos y las variaciones en el volumen de cristales en muestras de orina seriadas, se han determinado los umbrales asociados con la recurrencia de cálculos en PH1 y cistinuria. En pacientes con PH1, se asocia un volumen de cristal $<500 \text{ mm}^3/mm^3$, con un menor riesgo de taponamiento tubular

con cristales de oxalato de calcio (80), mientras que en los pacientes con cistinuria, el volumen de cristal de cistina $> 3000 \text{ mm}^3/mm^3$ es predictivo de la próxima recurrencia de cálculos de cistina, mientras que un valor inferior se asocia con una ausencia de recurrencia (81,82).

Conclusiones

La valoración de aspectos cualitativos de la cristalurina como la fase cristalina y morfología de los cristales urinarios patológicos o potencialmente patológicos, permite orientar el diagnóstico etiológico de ciertas entidades clínicas, muchas de ellas asociadas con la litiasis renal y/o el deterioro agudo o crónico de la función renal como la hiperoxaluria primaria o secundaria, hipercalcemia de causa congénita o adquirida, incluyendo el hiperparatiroidismo primario y secundario, intoxicación por etilenglicol o tolueno, hipocitraturia congénita o adquirida, hiperuricosuria primaria o secundaria, trastornos congénitos o adquiridos del equilibrio ácido básico de origen renal como la acidosis tubular renal tipo 1, infecciones urinarias con incrementada actividad ureásica bacteriana; errores innatos del metabolismo de los aminoácidos como cistinuria, xantinuria, tirosinemia y leucinuria, tratamiento prolongado con altas dosis de antibióticos y antivirales como las sulfamidas, aminopenicilinas, fluoroquinolonas, cefalosporinas, indinavir, atazanavir y Aciclovir, entre otros. Adicionalmente, la valoración de los aspectos cuantitativos relacionados al tamaño y espesor de los cristales, la tasa de maclación y agregación, la numeración y cantidad de cristales, así como la frecuencia de aparición de la cristalurina en el paciente; representan una herramienta valiosa para establecer el riesgo litogénico y el pronóstico de aparición o recurrencia de litiasis renal. En relación a la frecuencia, un índice de cristalurina $\geq 0,50$ es indicativo de actividad litogénica persistente y riesgo de recurrencia de cálculos. En cuanto al tamaño y espesor, se tiene que la presencia de unidades cristalinas con tamaños superiores a 20-25 μm para los cristales de oxalato de calcio dihidratado (weddellita) y monohidratado (whewellita) y mayor a 100 μm para ácido úrico y fosfato cálcico hidrogenado, indican la existencia de alteraciones patológicas y mayor riesgo litogénico, mientras que para todos los tipos de cristalurina una mayor facilidad de formación y porcentaje relativo de maclas y agregados es indicativo de riesgo litogénico. En cuanto a la cantidad, se ha

establecido que más de 200 cristales de oxalato de calcio monohidratado (whewellita) por mm^3 , es altamente sugestivo de hiperoxaluria primaria tipo 1, y se encuentra en prácticamente todos los pacientes con hiperoxaluria primaria no tratados, mientras que la presencia de más de 500 cristales de fosfato cálcico (brushita) por mm^3 , es sugestivo de la presencia de un hiperparatiroidismo primario. Adicionalmente, para los casos de formas graves de nefrolitiasis por cristales de oxalato de calcio dihidratado (weddellita) y monohidratado (whewellita), cistina e dihidroxiadenedina, la cantidad de cristales puede evaluarse con mayor precisión determinando el volumen cristalino gotal en mm^3/mm^3 . En este sentido se tiene que en pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1, un volumen cristalino global menor $500 \text{ mm}^3/\text{mm}^3$, se asocia con un menor riesgo de taponamiento tubular con cristales de oxalato de calcio, mientras que en los pacientes con cistinuria, un volumen cristalino global menor a $3000 \text{ mm}^3/\text{mm}^3$, se asocia con una ausencia de recurrencia de litiasis por cálculos cistina.

Referencias

- Daudon M, Fochot V. Crystalluria. Clin Chem Lab Med. 2015;53(Suppl):S1479-1487. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2015-0860>.
- Fogazzi G. Crystalluria: a neglected aspect of urinary sediment analysis. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 379-387. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027276>
- Mulay SR, Shi C, Ma X, Anders HJ. Novel Insights into Crystal-Induced Kidney Injury. Kidney Dis (Basel). 2018;4(2):49-57. <http://dx.doi.org/10.1159/000487671>.
- Daudon M. Crystalluria. Nephrol Ther. 2015;11(3):174-90. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2015-0860>.
- Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL. Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. Lancet. 1986;1:1056-1058. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91329-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91329-2)
- Tiselius HG: Aspects on estimation of the risk of calcium oxalate crystallization in urine. Urol Int 1991;47:255-259. <http://dx.doi.org/10.1159/000282232>.
- Daudon M. Modeles de cristallisation. En: Jungers P, Daudon M, LeDuc A. (Eds.). Lithiase Urinaire. Paris: Flammarion Medecine-Sciences; 1989. p.158.
- Williams AW, Wilson DM. Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. Semin Nephrol 1990;10(1):2-8.
- Víctor Lorenzo, Armando Torres, Eduardo Salido. Hiperoxaluria Primaria. Nefrología. 2014; 34(3): 273-424.
- Badilla J, Herrera J. Litiasis Urinaria en Pediatría. Revista Médica Sinergia. 2019;4(1):23-34. <https://doi.org/10.31434/rms.v4i1.167>
- Asplin JR, Lingeman J, Kahnoski R, Mardis H, Parks JH, Coe FL. Metabolic urinary correlates of calcium oxalate dihydrate in renal stones. J Urol. 1998;159(3):664-668.
- Daudon M, Jungers P, Lacour B. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. Ann Biol Clin. 2004;62(4):379-393.
- Jamenson L, Fauci A, Kasper D, Hauser L, Longo D, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 120va Edición. McGraw Hill; 2019.
- Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Shor N. Nelson Tratado de Pediatría. 20 va Edición. Barcelona: Elsevier; 2016.
- Daudon M. (Ed.). EMC-Nephrologie. Vol.10. Paris: Elsevier Masson; 2013. p.15.
- Cacelín J, Cacelín R. Intoxicación por etilenglicol. Med Int Méx. 2017;33(2):259-284.
- Rodríguez C. Intoxicación por tolueno. Med Leg. Costa Rica. 2020;37(2):53-62.
- Verplaetse H, Verbeeck RM, Minnaert H, Oosterlinck W. Solubility of Inorganic Kidney Stone Components in the Presence of Acid-Base Sensitive Complexing Agents. Eur Urol. 1985;11(1):44-55.
- Unwin RJ, Capasso G, Shirley DG. An overview of divalent cation and citrate handling by the kidney. Nephron Physiol. 2004;98(2):15-20. <http://dx.doi.org/10.1159/000080259>.
- Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Jackson G. Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the determinant factor. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(2):361-369. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfi211>.
- Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. Comptes Rendus Chimie. 2016;19(11-12):1514-1526. <http://dx.doi.org/>
- Amair P, Pernalet N. Ácido úrico y Nefrología. En: Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Consenso Venezolano sobre ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. Caracas: TIPS Imagen y Comunicación 1967, C.A; 2016. p 85-98.
- Mbarki M, Jabrane J, Oussama A, Daudon M. Cristallurie de patients diabétiques. Progr Urol. 2005;5:420.
- Yu TF, Gutman AB. Principles of current management of primary gout. Am J Med Sci. 1967;254(6):893-907.
- Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2004;13(2):181-189. <https://doi.org/10.1097/00041552-200403000-00006>.

26. Asplin JR. Uric acid stones. *Semin Nephrol.* 1996;16(5):412-24.
27. de la Torre P, Villalta V, Sánchez A. Cristales de urato amónico en una orina del servicio de urgencias. *Laboratory Medicine at a glance.* 2018;7:3-6.
28. Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. SER [Online] 2015 [Citado 06 abril 2021]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GPCGota13.pdf>
29. Daudon M, Bouzidi H, Bazin D. Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology. *Urol Res.* 2010;38(6):459-467. <https://doi.org/10.1007/s00240-010-0320-3>.
30. Torres A, Balaguer G, Suria S, Concepción M, Valido P, Lorenzo V, et al. Hipocitraturia en la nefrocalcinosis cálcica: su incidencia en formas hipercalcémicas y normocalcémicas. *Nefrología.* 1990;X(2):154-159.
31. Muñoz-Arizpe R, Escobar L, Medeiros M. Acidosis tubular renal en niños: conceptos actuales de diagnóstico y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex.* [Online]. 2013;70(3):178-194.
32. Bouzidi H, de Brauwere D, Daudon M. Does urinary stone composition and morphology help for prediction of primary hyperparathyroidism?. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011;26(2):565-572. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq433>
33. Romero Pérez, P. Cristalluria masiva asociada a infección urinaria ureolítica: un caso excepcional. *Revista Chilena de Urología.* 2017;82(2):64-71.
34. Meria P, Desgrippes A, Arfi C, LeDuc A. Encrusted cystitis and pyelitis. *J Urol* 1998; 160:3-9.
35. Chi T, Usawachintachit M, Filippou P, Bayne D, Hu W, Chang H, et al. Significant differences in struvite and cystine stone frequency seen among Chinese nephrolithiasis patients living in North America compared to those living in China. *Transl Androl Urol.* 2016;5(3):375-380. <http://dx.doi.org/10.21037/tau.2016.04.07>
36. Bouzidi H, Daudon M. Cystinuria: from diagnosis to follow-up. *Ann. Ann Biol Clin.* 2007;65(5):473-481.
37. Cabrera-Morales CM. Cistinuria: diagnóstico y aproximación terapéutica. *Anales Sis San Navarra.* 2011;34(3):53-461.
38. Simmonds HA, Van Acker KJ, Cameron JS, Snedden W. The identification of 2,8-dihydroxyadenine, a new component of urinary stones. *Biochem J.* 1976;157(2):485-487.
39. Bollée G, Dollinger C, Boutaud L, Guillemot D, Bensman A, Harambat J, et al. Phenotype and genotype characterization of adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):679-688. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009080808>.
40. Stratta P, Fogazzi GB, Canavese C, Airolidi A, Fenoglio R, Bozzola C, et al. Decreased kidney function and crystal deposition in the tubules after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):585-590. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.028>
41. Bouzidi H, Lacour B, Daudon M. 2,8-dihydroxyadenine nephrolithiasis: from diagnosis to therapy. *Ann Biol Clin (Paris).* 2007;65(6):585-592.
42. Hoffmann M, Talaska A, Bocquet JP, Le Monies de Sagazan. H, Daudon M. Acute renal failure and 2,8-dihydroxyadeninuria. *Nephrologie.* 2004;25:297-300.
43. Katica M, Ahmed N, Gradasevic N, Salkic A, Dervisevic E. A contribution to the study of crystalluria: significance in the diagnosis of metabolic and renal diseases. *J Adv Vet Bio Sci Tech.* 2020;5(2):81-89.
44. Pontón R. Errores congénitos del metabolismo: tirosinemias. *Invenio.* 2004; 7(12): 117-126.
45. Busto R, Castellanos M, Font L, Rodríguez E, Rodríguez B. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Caso único en Cuba. *Rev Méd Electrón [Online].* 2014 [citado el 10 de abril de 2021]; 36(5). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol5%202014/tema13.htm>
46. Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs.* 2004;64(3):245-275. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200464030-00003>.
47. Hanabusa H, Tagami H, Hataya H. Renal atrophy associated with long-term treatment with indinavir. *N Engl J Med.* 1999;340(5):392-393.
48. HR Chang, PM Pella. Atazanavir Urolithiasis. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2158-2159.
49. Izzedine H, M'rad MB, Bardier A, Daudon M, Salmon D. Atazanavir crystal nephropathy. *AIDS.* 2007; 21: 2357-2358. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f17503>
50. Fariña LA, Palou Redorta J, Chechile Toniolo G. Reversible acute renal failure due to sulfonamide-induced lithiasis in an AIDS patient. *Arch Esp Urol.* 1995;48(4):418-419.
51. Crespo M, Quereda C, Pascual J, Rivera M, Clemente L, Cano T. Patterns of sulfadiazine acute nephrotoxicity. *Clin Nephrol.* 2000;54(1):68-72.
52. Izzedine H, Valantin MA, Daudon M, Mohand HA, Caby F, Katlama C. Efavirenz urolithiasis. *AIDS.* 2007;12;21(14):1992. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282ef792f>
53. Zanetta G, Maurice-Esteva L, Mousson C, Justrabo E, Daudon M, Rifle G, et al. Fosarnet-induced crystalline glomerulonephritis with nephrotic syndrome and acute renal failure after kidney transplantation. *Transplantation.* 1999;67(10):1376-1378.
54. Potter J Weinberg A, West R. Ampicillinuria and Ampicillin Crystalluria. *Pediatrics.* 1971;48(4):636-639.
55. Christakos A, Bowen DK, Doolin EJ, Tasian GE, Kolon TF. Case report: Ampicillin-induced stone formation causing bilateral ureteral obstruction during pelvic surgery. *Urol Case Rep.* 2019;24:100851. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eucr.2019.100851>.

56. Couto J, Dos Santos LP, Alves JC, López R, Maldonado C. Amoxicillin Crystalluria: A Rare Side-Effect of a Commonly Prescribed Antibiotic. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2017;4(10):000736. <http://dx.doi.org/10.12890/2017μ000736>.
57. Fogazzi GB, Cantù M, Saglimbeni L, Daudon M. Amoxycillin, a rare but possible cause of crystalluria. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(1):212-214.
58. Fogazzi G, Garigali G, Brambilla C, Daudon M. Ciprofloxacin crystalluria. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2006;21(10):2982-2983.
59. Thorsteinsson SB, Bergan T, Oddsdottir S, Rohwedder R, Holm R. Crystalluria and ciprofloxacin, influence of urinary pH and hydration. *Chemotherapy.* 1986;32(5):408-417.
60. Khan M, Ortega LM, Bagwan N, Nayer A. Crystal-induced acute kidney injury due to ciprofloxacin. *J Nephropathol.* 2015;4(1):29-31. <http://dx.doi.org/10.12860/jnp.2015.06>
61. Akl KF, Masri AT, Hjazeen MM. Acute urine retention induced by ceftriaxone. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(6):1226-1228.
62. Mohkam M, Karimi A, Gharib A, Daneshmand H, Khatami A, Ghojevand N, et al. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(5):690-694. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0401-2>
63. Avci Z, Koktener A, Uras N, Catal F, Karadag A, Tekin O, et al. Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy: a prospective study in 51 children. *Arch Dis Child.* 2004;89(11):1069-1072. <http://dx.doi.org/10.1136/ad.2003.044156>.
64. Daudon M, Estépa L, Viard J, Joly D, Jungers P. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet.* 1997;349(9061):1294-1295.
65. Famularo G, Di Toro S, Moretti S, De Simone C. Symptomatic crystalluria associated with indinavir. *Ann Pharmacother.* 2000;34(12):1414-1418. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.10092>.
66. Gagnon RF, Alli AI, Watters AK, Tsoukas CM. Indinavir crystalluria. *Kidney Int.* 2006;70(12):2047. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001795>.
67. Viglietti D, Verine J, De Castro N, Scemla A, Daudon M, Glotz D, et al. Chronic interstitial nephritis in an HIV type-1-infected patient receiving ritonavir-boosted atazanavir. *Antiv Ther.* 2010;16:119-121.
68. de Lastours V, Ferrari R, Daudon M, Porcher R, Loze B, Sauvageon H, et al. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(8):1850-1856.
69. Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Hishima T, Ando M, Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J.* 2015;8(2):137-142. <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfv015>
70. Eterslund NA, Larsen ML, Mygind H. Acyclovir crystalluria. *Scand J Infect Dis.* 1988;20(2):225-228.
71. Becker BN, Fall P, Hall C, Milam D, Leonard J, Glick A, Schulman G. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(4):611-615.
72. Andrews AR, Yu D, Lyon AW. Diagnostic Challenges with Acyclovir Crystalluria. A Case Study. *EJIFCC.* 2020;31(2):157-163.
73. Mason W, Nickols H. Crystalluria from Acyclovir Use. *N Engl J Med* 2008; 358:e14.
74. Parent X, Schieffer F. Felbamate crystalluria. *Ann. Biol. Clin.* 2010; 68(5):609-613.
75. Rengstorff DS, Milstone AP, Seger DL, Meredith TJ. Felbamate overdose complicated by massive crystalluria and acute renal failure. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(6):667-669.
76. Dalet F. El sedimento urinario: ¿qué hay de nuevo en algo tan viejo?. *Act Fund Puigvert* 1999;18(3):135-148.
77. Daudon M, Cohen-Solal F, Jungers P, in: Kok DJ, Romjin HC, Verhagen PCMS, Verkoelen CF (Eds.). *Euroolithiasis, Proc. 9th European Symposium on Urolithiasis*, Shaker Publishing, Maas- tricht, The Netherlands, 2001, p. 261.
78. Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, Lacour B, Jungers P. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int.* 2005;67(5): 1934-1943. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00292.x>.
79. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chimie.* 2016;19(11-12):1514-1526. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.04.010>
80. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2012;27(5):1729-1736.
81. Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, Gagnadoux MF, Knebelmann B, Jungers P. Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res.*2003;31(3): 207-211. <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-003-0319-0>.
82. Daudon M, Estépa L, Gagnadoux MF, Lacour B, Jungers P, in: Borghi L, Meschi T, Briganti A, Schianchi T, Novarini A (Eds.). *Kidney Stones*. Cosenza: Editoriale Bios; 1999, p. 531.

SANTOS ANÍBAL DOMÍNICI (1869-1954).

Gustavo Benítez Pérez¹, María Fatima Garcés²,

¹Médico Cirujano, Dr. en Gerencia, Profesor Titular, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina. Jefe del Departamento de Cirugía HUC-UCV. ²Licenciada en Bioanálisis. Dra. En Ciencias Mención Bioquímica. Profesor Titular. Cátedra de Bioquímica "A". Coordinador del Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas. Director de la Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación: 22 Abril 2021. Aceptado: 30 mayo 2021.

RESUMEN:

Santos Aníbal Domínici fue un médico, investigador, escritor y diplomático que nació el 19 de junio de 1869 en Carúpano, estado Sucre, Venezuela. Hijo del abogado Aníbal Domínici y de Elina Otero. Obtuvo el Título de Bachiller en Filosofía de la Colonia Británica (Puerto España, Trinidad) en 1883, y el de Bachiller en Ciencias Médicas en la UCV el 8 de febrero del año 1890, una semana después, presentó y aprobó el examen del doctorado y recibió el título de Doctor en Medicina. Domínici continuó sus estudios en la Universidad de París y obtuvo el título de Doctor en Medicina en 1894. En junio regresó a Caracas, se incorporó a la Sociedad Médica-Quirúrgica siendo designado Presidente para el período 1895-1896. Diseñó un programa de reformas que debía comprender y abarcar la reorganización del Hospital Vargas, concursos de oposición e incorporó en el pensum las tres clínicas fundamentales (Pediatria, Medicina y Cirugía). Contribuyó a fundar la Revista Anales de la Universidad Central, a la Academia Nacional de Medicina y a la Gaceta Médica de Caracas. Fundó y dirigió el primer Laboratorio de Bacteriología y Seroterapia, que luego junto a los doctores Nicanor Guardia hijo, Enrique Meier Flégel, Elías Rodríguez y Pablo Acosta Ortiz, crearían el "Instituto Pasteur" el 1° de abril de 1895. Fue el primero en encontrar en Venezuela, en 1894, el parásito del paludismo, hallazgo que publicó dos años después en la revista El Cojo Ilustrado. En el año 1895, inauguró en el Hospital Vargas, la Cátedra de Clínica Médica y Patológica que regentó hasta 1901. Fue nombrado Rector de la Universidad Central por Cipriano Castro en 1899 y destituido y enviado a prisión en 1901. Se incorporó en la revolución Libertadora desde 1901-1903; al fracasar ese movimiento, se radicó en París, dedicándose al ejercicio de su profesión. Parte importante de la vida de Domínici es reconocida por su actuar en la diplomacia Mundial entre 1910-1922. En 1936 regresó a Venezuela tras la muerte del General Gómez, como Ministro de Sanidad. Embajador en la santa sede de 1938 hasta 1942. En 1941, participó en la fundación del Colegio Médico del Distrito Federal del cual fue presidente. Fue elegido Individuo de Número en la Academia Nacional de Medicina y electo presidente de la Academia de Medicina (1944-1946). En 1944 creó la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina, el cual preside (1944-1952). En 1949 se incorporó a la Academia Venezolana de la Lengua. Concurrió a la jefatura de la cátedra clínica médica en 1945 (segunda jefatura). Falleció el 29 de septiembre de 1954 en el Paraíso, Caracas a sus 85 años de edad.

Palabras claves: Santos Aníbal Domínici, médico, investigador, diplomático.

SANTOS ANÍBAL DOMÍNICI (1869-1954).

SUMMARY

Santos Aníbal Domínici was a doctor, researcher, writer and diplomat who was born on June 19, 1869, in Carúpano, Sucre state, Venezuela. He was the son of lawyer Aníbal Domínici and Elina Otero. He obtained his bachelor's degree in Philosophy from the British Colony (Port of Spain, Trinidad) in 1883, and his Bachelor's Degree in Medical Sciences from the UCV on February 8, 1890. One week later, he presented and passed the doctorate exam, and He received the title of Doctor of Medicine. Domínici continued his studies at the University of Paris and obtained the title of Doctor of Medicine in 1894. In June he returned to Caracas, he joined the Medical-Surgical Society and was appointed President for the period 1895-1896. He designed a reform program that should include and encompass the reorganization of the Vargas Hospital, competitive examinations, and incorporated the three fundamental clinics (Pediatrics, Medicine, and Surgery) into the curriculum. He contributed to founding the Revista Anales de la Universidad Central, the National Academy of Medicine and the Gaceta Médica de Caracas. He founded and directed the first Bacteriology and Serotherapy Laboratory, which later, together with doctors Nicanor Guardia Jr., Enrique Meier Flégel, Elías Rodríguez and Pablo Acosta Ortiz, founded the "Pasteur Institute" on April 1, 1895. He was the first to find in Venezuela, in 1894, the malaria parasite, a finding that he published two years later in the magazine El Cojo Ilustrado. In the year 1895, he inaugurated in the Hospital Vargas, the Chair of Medical and Pathological Clinic which he ran until 1901. He was appointed Rector of the Central University by Cipriano Castro in 1899 and dismissed and sent to prison in 1901. He joined the "revolución Libertadora" from 1901-1903; When that movement failed, he settled in Paris, devoting himself to the exercise of his profession. An important part of Domínici's life is recognized by his actions in world diplomacy between 1910-1922. In 1936 he returned to Venezuela after the death of General Gómez, as Minister of Health. He was ambassador to the Vatican from 1938 to 1942. In 1941, he participated in the founding of the Medical College of the Federal District, of which he was president. He was elected a "Individuo de Número" in the National Academy of Medicine and later elected president of the Academy of Medicine (1944-1946). In 1944 he created the Venezuelan Society for the History of Medicine, which he chaired (1944-1952). In 1949 he joined the Academia Venezolana de la Lengua. He competed for the medical clinical chair in 1945 (second period). He died on September 29, 1954, in Caracas at the age of 85.

Keywords: Santos Aníbal Domínici, medical, investigator, diplomatic.

Solicitar copia a: Gustavo Benítez Pérez (gbenitezp2009@gmail.com)

SANTOS ANÍBAL DOMÍNICI

Los Domínici son producto de la inmigración corsa que se asentó en el oriente del país, que se inició con la llegada de Antonio Oletta, José Vicente Franceschi y Juan Bautista Lucca en Carúpano, en 1821, 1828 y 1833, respectivamente (1-3). Hijo primogénito del matrimonio de Aníbal Domínici y de Elina Otero. Su padre Aníbal Domínici famoso abogado, jurisconsulto, periodista, escritor y político venezolano, miembro fundador de la Academia Venezolana de la Lengua y primer ministro de educación de Venezuela, cuya familia emigró desde la isla de Córcega cuando todavía formaba parte de la República de Génova (4-6). Santos Aníbal Domínici nació el 19 de junio de 1869 en Carúpano, Parroquia Santa Rosa de Lima, Plaza Santa Rosa Diagonal a la Catedral, Distrito Bermúdez, Estado Sucre, Venezuela.

PRIMARIA

Realiza sus estudios de primaria a finales de la década de los 70 (1875-1880) en el Colegio Santa Rosa de Lima en Carúpano (7-9), su director era el Br. José Jesús Martínez Mata (9), y su profesor era el presbítero Doctor Ramos Martínez (10) allí estudiaban José Antonio Ramos Sucre (11) y Bartolomé Tavera Acosta (12), luego como no contaban con una institución donde realizará estudios secundarios, sus padres lo envían a Trinidad para realizar dichos estudios (13,14).

SECUNDARIA 1880-1884

La Isla de Trinidad en 1797 fue usurpada por los ingleses (15,16). Santos Aníbal Domínici se traslada allí en 1880, esta Isla era miembro de los territorios de ultramar de la Corona Inglesa, limítrofe al Estado Sucre y donde las familias enviaban a estudiar bachillerato e inglés a sus hijos en el Colegio Bolívar de Puerto España, Trinidad, obteniendo el Título de Bachiller en Filosofía de la Colonia Británica en 1883, y en 1884 regresa a Caracas para iniciar su carrera universitaria en la Universidad Central de Venezuela. También en esta Isla se mantenían los emigrados Políticos de los presidentes de turno del siglo XIX y parte del XX, y sobre todo los del Oriente del País, Sucre, Nueva Esparta, Anzoátegui y Monagas (17,18).

UNIVERSITARIA 1884-1890

En el año de 1884, a los 15 años presenta los exámenes exigidos en Venezuela, para obtener la reválida del título de bachiller en Filosofía de la U.C.V. obtiene su título, e ingresa a la Facultad de Medicina, en las aulas universitarias-UCV Caracas. Allí es influenciado por las ideas positivistas (19) que en biología sostienen Ernest y Villavicencio (20), que permitió a las juventudes de postrimerías del siglo XIX (21), leer a los clásicos latinos y griegos en sus propias fuentes. Influenciado hacia las ciencias médicas, se graduó de bachiller en esa ciencia el 8 de febrero del año 1890, a los 21 años presentando como tesis, los temas siguientes:

1. El fórceps de Tarnier, no es necesario en la práctica de los verdaderos parteros.
2. Influencia del sistema sobre la circulación.

Siendo rector de la ilustre Universidad Central, el doctor Agustín Istúriz, recibe el 14 de febrero de 1890 el título de Doctor en Ciencias Médicas, previa obligada presentación de las siguientes tesis:

- Localizaciones cerebrales
- Origen urinario de la eclampsia puerperal
- Ataxia locomotriz progresiva.

Poco después, en los primeros meses de 1890, se incorporó como docente de la Facultad de Medicina con el nombramiento de profesor interino de la Cátedra de Patología Externa (22).

INICIACION EN EL MUNDO EUROPEO:

ESTUDIOS EN LA UNIVERSIDAD DE PARIS 1890-1894

Santos Aníbal Domínici, inicia sus estudios médicos de reactualización y especialización en La Sorbona, Universidad de Paris, ubicada, en el barrio latino, en la (*rué de l'ecole de Medicine*). Su *pensum* de estudio estaba localizado por facultades, escuelas y cátedra, estas tenían un jefe de cátedra por concurso, y profesores de diferentes escalafones académicos. Los estudios médicos presentaban, una metodología praxista, que venía a ser la sala clínica, con los pacientes y el médico a lado de la cabecera de este evolucionando con su signo-sintomatología del día a día. El Profesor Jefe de cátedra era el que dictaba la materia (23,24).

Para ser doctor de medicina en la Sorbona Universidad de París, los estudiantes tenían que aprobar (4) cuatro años, de la unidad curricular la cual estaba aunada al ejercicio práctico, mantenía un sentido de rotación por especialidades, donde hacían las diferentes pasantías clínicas hospitalarias que eran medicina, cirugía y obstetricia y la rotación por las sub-especialidades, al final tenían que presentar un examen en cada pasantía clínica primigenia, más la presentación de un trabajo especial de grado o tesis de grado en un aspecto investigativo, paso necesario para obtener el Título de Médico Francés y poder ejercer la profesión en Francia. Los franceses padres de la semiología clínica, habían diseñado las pasantías extracurriculares en externado e internado, que dependían del currículo básico y eran por concurso y difícil selección. Después de aprobar el primer año en la Sorbona Facultad de Medicina dominaban las historias clínicas con su sintomatología y signología, ayudantes quirúrgicos, venoclisis, punciones. Los externos pertenecían al personal de planta de los hospitales franceses coordinada por la oficina de asistencia pública parisina, que hacía la coordinación inter-hospitalaria. Este externo, luego de un año de arduo y extenuante trabajo concursaba para el internado el cual era un grupo más restringido (25).

El Dr. José Gregorio Hernández al cual conocía desde sus estudios en la Universidad Central de Venezuela, lo introduce en el mundo académico médico francés y lo recomienda al Dr. Matías Duval padre de la embriología francesa, y este se lo presenta al Dr. George Hayem, el cual era profesor de terapéutica medica en la Sorbona desde 1889, y del hospital Saint-Antonie en La Bastilla, donde desarrollo la Hematología Francesa por tres (3) décadas. El Dr. Hayem discutió la vía investigativa del Dr. Domínici y le ofrece un cargo clínico bajo la dirección del Dr. Nicolás Gilbert, jefe de laboratorio de investigaciones clínicas y profesor docente de la Facultad de Medicina de París, que a la larga desarrollaría la Hepatología Francesa, en los campos de enfermedades hepáticas y del tracto biliar, y de consecuencias clínicas fisiopatológicas, bioquímicas y bacteriológicas, campos investigativos a los cuales Domínici estaba sumamente interesado.

A los 21 años ingresa a trabajar, con el Dr. Gilbert con el grado de asistente y realizó su tesis doctoral en la universidad de la Sorbona, París Francia titulada "*Des angiocholites et cholecystitis suppurées*", en 1894, que fue citada en textos de medicina de G. Dieulafoy:

Pathologie Interne con Gilbert. Domínici estudio la flora bacteriológica del colédoco, demostrando que la bilis no es antiséptica, ni microbicida y no destruye las bacterias como se pensaba; siendo un medio de cultivo apropiado y no atenúa la virulencia bacteriana; el colibacilo, el estreptococo, el estafilococo, se desarrollan en la bilis; demostraron además que la infección de los conductos biliares precede con frecuencia la formación de litiasis. Los jurados de la tesis fueron el Dr. Pierre Potain y el Dr. Anatole Marie Chauffard, obtuvo calificación máxima y mención honorífica. Sus primeros trabajos publicados en Europa, alrededor de (12) trabajos, fueron con Gilbert y tal vez fue el primer venezolano que aplicó lo que se llamaría el método científico en medicina, utilizó la clínica como máxima expresión, y la metodología científica e investigación en la patología hepática biliar, como un campo nuevo.

En 1892, planifica con Razetti, la proyección y los cambios, en la Facultad de Medicina y su proyección en el entorno social (denominado plan Paris por Archila que desarrollaría Razetti al llegar a Caracas el 13 de marzo de 1893, además, se funda la Sociedad de Médicos y Cirujanos de Caracas y de la Gaceta Medica de Caracas (25).

CARACAS VENEZUELA 1894-1900

Santos Aníbal Domínici regresó a Venezuela en junio de 1894, incorporándose a la Sociedad Médica-Quirúrgica y realizó el proyecto de reglamentación higiénica del sistema educacional de Caracas y en 1895 es elegido presidente para el período 1895-1896. Se ingresan miembros del interior del país y se aprueba el proyecto del externado e internado en los hospitales del Distrito Federal. El gran programa de reformas debía comprender y abarcar; la reorganización del Hospital Vargas, sobre bases de concursos de oposición para proveer los cargos del externado, el internado, las jefaturas del servicio y el profesorado; la incorporación al pensum de estudios de las tres clínicas (Medica, Quirúrgica y Obstetricia); la creación del "Instituto Pasteur" y los Anales de la Universidad Central; la instalación de la Sociedad de Médicos y Cirujanos; y por último, la fundación de la Academia Nacional de Medicina y la publicación de la Gaceta Médica de Caracas. Justo es reconocer que si, Domínici puso toda la energía de su espíritu y la brillantez de su intelecto en la ejecución de la casi totalidad de las reformas e

innovaciones planeadas en París, La Academia Nacional de Medicina y su órgano oficial de publicidad, la Gaceta Medica de Caracas, son productos de la mente creadora y la voluntad realizadora de Luis Razetti (23-27).

Bajo la iniciativa del Dr. Razetti con el Dr. Francisco Antonio Riskey, (vice-Rector de la Universidad), son creadas por Decreto del General Joaquín Crespo presidente de la Republica, el 31 de enero de 1895, las primeras cátedras clínicas en la U.C.V. la de Clínica Médica y Anatomía Patológica, la de Clínica Quirúrgica y la de Clínica Obstetricia y Ginecología, siendo designados Catedráticos Santos A. Domínici, Pablo Acosta Ortiz y Miguel Ramón Ruiz, respectivamente. Las actividades regulares de las nuevas cátedras se iniciaron en marzo con las lecciones inaugurales en el Hospital Vargas. Acosta Ortiz (31 años) pronunció la suya, el viernes 1º, Domínici (26 años) el miércoles 6 en su Lección Inaugural de Clínica Médica y Ruiz (42 años) el lunes 11. Con la creación de estas nuevas cátedras, el pensum de la Facultad de Medicina y sus profesores correspondientes era el siguiente: Anatomía descriptiva (profesor doctor Juan M. Escalona); Patología Interna (profesor doctor F. A. Riskey); Fisiología Experimental (profesor doctor José Gregorio Hernández); Obstetricia (profesor doctor L. Razetti); Patología Externa (profesor doctor H. Rivero Saldivia) e Higiene (profesor doctor David Lobo). Por decreto de agosto de 1896, se agregaron Física y Química médicas; Terapéutica y Materia Medica; Ginecología y Pediatría; Antropología; Medicina Legal y Toxicología e Historia de la Medicina. El 2 de julio de 1895, se decretan los concursos para el Internado y Externado del Hospital Vargas, a su proposición de la Sociedad de Médicos y Cirujanos de Caracas. Se realizan por primera vez los días 7 y 9 de agosto, desde entonces fue una tradición hospitalaria hasta 1947 (25-29).

En Caracas, funda y dirige el primer laboratorio de Bacteriología y Seroterapia, que más tarde, con colaboración de los doctores E. Meier Flegel, Nicanor Guardia hijo, Elías Rodríguez y Pablo Acosta Ortiz, se convierte en el Instituto Pasteur de Caracas, fundado el 1º de abril de 1895, en el que se comienza a estudiar científicamente y por primera vez en Venezuela, nuestros problemas de Patología y se ponen en práctica los métodos modernos, curativos y preventivos, con nuestras enfermedades. Santos A. Domínici, envía por primera vez en Venezuela en 1894, la producción de la vacuna antivariólica por inoculación del virus vaccino a la ternera. Años más tarde, se presentó en la capital de

una epidemia de viruelas y se vacunaron con ese virus, más de 40.000 mil personas; posteriormente se logró resguardar del contagio en todo el país, a más de medio millón de personas, que fueron vacunados con la pulpa de glicerina obtenida en el Instituto Pasteur Caraqueño. Domínici, planeó organizar el Hospital de Aislamiento, con el carácter de médico epidemiólogo (30).

Emprendió la preparación del suero antiofídico, según la técnica de Calmette. Dentro de ese plan de innovaciones emprendió, con la colaboración de Meier Flegel y Nicanor Guardia hijo, el tratamiento con la tuberculina recomendado por Koch, en su servicio del Hospital Vargas (22). Trato por primera vez en el país, casos de difteria, con el suero específico de Roux traído desde París y puesto a disposición de los colegas que lo requirieron para su empleo.

Fue Domínici quien, descubre por primera vez el parásito de Laveran en sus varias formas evolutivas, acontecimientos que le valió el merecido título de "Laveran venezolano", con que le bautizaron sus discípulos (31-35). En 1894, con un microscopio adquirido en Francia y equipo completo microscópico inicia el estudio de pacientes con fiebre prolongadas con sospecha de paludismo y recién llegado en el mes de junio observa por vez primera, los mismos parásitos que habían sido descubiertos por Laveran en Francia en los enfermos con paludismo. El caso completo se publicó en la Gaceta Medica en noviembre 1894. Domínici y Meier y el total de casos se publicó en 1896 en el Cojo Ilustrado, contribución al estudio del hematozoario de Laveran en Venezuela (36). En el estudio del amorfo complejo conocido con el nombre de "fiebres prolongadas de Caracas", introduce Domínici el empleo de la seroreacción de Widal, logrando así, separar el grupo de la fiebre tifoidea clásica apoyándose, además, en las lesiones anatómicas características. Con la separación del paludismo, por la constatación del hematozoario de Laveran y de la fiebre tifoidea, por la serorreacción de Widal, logrando así Domínici esclarecer, el intrincado problema clínico y terapéutico suscitado por la fiebre en Venezuela (37). Con el investigador venezolano Rafael Rangel, inicia Domínici un gran programa de investigaciones científicas, entre las que cabe mencionar de manera muy especial, la clasificación de los zancudos del valle de Caracas y la etiología de la anemia tropical, relacionándola con el descubrimiento, por parte de Rangel, del anquilostoma duodenal en las heces de enfermos venidos del interior de la República, con cuadros de anemia.

El Instituto Pasteur de Caracas, tuvo su sede en Velázquez a Santa Rosalía, se instaló el 1º de abril de 1895, bajo la dirección de Santos A. Domínici. Se componía de cinco secciones 1ª) de investigación científica; 2ª) de seroterapia y opoterapia; 3ª) de vacuna animal; 4ª) de microscopia clínica, y 5ª) de microbiología. Su director Santos Aníbal Domínici había sido el primero en encontrar en Venezuela, en 1894, el parásito del paludismo, hallazgo que publicó dos años después y que fue citado en la edición de 1907 del clásico *Traité du Paludisme* por Carlos Alfonzo Laveran, el descubridor del hematozoario, agente etiológico de esta enfermedad tropical. En este Instituto, Santos Domínici, E. Meier y Flegel y Elías Rodríguez hijo, aplicaron por primera vez entre ellos el suero antidiftérico, cinco meses después de la publicación de su descubrimiento en Francia, lo cual constituye una transferencia de tecnología rápida y eficaz, posibilitada por la existencia en Venezuela de personas preparadas. El medio estaba listo para aplicar con celeridad la ciencia médica extranjera e incluso para investigar al mundo en una escala local, las características de enfermedades universales y tropicales". El Instituto Pasteur de Caracas, asimismo, almacenó suero antidiftérico, antiestreptococcico y antitetánico, preparó el suero antiofídico de Calmette y el antileproso. En 1896 también en él se preparó la vacuna antivariólica y en 1897 se estableció un servicio gratuito de vacunación contra la viruela. Esta medida fue muy eficaz cuando apareció al año siguiente una fuerte epidemia de tan funesto mal (30,34,35).

El Instituto Pasteur de Caracas se dedicó además a labores docentes e inauguró, en 1896, un curso de bacteriología. Domínici trajo del Instituto Pasteur de París una colección completa de gérmenes patógenos, que conservaron activos hasta la desaparición del Instituto, y con lo cual dieron varios cursos de bacteriología práctica. Con Rafael Rangel, técnico de primera clase, formado en el laboratorio de Histología y Microbiología del doctor José Gregorio Hernández, en la Universidad Central, y quien colaboró con el Instituto. Instituyó un programa de investigaciones cuyos primeros puntos debían ser clasificados de los zancudos del valle de Caracas y el estudio de la anemia tropical". Desde 1896 en este Instituto Domínici utiliza, como simultáneamente lo hacía Francisco A. Rísquez, junto con Bernardino Mosquera, la recién descubierta reacción de Widal para el diagnóstico de la fiebre tifoidea. Sin embargo, este Instituto que fue muy útil e importante para Venezuela, establecido en 1895, tuvo

una duración de siete años, debido a que durante el gobierno del General Cipriano Castro, Domínici tuvo que exiliarse y cesó de funcionar en 1902 (30,34,35,38).

EN EL RECTORADO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

EN EL GOBIERNO DE CIPRIANO CASTRO 1899-1901

El 19 de diciembre de 1899, Domínici fue nombrado Rector de la Universidad Central por el nuevo presidente de la República Cipriano Castro. Mientras ocupaba el cargo de rector de la Universidad Central, Domínici fue también nombrado miembro de la Junta Administradora de los Hospitales Civiles del Distrito Federal, entre cuyas funciones de esta Junta se encontraba la de "ejercer la autoridad administrativa de todos los hospitales" y "dictar los Reglamentos" correspondientes (39).

LA "SACRADA"

A fines del 1900, muchos venezolanos abrieron los fuegos contra la peste militar y el azote de los caudillos encabeza el movimiento de un periódico humorista con una nota sobre el "general Alfonzo Sacre" y su caricatura. El proyecto tuvo éxito y se instaló una junta encargada. Al día siguiente contestó el rector en sentido favorable a los estudiantes, y el Ejecutivo replicó por decreto del mismo día clausurando el establecimiento y suspendiendo el pago de las partidas presupuestarias correspondientes. En 1901 por haber adoptado frente al dictador una actitud definida a favor de los estudiantes, quienes habían provocado disturbios con ocasión de un episodio denominado "*La Sacrada*", Domínici es destituido y conducido a prisión de la cual se fugó y se enroló en la revolución libertadora (40,41).

LA REVOLUCIÓN LIBERTADORA 1901-1903

En diciembre de 1901 al fugarse de la prisión, Domínici se incorpora a un movimiento insurreccional comandado por el General y Banquero Manuel Antonio Matos, el cual la dirigía y era el mayor inversor como financista, como Médico Militar, y junto a José Brito, forman los médicos, parte del cuartel general acantonado en Carúpano en mayo de 1902. Aproximadamente estuvo 18 meses como médico cirujano mayor, y es parte de la

organización de un Gobierno Militar Revolucionario; para derrotar a Cipriano Castro y a sus acólitos. Reconociendo el fracaso de esta revolución, se embarca a la Isla de Trinidad y de allí a Nueva York y como destino final París, Francia, allí es auxiliado por el jefe de servicio del Hotel Dieu, hospital Parisino donde se había formado a final del siglo XIX, que en su momento el Dr. Gilbert era el jefe, quien había sido su tutor y se mantenía como un gran amigo (42,43).

DIPLOMACIA 1910-1922

Estando el Dr. Santos Domínici en París Francia en 1909, el General Juan Vicente Gómez depone a su compadre, el General Cipriano Castro el cual no puede regresar al país. Domínici es nombrado ministro residente en Berlín capital de Alemania. En 1911-1915, se encargará de la relación diplomática con Inglaterra e Irlanda. Al inicio de la primera Guerra Mundial (1914-1918) Domínici es trasladado a Washington DC, Estados Unidos de América, ahí fue nombrado en 1914 embajador extraordinario y ministro plenipotenciario en los Estados Unidos, México y Cuba (1915-1922) (20,44,45).

Domínici ejerció su cargo como fiel servidor y defensor del régimen gomecista. Enfrentó los diversos problemas causados por la Primera Guerra Mundial, particularmente en las relaciones con los Estados Unidos. Durante este conflicto, Venezuela mantuvo neutralidad, pero los EE.UU. temían su acercamiento hacia Alemania, país que quería sentar bases militares en el Caribe. El ministro Domínici manejo el tema directamente, haciendo ver al departamento de Estado que toda posibilidad de entregar Margarita a Alemania estaba descartada por completo pues ningún venezolano ni sus gobernantes tolerarían ver “flamear siquiera por una hora un pabellón extranjero sobre una tierra tan cara al corazón de los venezolanos” y luego cambia la dirección del razonamiento para afirmar: “El Gobierno de Venezuela no permitirá jamás que un enemigo de los Estados Unidos ponga en práctica medio alguno que pudiera ir contra la seguridad del pueblo norteamericano”. En realidad, era evidente, nada tenía que ver el sentimiento patriótico de los venezolanos sobre la Isla de Margarita con la seguridad del pueblo americano y las maniobras de sus enemigos, pero, al mezclar ambos argumentos encontraba una forma elegante de relacionar la solidaridad venezolana con Estados Unidos con motivo de indiscutible patriotismo.

Domínici convenció al gobierno estadounidense de que Venezuela nunca cedería su soberanía y dominio sobre los territorios insulares venezolanos, de esta manera, lo expresado por Domínici interrumpió una posible intervención norteamericana en Venezuela (46).

Fue en Domínici una “evolución” en su pensamiento lo que lo llevo de fiel amigo y servidor de Gómez a ferviente “revolucionario” y renunció a su cargo en 1922 por su protesta ante la maniobra continuista del presidente Gómez. En su renuncia Domínici manifestó su inconformidad con la errónea fórmula “constitucional” escogida por el presidente, señalando que tal condición representaba el establecimiento de un régimen dinástico, incompatible con el manejo de un estado moderno republicano y un retroceso enorme en nuestro devenir histórico. Por estas razones, fundamentalmente de índole moral, señaló la imposibilidad de seguir en el cargo que ejercía y se exilió nuevamente en París (47,48).

Reinstalado en París desde finales de 1922, Domínici volvió al ejercicio de su profesión que había prácticamente abandonado en su mayor parte durante los últimos doce años de funciones diplomáticas. El 27 de diciembre de 1927 contrajo nupcias con la señorita caraqueña María Machado. María Machado contaba entre sus ascendientes a Miguel Vargas, el muy querido hermano de José María Vargas; por esta circunstancia, llegaron a manos de Domínici una serie de manuscritos médicos que pertenecieron a aquel ilustre médico. De su matrimonio nacieron en París dos niñas: Inés María y Elina (22).

En esta ciudad participa en la organización de la expedición del Falke (1929) (49-52) y es designado presidente de la Junta de Liberación Nacional en relación con la revolución dirigida por Román Delgado Chalbaud. Se dirige nuevamente hacia París donde por segunda vez echa el ancla de su voluntario exilio, permaneciendo en esta oportunidad desde 1922 hasta 1936, época en que, de retorno a Venezuela, el gobierno solicita de nuevo sus servicios y le ofrece la cartera de sanidad y Asistencia Social (53,54), que desempeña durante un corto periodo de siete meses. En 1936 Domínici regresa a Venezuela y sustituye a Enrique Tejera como Ministro de Sanidad y Asistencia Social durante el gobierno del General Eleazar López Contreras (1936-1937) Bajo su mandato se aprueban Ley de Defensa contra el Paludismo y el reglamento de la Ley de Ejercicio de la Farmacia. Promovió el

desarrollo de la Escuela de Malariología y propuso la integración de todos los hospitales civiles en una Dirección de Hospitales y Asilos adscrito al Despacho de Sanidad. Renunció al cargo de Ministro de Sanidad en 1937, sin haber cumplido un año en el despacho, por discrepar con el congreso nacional que aprobó la Ley que creaba el Seguro Social, por considerar que esto fragmentaría el sistema de salud que recién se estaba creando. En 1938 vuelve a la carrera diplomática siendo nombrado Ministro Plenipotenciario en la delegación (55) venezolana ante la Santa Sede, cargo en el que se mantuvo hasta finales de 1942.

COLEGIO DE MEDICOS DEL DISTRITO FEDERAL

En 1941, Santos Aníbal Domínici, Miguel Pérez Carreño, Salvador Córdova, Rojas Contreras, Carlos Travieso, Hernán de las Casas, formaron una institución que reuniría y agruparía a los médicos caraqueños en actividades científicas gremiales, sociales y éticas. Rojas Contreras dirigió la comisión preparatoria. En septiembre y noviembre de 1941 se nombra la primera junta directiva y se nombra presidente a Santos Aníbal Domínici, vicepresidente Martín Vegas, Secretario Alberto Rivera, Subsecretario Francisco Montbrun, Tesorero Jesús, Vocales José Antonio Ojeda y Rafael Ríquez Iribarren. Estuvo en el cargo desde el 07 de noviembre de 1941 a noviembre de 1943 entregándole al Dr. José Izquierdo.

EN LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

En julio de 1933, es elegido Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, para ocupar el sillón XXX, vacante por la muerte de su discípulo Rafael Pino Pou. Las vicisitudes de su vida le habían impedido pertenecer hasta esa fecha a esta Corporación, que él había contribuido a forjar junto con Razetti, durante la estancia de ambos en París en el pasado siglo. En su discurso de incorporación el 27 de mayo de 1943, diez años después contestado con lujo de aciertos por el académico Diego Carbonell, nos dice el beneficiario, lleno su espíritu que beatifica bondad ante tan merecido cuanto tardío homenaje: "Con el crepúsculo vespertino piso los umbrales del templo de Asclepio, cuya portada vislumbra en la lejanía, al despuntar la aurora. La jornada ha sido larga; pero no llego tarde, aún no ha cerrado la noche." Y más adelante se expresa así:

"Hacedme sitio humilde en donde recostar el báculo y posar la alforja, llena tan solo de flores secas; tal vez al calor de este clima propicio, despierte y fructifique alguna simiente adormecida" ¡Cuanta melancolía y tristeza destilan estas frases, impregnadas de un profundo sentimiento de nostalgia, ante incompresibles decisiones del aciago destino de los hombres! ¡Cuánta amargura ante incompresibles injusticias en la azarosa existencia de ciertos hombres, signados por la vida, para la lucha sin tregua y el anacrónico reconocimiento de sus méritos! (56). Un año después fue electo presidente de la Academia de Medicina (1944-1946). En 1943, en su trabajo de incorporación a la Academia Nacional de Medicina, Domínici habla de la labor efectuada en el Instituto: "En el Instituto Pasteur tuvimos repetidas ocasiones de comprobar la existencia de la Amiba Coli de Loseh y sus quistes: de los huevecillos de Áscaris, Oxiuros, Tricocéfalos, Necátor, pero ciego permanecemos ante los que portan el espolón lateral característico de las Bilharzias o Esquistosomas Mansonii, los cuales tan frecuente debían ser entonces como ahora; curioso fenómeno psíquico ese, de no ver sino cuando se mira previamente o se busca algo ya conocido o se le encuentra guiado por genial intuición o feliz casualidad. Al igual pudimos clasificar en las materias fecales la Endamoeba histolytica antes que Schaudin lo designase con ese nombre (1895-1900); mas no comprobamos entonces su existencia en los tubos de pus hepático que nos remitían los servicios del Profesor de Clínica Quirúrgica, doctor Pablo Acosta Ortiz, porque estos llegaban al Instituto dos o tres días después de evacuado el absceso, cuando amibas y protoplasmas habían desaparecido por un intenso proceso de lisis y sola perduraban en aquel pus algunas bacterias de incidental contaminación", afirma el Doctor Domínici, que al graduarse no había entrado nunca a una sala de Hospital, porque estos propiamente no existían o no podían llamarse tales (57).

SOCIEDAD VENEZOLANA DE HISTORIA DE LA MEDICINA (1944-1952)

Santos Domínici en 1944, con ideas de tiempo atrás decide con un grupo de colegas crear la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina proyecto que se realiza en Caracas el 28 de julio de 1944, con: Diego Carbonell, José Rojas Contreras, Jesús Sanabria Bruzual, Jesús Rafael Ríquez, Vicente Dávila, Juan Iturbe, Ambrosio Perera. La primigenia Junta Directiva

estaba formada y presidida por Santos Aníbal Domínici, Sub-director Diego Carbonell, Secretario de Actas Joaquín Díaz González, Secretario de Correspondencia Dr. Rojas Contreras y Tesorero Dr. Ambrosio Perera. Se establecieron 20 individuos de número y 40 miembros correspondientes nacionales y miembros correspondientes extranjeros y se crea la revista de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina donde se publica los trabajos presentados y enviados a dicha corporación médica. El primer número aparece en agosto de 1945. Se mantuvo en la presidencia hasta 1952 cuando renunció (el 30 de julio) en forma irrevocable por razones de salud, lo sucede el Dr. Salvador Córdova que lo nombra Director Honorario (58,59).

ACADEMIA VENEZOLANA DE LA LENGUA 1949

Simultáneamente estando en la academia de historia de la medicina (1944-1952) ingresa a la academia venezolana de la lengua y es electo individuo y se incorpora el 31 de enero de 1949, con su trabajo que se denominó "Vocabulario" médico y la creación del hombre dentro su longevidad. Don Mario Briceño Iragorri dio la repuesta al discurso de incorporación (60-63).

SEGUNDA JEFATURA DE LA CATEDRA CLINICA MEDICA

Domínici decidió en 1938 presentarse al concurso de oposición anunciado por la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela para seleccionar al Jefe de la Cátedra de Clínica Médica, el mismo cargo para el cual él había sido elegido en 1895, siendo para aquel entonces su profesor fundador; contaba entonces 26 años de edad, ahora, 43 años más tarde, cuando decidió concursar por la jefatura de la cátedra cuenta con 69. Terminado el proceso académico y administrativo del concurso, el Jurado examinador declaró ganador al Dr. Santos A. Domínici, y en consecuencia, el 23 de marzo de 1938 el ministro de educación le extendió el correspondiente nombramiento (56,64-67). En 1945, a los cincuenta años de aquel memorable suceso, únicamente concurrió al Auditorium del Hospital Vargas, el Dr. Santos Aníbal Domínici, cargado de años y merecimientos.

AL FINAL DEL CAMINO

El Doctor Santos Aníbal Domínici, fue sin duda alguna un perfecto caballero en los distintos aspectos de su vida. Alto representativo de las ciencias Médicas, fue genuino exponente de la Medicina Nacional. Su labor científica fue abundante. Múltiples y variados los temas de su publicaciones y comunicaciones, tanto nacionales como extranjeros. Gran trabajador, metódico, investigador e incansable bienhechor de la humanidad, su vida toda fue paradigma de honestidad e idoneidad profesional. En 1944 participo en calidad de miembro fundador y Primer Presidente de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina y en 1949 el 31 de enero fue electo como individuo de número de la Academia Venezolana de la Lengua, cuando contaba 79 años de edad. La obra literaria de Domínici, por considerarla muy bella y pretender, que él con esa inmensa figura de humanista, adquirida de la cultura, pudo en cierta forma adelantarse a los años, dejando a un lado las figuras clásicas de la literatura y escribiendo prácticamente bajo la forma de verso libre, no condicionado por las normas tradicionales de la versificación silábica y acentual (22,68-70).

Domínici falleció a las 5:45 am el 29 de septiembre de 1954 en el Paraíso Caracas a sus 85 años, se mantuvo en capilla ardiente en el en el Paraninfo de la Universidad Central de Venezuela, que es hoy el Palacio de las Academias. El Gobierno de turno General Marcos Pérez Jiménez, decreto tres (3) días de duelo Nacional. Gran Médico, gran Diplomático y un gran venezolano (22,71).

Referencias

1. Dominici Santos A. Trabajo de incorporación a la Academia Nacional de Medicina. Tipografía Americana. Caracas 1941.
2. Viso C. La Epopeya del Ron de Carúpano, Editorial Exlibris. ISBN 9800752803 Caracas, Venezuela 2004.
3. Morrison A. Presentación: en la Epopeya del Ron de Carúpano. Editorial Exlibris Caracas, Venezuela 2004.
4. Medina A. Prologo: en la Epopeya del Ron de Carúpano Editorial. Ex libris Caracas, Venezuela 2004.
5. Vegas Benedetti LA. En Centenario presentación 1889-1989. Un siglo de la Historia. Impresión Poligráfica Industrial. Caracas, Venezuela 1989. ISBN: 980-300-774-2.
6. Rey González JC. Huella de Inmigración en Venezuela, entre la historia general y las historias particulares.

- Ediciones de la Fundación Empresas Polar.org. Caracas 2011. ISBN 978-980-379-261-1.
7. Tavera Acosta B. Historia de Carúpano 3era Edición. Colección vigilia No 19 Ministerio de Educación. Caracas, Venezuela 1969.
 8. Tavera Acosta B. Anales de Guayana. Graficas Armitano. Publicaciones Auyantepuy Caracas, Venezuela 1954.
 9. Martínez Mata J. El cojo ilustrado (Caracas) 01 de febrero de 1897.
 10. Ramos Martínez J. El cojo ilustrado (Caracas) 15 de enero de 1897.
 11. Domínici A. Biografía del General José Eusebio Acosta (1883). 2da Edición. Imprenta de Antero Hermanos, Litotecnia CA de Artes Gráficas. Caracas, Venezuela 1982.
 12. Gómez JM. Historia del Edo Sucre. Ediciones de la presidencia de la Republica. Italgáfica S.R.L Caracas, Venezuela 1981.
 13. Gómez JM. Historia Medica del Edo Sucre. Biblioteca de Autores y Temas Sucrenses, Cumana, Venezuela 1986. ISBN 980-6047-07-8.
 14. Yanez FY, Gómez J. Historia de la Provincia de Cumana. Gobernación del Estado Sucre, Biblioteca de Autores y temas Sucrenses. Sucre, Venezuela 1983.
 15. Pino Iturrieta E. La mirada del otro. Viajeros extranjeros en la Venezuela del siglo XIX. 2da Edición. Fundación Bigott. Caracas, Venezuela 2002. ISBN.980-07-1149-X. 2002.
 16. Pino Iturrieta E. País Archipiélago Venezuela, 1830-1858. 1era edición. Editorial Arte. Fundación Bigott, Caracas, Venezuela 2004. ISBN9806428285.
 17. Cunill Grau P. Historia de la Geografía de Venezuela Siglo XV-XX. Tomo I. Edición Especial Ministerio del Poder Popular para la Educación Superior Consejo Nacional de Universidades Oficina de Planificación del Sector Universitario República Bolivariana de Venezuela. Caracas Ediciones OPSU. Caracas, Venezuela 2009.
 18. Cunill Grau P. Historia de la Geografía de Venezuela Tomo II. Edición Especial Ministerio del Poder Popular para la Educación Superior Consejo Nacional de Universidades Oficina de Planificación del Sector Universitario República Bolivariana de Venezuela. Ediciones OPSU. Caracas, Venezuela 2009.
 19. Nuño A. Ideas Sociales del Positivismo en Venezuela. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela 1969.
 20. Sosa A. Filosofía Política del Gomecismo. Estudio del pensamiento de Laureano Vallenilla Lanz. Centro Gumilla. Barquisimeto Venezuela 1974. ISBN 84-399-2083-0.
 21. Tavera Marcano C. El Gobierno Civil de Juan Pablo Rojas Paul y el Guzmancismo 1888-1890. Imprenta Universitaria. U.C.V. Caracas, Venezuela 2004. ISBN: 980-07-8072-6. Soyano López A. Domínici Santos A. (1869-1954) Rev Soc Venez Hist Med 2015;64(1).
 22. Sanabria A. Compendio de la Historia Universal de la Medicina y de la Medicina venezolana: Los Pioneros de la Bacteriología (Microbiología) en Venezuela. Universidad Central de Venezuela, Ediciones de la Biblioteca EBUC. Caracas, Venezuela 1999.
 23. Sanabria Bruzual J. Escritos, Apuntaciones sobre la Historia de la Medicina en Venezuela en Sanabria A. Compendio de Historia Universal de la Medicina y la Medicina Venezolana. EBUC-UCV. Caracas, Venezuela 1999.
 24. Archila R. Luis Razetti o biografía de la superación, primer premio en concurso promovido por el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Imprenta Nacional Caracas 1952. p.27-124-125-126-127-13.
 25. Bruni Celli B. Historia de la Facultad Médica de Caracas: Imprenta Nacional Caracas-Venezuela. Trabajo de incorporación como individuo de numero de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina Separata de la "Rev Soc Venez Hist Med" 1957;VI(16-17).
 26. Vargas-Arena R. Hospital Vargas (1891-1991); Influencia en la Medicina Nacional. Editorial Sucre. Caracas, Venezuela 1991.
 27. Chacin A LF. Cien años del Hospital Vargas su Historia Cronológica y Significación Nacional. Caracas, Venezuela 1991.
 28. González GM. Los Estudios Médicos en la Universidad Central de Venezuela a partir de 1891. Universidad Central de Venezuela, Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Caracas, Venezuela 1998. ISBN 980-00-1264-8.
 29. Briceño Iragorry L. Instituto Pasteur de Caracas. Gac Méd Caracas. 1980;88:331-335.
 30. Antipalúdicos Sintéticos: Progresos recientes en Malariaología Winthrop products inc. Nueva York, USA 1957.
 31. Laveran A: "Note sur un Nouveau Parasite trouve dans le sang de plusieurs malades atteints de fiebres palustre". Bull Acad Med Paris. 1880; Ser(2)9:1235.
 32. Widai F. Serodiagnóstico de la fiebre typhoide. Bulletin et Memoires de la Societè Medicale d'Hospitaux de Paris. 3e.ser, 1896;13:561-566.
 33. EL INSTITUTO PASTEUR DE CARACAS: Campaña Abierta para 1895. Principio del 4to tomo de el Cojo Ilustrado. Caracas, Venezuela 1895.
 34. Cardozo Miguel A. Instituto Pasteur de Caracas, una Experiencia Temprana en Venezuela de Investigación y Desarrollo en Salud. Rev Venez Salud Púb. 2014;2(1):37-39.
 35. Dominici SA. Contribución al estudio del hematozoario de Laverán en Venezuela. El Cojo Ilustrado. 1896;5(113):674 - 677.
 36. Dominici SA. Estudio sobre las fiebres palúdicas (Observadas en Caracas). Comunicación al II Congreso Médico Panamericano. Gac Méd Caracas. 1897; 5(2):9-11.
 37. Rodríguez LV. Los inicios de la investigación biomédica en Venezuela. El Instituto Pasteur de Caracas (1895-1902). En: Frechilla M, Texera Y. Modelos para desarmar. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, UCV. Caracas 1999; pp. 219 - 255.

38. Archila R. Venezolanos ilustres. Santos A. Dominici, una vida excepcional. Cultura Universitaria. 1954;45:18-27.
39. Picón Salas M. Los días de Cipriano Castro. 1er Festival del Libro Popular Venezolano Editorial Latino Americana. Lima 1958.
40. Velásquez RJ. La Sacrada. Boletín del Archivo Histórico de Miraflores. 1962;4(16):70-72.
41. Pocaterra JR. Memorias de un venezolano de la decadencia Biblioteca Ayacucho. Tomo I, N°127. Caracas, Venezuela 1990. ISBN:980-276-057-9.
42. Pocaterra JR. Memorias de un venezolano de la decadencia: Biblioteca Ayacucho Tomo II, N° 128. Caracas, Venezuela 1990. ISBN: 980-276-057-9
43. Sosa A. Ensayos Sobre el pensamiento Político Positivista Venezolano. Ediciones Centenarias Caracas, Venezuela 1985.
44. Sosa A, Segnini Y, Cordova V, Rodriguez LC, Caballero M, Pino IE, et al. Gómez, Gomecismo y Antigomecismo. Fondo Editorial de Humanidades y Educación –UCV coedición en el fondo editorial Tropikos. Caracas, Venezuela 1987.
45. Arráiz R. Venezuela: 1830 a nuestros días. Breve Historia Política. Editorial Alfa. Caracas, Venezuela 2009. ISBN: 978-980-354-272-6.
46. Consalvi SA. Perfil y la sombra. Tierra de Gracia editores, colección; Viaje al amanecer. Editorial Exlibris. Caracas, Venezuela 1997. ISBN980-6398.
47. Polanco T. Juan Vicente Gómez aproximación a una biografía. 4ta edición. Oriental Impresión Italgrafica S.R.L. Caracas, Venezuela 1990. ISBN: 980-293-089-X.
48. Falke: consultado el 06-06-2018 <https://wiki.answers.net/es/falke?vp=1> 2018.
49. Tejera H. Pedro Elías Aristiguieta Rojas: Editor Mariana Aristiguieta de Perri, Impresión: Impregraficos S.R.L. Caracas, Venezuela 1989.
50. García Lopenza P. Prefacio en Pedro Elías Aristiguieta: En Humberto Tejera 1989. pág. IX-XV.
51. Aristiguieta F. El Diario de la Montaña la Revolución del Falke. Editor Mariana Aristiguieta de Perri, XXX Aniversario de Hilados de Cumana S.A, Impresión: Impregraficos S.R.L. Caracas 1988.
52. Roche M. Ciencia y política en la Venezuela de principios de siglo. 2da Edición Monte Ávila Editores. Caracas 1978.
53. Leal I. Historia de la UCV (1721-1981). Ediciones del Rectorado de la UCV. Caracas, Venezuela 1981.
54. Calvani A. La política internacional de Venezuela en el último medio siglo, en Venezuela Moderna (Medio siglo de historia 1926-1976). 2da edición. Fundación Eugenio Mendoza, Ariel –Seix Barral. Barcelona 1979. ISBN: 84-344-3204-8.
55. Dominici Santos A. Lección inaugural de Clínica Médica. Gac Méd Caracas 3(18):161-164. Reproducido en Gac Méd Caracas. 1895;(5):36-41.
56. Dominici Santos A. Discurso de recepción en la Academia Nacional de Medicina. Contestación del académico Dr. Diego Carbonell. Caracas: Tipografía Americana 1943. p.42.
57. Dominici Santos A. Maestro y discípulo: José Vargas y Eliseo Acosta. Rev Soc Venez Hist Med. 1945;1(1).
58. Blanco AE. Vargas, Albacea de la angustia. Edición Homenaje Universidad José María Vargas a la Memoria del Autor en su Centenario Natal Caracas 1997. ISBN: 980-07-4254-0.
59. Briceño Iragory L, Puigbo J, López JE. Mini biografías de Médicos Venezolanos Editorial Ateproca CA. Caracas 2003. p. 153-154. ISBN: 980-6336-88-7.
60. Briceño Iragory L, Plaza F, Plaza IF. Doctores Venezolanos de la Academia Nacional de Medicina. Datos Biográficos, 2da Edición, Editorial Ateproca C.A. Caracas, Venezuela 2014. p. 165-166. ISBN: 978-980-415-006-7.
61. Pérez Marchelli H. Dominici Santos Aníbal, Fundación Polar: Diccionario de historia 2da Edición. Caracas 1997.
62. Briceño R. Homenaje al Dr. Dominici. Rev Soc Venez Hist Med. 1975-1976;23(37):11-13.
63. Travieso CR. Discurso pronunciado en la Academia Nacional de Medicina a un (1) mes de la muerte del Dr. Santo Aníbal Dominici. Gac Med Caracas. 1954; 61 (11-12): 615-623.
64. Travieso CR. Homenaje a los Grandes Maestros de la Medicina Venezolana y a las Instituciones Médicas Nacionales. Organización de Bienestar Estudiantil (OBE). Universidad Central de Venezuela Caracas, Venezuela 1968. p.118-127
65. Puigbó JJ: Discurso con motivo de la toma de posesión de la Presidencia de la Academia Nacional de Medicina. Gac Méd Caracas 2002;110(3):401-422. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622002000300019&lng=es&nrm=iso.
66. Lima G Otto, Bruni Celli B. Lección inaugural. Hospital Vargas en la conmemoración del cincuentenario de la muerte del Dr. Santos Aníbal Dominici. Gac Méd Caracas 2005;113(3):397-403. http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S036747622005000300011&script=sci_arttext, jul vol 113, no.3, p.397-403. ISSN0367-4762. 2005.
67. Villalobos Capriles T. Santos Dominici además de Médico, Humanista. Rev Soc Venez Hist Med. 1975-1976: 23(37):15-20.
68. Briolli C. Semblanza del Dr. Santos A. Dominici O. Rector de la UCV 1887-1808 y 1899-1901. Docencia Universitaria. 2012;XIII(1):5-7.
69. Dominici Santos A. consultado el 05 de junio de 2018. https://es.wikipedia.org/wiki/Santos_Dominici
70. Dr. Santos Aníbal Dominici: Nota de Duelo. Gac Méd Caracas 1954 CXII (11-12):616-623.

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. 24 - No 1

2021

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 1

ORIGINAL ARTICLE:

**Evaluación del sistema de gestión de la calidad basado en la norma ISO 9001:2015
en laboratorios de micología clínica en Caracas, Venezuela**

María Mercedes Panizo, Yacelli Bustamante, Giuseppe Ferrara..... 2

**Prevalence of Enterobiasis in educational centers of the Valles del Tuy
(Miranda State, Venezuela)**

Anaibeth Nessi Paduani, Carmen Guzmán de Rondón, Mónica Galindo Pérez,
Jesús Barrero, Adriana Cordero, María Virginia Pérez de Galindos..... 16

REVISION ARTICLE:

Crystallury assessment: pathological significance and lithogenic risk

Celsy Hernández, Hellen Rangel..... 24

HISTORY ARTICLE:

SANTOS ANÍBAL DOMÍNICI (1869-1954)

Gustavo Benítez Pérez, María Fatima Garcés..... 44

INFORMATION FOR THE AUTORS..... 54