

Auspiciado por:



Instituto de  
Salud Pública  
Ministerio de Salud

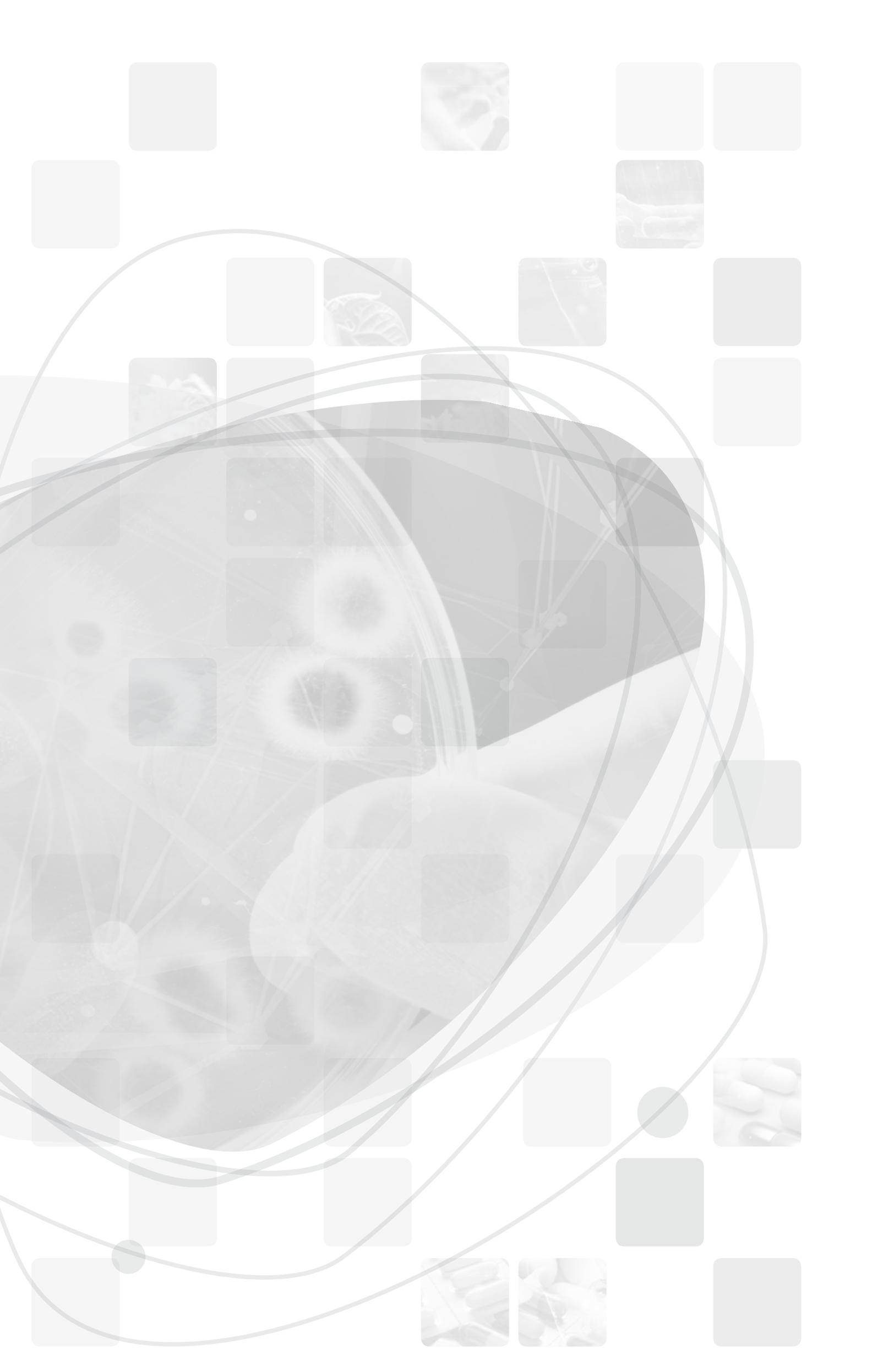


REVISTA del  
**INSTITUTO** de  
**SALUD PÚBLICA**  
de **CHILE**

**3**

ISSN 0719-9317  
Volumen 2  
Número 2  
2018





Auspiciado por:



Instituto de  
Salud Pública  
Ministerio de Salud



REVISTA del  
**INSTITUTO** de  
**SALUD PÚBLICA**  
de **CHILE**



## COMITÉ

### EDITOR EN JEFE

Dr. Ricardo Fábrega Lacoa

### DIRECTORIO EDITORIAL

Dra. María Teresa Valenzuela Bravo

Dr. Alexis Kalergis Parra

Dra. Rosemarie Mellado Suazo

Prof. Fresia Solís Flores

Dra. Catterina Ferreccio Readi

Dra. Báltica Cabieses Valdés

Dra. Janepsy Díaz Tito

### EQUIPO EDITORIAL

Dr. Pablo Díaz Molina

César Conejeros Flores

Cecilia Canales Pino

Marcela Oyarte Galvez

Claudio Escobar Herrera

Mercedes Jorquera Leal

Luis Núñez Rojas

### EDITORES ASOCIADOS

Dr. Nivaldo Inestroza

Dr. Manuel Espinoza

Dr. Sergio Lavandero

Marcela Pezzani Valenzuela

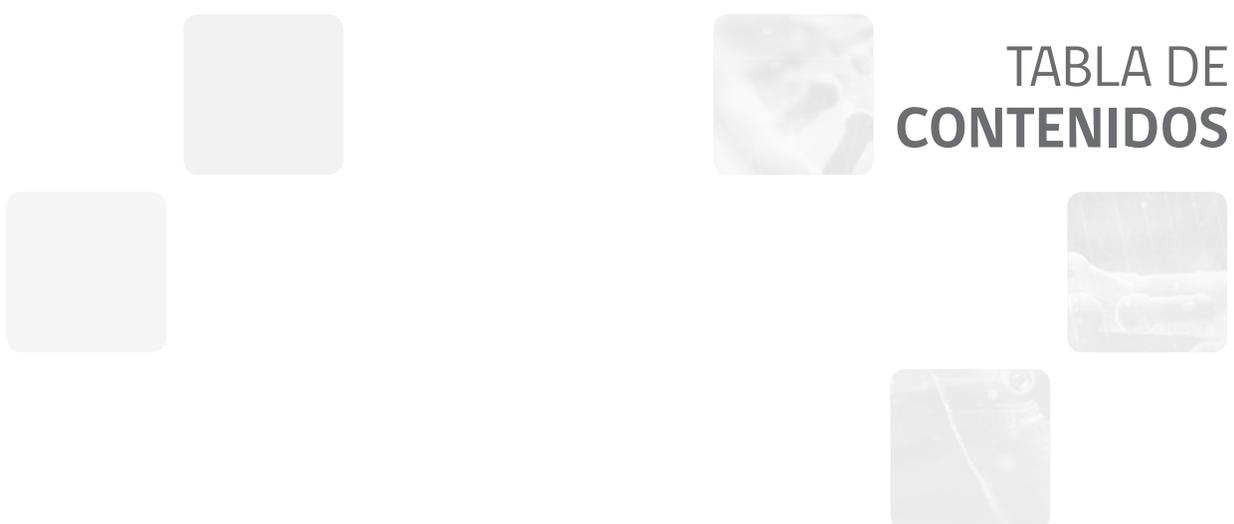
Raquel Bridi

Guillermo Lema Fuzman

### EDITORES INTERNACIONALES

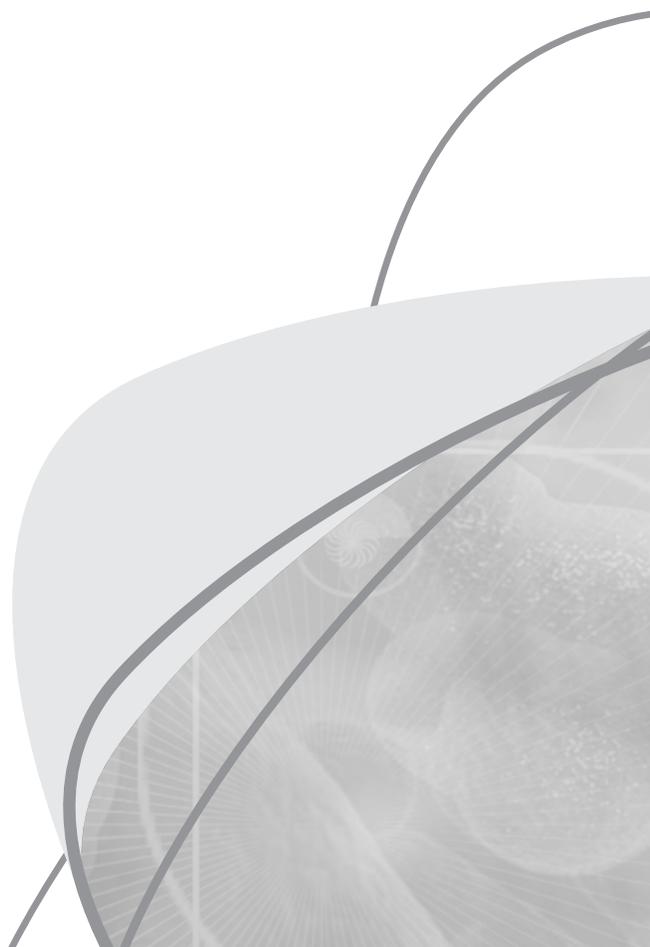
Dr. Elkin Otálvaro Cifuentes

Mariano Manenti



# TABLA DE CONTENIDOS

<b>Editorial</b>	<b>7</b>
<b>Artículos Originales</b>	<b>8</b>
• Portación de <i>Streptococcus agalactiae</i> en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile durante 2011-2017 <i>Marcelo A. Farías, Alexis A. Rodríguez, Diego Diaz-Dinamarca, Daniel A. Soto, Diego Bastias, Mauricio A. Quezada, Alexis M. Kalergis, Abel E. Vasquez</i>	11
• Dos nuevas especies de levaduras pertenecientes a la biodiversidad Ecuatoriana con potencial actividad probiótica <i>Luis E. Gavilanes-Torres, Alma R. Koch, Patricia Portero, Enrique J. Carvajal-Barriga</i>	18
• Cobertura del Papanicolaou y prevalencia lesiones pre malignas en relación a factores sociodemográficos de un Centro de Salud de la Región del Maule <i>Fernanda García G., Felipe Díaz Z., Anneliese Montaña K., Sebastián Retamal V.</i>	26
• Exposición a compuestos orgánicos volátiles, tipo benceno, tolueno y xileno, en trabajadores de estaciones de expendio de combustible <i>Christian Albornoz V, Rolando Vilasau D, Juan Alcaíno L</i>	35
• Auditorías externas de calidad en radioterapia <i>Niurka Pérez Romo, Gabriela Paz Chorbadjian Alonso, José Luis Rodríguez</i>	46







Como parte de su misión, la Revista Científica del Instituto de Salud Pública de Chile nos permite conocer los avances en las investigaciones científicas con impacto en salud, realizada por investigadores nacionales e internacionales. En particular, la investigación científica en la interfase entre la inmunología y la microbiología ha conducido al logro más importante de la ciencia y la medicina, el cual consistió en la erradicación de enfermedades infecciosas como la viruela. Pronto a ser erradicada, la poliomielitis será segunda enfermedad a ser eliminada de la faz de la tierra gracias a uno de los mayores avances científicos: la vacunación. Estas enfermedades tienen como agente causal microorganismos adaptados al ser humano, como es el caso de los virus. El desarrollo de vacunas requiere investigación básica para comprender mejor a los microorganismos, los cuales son seres vivos microscópicos que se caracterizan por tener una organización biológica independiente del hospedero. Además de los virus, los microorganismos más conocidos y caracterizados en la actualidad, existen organismos procariontes como lo son los distintos tipos de bacterias y archaeas, así como eucariontes que incluyen algunos hongos unicelulares como las levaduras y también a amebas. Estos microorganismos participan de múltiples procesos que ayudan a la vida, ya que son capaces de utilizar metabolitos generados por el hospedero y que pueden ser modificados por estos microorganismos para generar componentes que ayudan en varios procesos de regulación de los sistemas celulares que componen al hospedero. Sin embargo, los microorganismos también pueden ser causantes de múltiples enfermedades que afectan al hospedero humano, siendo muchas veces considerados como patógenos con impacto en salud pública. Mientras vacunas y antibióticos han sido claves para disminuir la transmisión de estos microorganismos, el desarrollo de resistencia microbiana a los antibióticos se ha transformado en un problema mayor de salud pública a nivel internacional, que afecta a los centros asistenciales pertenecientes a los sistemas de salud nacionales e internacionales. Adicionalmente, la aparición de nuevas patologías causadas por patógenos emergentes que afectan a la población mundial, son uno de los principales problemas en los centros de salud pública, debido al tiempo y los recursos que son involucrados para ser considerados dentro de los planes de cobertura de salud. Uno de los posibles factores asociados al incremento en la aparición de nuevas patologías y cepas de microorganismos multi-resistentes puede deberse al uso indiscriminado de antibióticos y a la circulación de sujetos infectados entre distintas regiones del planeta. Como resultado, los sistemas de salud deben permanentemente actualizar los protocolos de contención de infecciones y sus tecnologías para confrontar brotes epidémicos en los territorios a su cargo. Debe ser un desafío central de la ciencia y la medicina de nuestro país el trabajar en la generación de nuevo conocimiento para la mejor comprensión de las enfermedades infecciosas, el cual puede ser transferido a nuevas tecnologías como vacunas y antibióticos para controlar la diseminación de microorganismos patogénicos. En este sentido, es particularmente importante este nuevo número de la Revista Científica del Instituto de Salud Pública de Chile, en que se publicarán artículos de gran interés relativos a temáticas importantes como la resistencia bacteriana a antibióticos, la portación bacteriana potencialmente patogénica durante el embarazo, lesiones malignas debido al virus del Papiloma Humano y la relevancia de su detección precoz, descripción de nuevas especies de levaduras y el acceso de inmigrantes a servicios de salud en Chile.

**Dr. Alexis Kalergis**  
Profesor Titular y Director  
Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dr. Jorge Soto**  
Investigador Joven  
Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia  
Pontificia Universidad Católica de Chile





# ARTÍCULOS ORIGINALES



# Portación de *Streptococcus agalactiae* en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile durante 2011-2017

Burden of *Streptococcus agalactiae* in pregnant women controlled at the Clinical Hospital of the Pontificia Universidad Católica de Chile during 2011-2017.

✉ Marcelo A. Farías<sup>1</sup>, Alexis A. Rodríguez<sup>2,3</sup>, Diego Díaz-Dinamarca<sup>2,4</sup>, Daniel A. Soto<sup>2</sup>, Diego Bastias<sup>2</sup>, Mauricio A. Quezada<sup>2</sup>, Alexis M. Kalergis<sup>4,5</sup>, Abel E. Vasquez<sup>2\*</sup>

✉ 1 División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

2 Sección de Biotecnología, Departamento de Salud Ambiental, Instituto de Salud Pública de Chile, Chile

3 Facultad de Salud, Escuela de Tecnología Médica, Universidad Santo Tomás, Santiago, Chile

4 Millennium Institute of Immunology and Immunotherapy, Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Alameda 340, Santiago 8331150, Chile

5 Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago 8331150, Chile

✉ Abel E. Vasquez, avasquez@ispch.cl

## RESUMEN

**Introducción:** *Streptococcus agalactiae* o Estreptococo  $\beta$ -hemolítico (SGB) es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal en el mundo. Esta bacteria coloniza el tracto vaginal de la mujer embarazada y el neonato se contamina durante el nacimiento. A nivel mundial se estima que la portación de esta bacteria es entre un 10-40% de las mujeres embarazadas. El último estudio realizado a nivel local en Chile entre los años 2010-2012 reportó un 14% de presencia de SGB durante el embarazo. Sin embargo, se requiere un mayor número de estudios para confirmar esta observación a nivel nacional. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo entre los años 2011 al 2017 de 9.929 registros clínicos de pacientes embarazadas en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Como criterios de inclusión se consideró embarazos normales de 35 a 37 semanas y se excluyó pacientes con tratamiento antibiótico durante este periodo. **Resultados:** De un total de 9.929 fichas clínicas analizadas, 1.117 fichas clínicas reportaron la detección de *Streptococcus agalactiae*, lo que corresponde a una portación del 11,2%. Además, observamos 6 casos de muerte fetal al término del embarazo y 4 de éstos tenían un resultado positivo para la detección de SGB a las 35-37 semanas de gestación. **Conclusiones:** La portación de *Streptococcus agalactiae* fue inferior a lo reportado en 2014, lo cual es similar a lo descrito en países desarrollados. Los factores de riesgos asociados a la portación de SGB incluyen el nivel socioeconómico, por lo tanto, análisis adicionales en Centros de Atención Familiar del Sistema Público de Salud de Chile podrían ser útiles para confirmar el real impacto del riesgo materno perinatal relacionado al SGB en nuestro país.

### Palabras Claves:

*S. agalactiae*, Portación, Mujeres embarazadas, Chile, Estudio retrospectivo

### Keywords:

*S. agalactiae*, Burden, Pregnant Women, Chile, Retrospective study

### ABSTRACT

**Introduction:** *Streptococcus agalactiae* or  $\beta$ -hemolytic streptococcus (GBS) is the main cause of neonatal morbidity and mortality in the world. This bacterium colonizes the vaginal tract of the pregnant woman, and the newborn is infected during birth. Worldwide it is estimated that between 10-40% of pregnant women carry this bacterium. In Chile, the last study conducted from 2010-2012 in a clinic in the southern region reported a presence of GBS in 14% during pregnancy. However, a larger number of studies are required to confirm this observation at national level. **Methods:** A retrospective study was conducted between 2011 and 2017 of 9.929 clinical records of pregnant patients in Clinic Hospital of Pontificia Universidad Católica de Chile. The inclusion criteria were normal pregnancy at 35 to 37 weeks of pregnancy, and the exclusion criterion was treatment with antibiotics during this period. **Results:** Out of a total of 9.929 clinical records analyzed, 1.117 clinical records reported the detection of *Streptococcus agalactiae*, which corresponds to a carrier of 11.2%. Also, we observed six cases of fetal death at term of pregnancy, and four of them had a positive result for GBS detection at 35-37 weeks of gestation. **Conclusions:** The carrier proportion for GBS was slightly lower than that published in 2014, like that reported in high-income countries in the world. Risk factors associated to GBS carrying include the socioeconomic level of the study population, after that, the additional analysis in family care centers from Public Health System in Chile may be useful to confirm the real burden of GBS-related maternal and perinatal risk in our country.

## INTRODUCCIÓN

*Streptococcus agalactiae* o Estreptococo  $\beta$ -hemolítico, también conocido como *Streptococcus* del Grupo B (SGB) es una bacteria Gram (+), catalasa (-), anaeróbico facultativo y oxidasa (-), crece en

medios de cultivos simples. No obstante, en medios suplementados con sangre de cordero esta bacteria presenta un mejor desarrollo, requiriéndose entre 18 y 24 horas de incubación para observar colonias  $\beta$ -hemolíticas de entre 0.5 -1 milímetro de diámetro, lisas y redondeadas (1).

En el mundo, al año mueren 5.9 millones de niños menores a 5 años, de los cuales el 45% corresponde a muerte neonatal (i.e. durante el primer mes de vida). SGB es el principal patógeno asociado a sepsis neonatal precoz, una de las principales causas de muerte en este período neonatal (2). El principal factor de riesgo para la sepsis neonatal precoz es la colonización vaginal por SGB en mujeres embarazadas (2-4), quienes pueden infectar al recién nacido (RN) cuando éste pasa por el canal del parto. La inmadurez del sistema inmune de los neonatos facilita la diseminación del SGB por el organismo, generando neumonía, sepsis y meningitis (5). Además, la presencia de esta bacteria en el tracto vaginal de mujeres embarazadas se asocia significativamente a una mayor probabilidad de muerte fetal y parto prematuro (6,7).

Frente a este contexto, desde 1996 el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), en conjunto con el colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la Academia Americana de Pediatría (AAP), publicaron las guías para la prevención de sepsis neonatal por SGB, en las cuales propusieron dos estrategias de prevención: (i) basada en factores de riesgo, y (ii) en el cultivo universal en mujeres embarazadas a las 35–37 semanas de gestación (8). La prevención en base a factores de riesgo corresponde al uso de profilaxis antibiótica intraparto en el caso de

pacientes con antecedentes de SGB en partos anteriores, detección incidental de bacteriuria por SGB durante el embarazo, trabajo de parto prematuro o con fiebre durante el trabajo de parto. Sin embargo, la experiencia clínica ha reportado la presencia de SGB en ausencia de estos factores de riesgo (9) y, por otro lado, se ha reportado la existencia de cepas bacterianas resistentes a penicilina en los últimos años (10,11). Debido a que la detección universal de la portación de este patógeno mediante el cultivo perineal en mujeres embarazadas permite analizar la sensibilidad antibiótica, además de mejorar la capacidad de identificación de pacientes en riesgo, esta estrategia ha sido adoptada por la mayoría de los países desarrollados. En Sudamérica, Argentina desde abril del año 2008 toda mujer embarazada presente o no condiciones de riesgo tiene la obligatoriedad de realizar al tamizaje de SGB es universal, según la Ley No 26.369 (12). En Brasil, desde el 2011 la Sociedad Brasileña de Pediatría, recomienda el tamizaje de SGB con una adhesión del 20% (13).

A nivel mundial, recientes estudios han establecido que la portación de SGB en mujeres embarazadas varía de 10 a 40% (14), destacando que la mayor tasa de colonización se observa en países de menor nivel socioeconómico y en algunos grupos étnicos específicos (15, 16). Así, se ha reportado que la portación de SGB en mujeres embarazadas de países

**Tabla 1.**

Estudios Retrospectivos en la portación de *S. agalactiae* en mujeres embarazadas en Chile.

Periodo estudio	Población (n)	Ciudad	Centro Clínico	Serotipificación	Antibiograma	Tasa de portación (%)	Referencia
1999-2000	1.548	Santiago	Hospital Clínico de la PUC	NO	NO	20	Abarzúa et al., 2001 (19)
1999-2000	917	Santiago	Hospital Clínico de la PUC	NO	SI	20	Belmar et al., 2002 (20)
1999-2001	2.192	Santiago	Hospital Clínico de la PUC	NO	SI	19,8	Abarzúa et al., 2002 (21)
2001	100	Santiago	Hospital Clínico de la PUC	NO	NO	18	Abarzúa et al., 2002 (22)
2001-2002	1.658	Santiago	Hospital Clínico JJ. Aguirre U. de Chile	NO	NO	6,2	Valdés et al., 2003 (23)
2003	185	Santiago	Hospital Clínico JJ. Aguirre U. de Chile	NO	SI	14	Valdés et al., 2004 (24)
2010-2012	1.181	Temuco	Clínica Alemana de Temuco	NO	SI	14,4	Abarzúa et al., 2014 (25)
2011-2017	9.929	Santiago	Hospital Clínico de la PUC	NO	NO	11,2	Este estudio

de Sudamérica es de aproximadamente 18% (17), en Europa y USA es de 5-40%, en África de 9-47% (18), mientras que en países como Nigeria la portación llega a 64% (19).

En Chile se han realizado varios estudios de portación de SGB en mujeres embarazadas (Tabla N°1), en donde se describen prevalencias entre 6-20%. El último estudio realizado entre los años 2010 y 2012 en una población de embarazadas controladas en un centro de salud privado reportó un 14,4% de portación de SGB (20-26).

En este trabajo reportamos de un total 9.929 fichas clínicas de mujeres embarazadas y de acuerdo a criterios de inclusión, 1.117 fichas clínicas fueron positivas para SGB en el total de pacientes atendidas en el periodo 2011 y 2017 en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se usó los datos extraídos desde fichas clínicas de las pacientes atendidas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre los años 2011 y 2017. En este Servicio se utiliza la de detección universal de SGB como estrategia sugerida para las pacientes atendidas en la Red de Salud, durante el control de las 35 a 37 semanas de gestación.

Las muestras fueron analizadas en el Servicio de Laboratorio Clínico de la Red de Salud UC-Christus mediante estudio microbiológico (Gold-Standard). Brevemente, la muestra ginecológica proveniente de un torulado vagino-rectal se cultiva en caldo Todd-Hewitt, suplementado con ácido nalidíxico (15 mg/L) y gentamicina (8 mg/L) por 18-24 h. Posteriormente, se siembra en agar sangre de cordero al 5% por 18-24 h en una atmosfera con 5% de CO<sub>2</sub> a 37 °C. La identificación SGB se realiza por presencia de colonias β-hemolíticas y su confirmación fue realizada mediante test de CAMP.

En este estudio retrospectivo se analizaron datos

clínicos anonimizados de pacientes embarazadas atendidas entre los años 2011 y 2017, previa autorización del comité de ética institucional (N° Proyecto: 180730006). Los criterios de inclusión fueron pacientes con cultivo vagino-rectal para SGB, obtenidos desde mujeres embarazadas de 15 a 45 años de edad, cuya toma de muestra se realizó entre las 35 a 37 semanas de gestación. No se consideró el análisis de muestras de orina y no se consideraron fichas pertenecientes a pacientes previamente analizados para SGB en un periodo de 12 meses. Se calculó el porcentaje de muestras positivas para SGB, sobre el total de pacientes evaluadas. Adicionalmente se analizó el porcentaje de portación de SGB según rango etario materno.

## RESULTADOS

Se analizó un total de 9.929 registros clínicos anonimizados correspondientes a mujeres embarazadas que se atendieron en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión de acuerdo a lo descrito. Se encontró 1.117 muestras vagino-rectales informadas por el Laboratorio Clínico como positivas para la presencia de SGB, lo que corresponde a un 11,2% del total de pacientes evaluadas (Tabla 2). El análisis de la portación de SGB según los rangos de edad materna no evidenció diferencias significativas entre los grupos evaluados (menores a 20 años, entre 20-39 años y entre 40-45 años) (Tabla 3). La mayor cantidad de registros clínicos correspondió a mujeres entre 20-39 años, rango de edad donde se producen el mayor número de partos en Chile (<http://www.deis.cl/estadisticas-natalidad>). De manera interesante, se detectó 6 casos de muerte fetal en embarazos de término durante el período analizado (0,06%) de los cuales, en 4 de ellos, la madre tuvo un cultivo perineal positivo para SGB en la semana 35 a 37, mientras que en 2 de ellas se registró un resultado negativo para este cultivo.

**Tabla 2.**

Portación de *S. agalactiae* en pacientes embarazadas atendidas en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (2011-2017).

	Numero de fichas	Portación de SGB (%)
<b>Negativo</b>	8.812	8,88
<b>Positivo</b>	1.117	11,2
Total	9.929	100,0

**Tabla 3.**

Distribución etaria en la portación de *S. agalactiae* en pacientes embarazadas atendidas en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (2011-2017).

Rango de edad (años)	Numero de fichas	Numero de muestras positivas para SGB	% de portación de SGB
<b>&lt;20</b>	338	35	10,4
<b>20-39</b>	9.052	1.023	11,3
<b>40-45</b>	425	42	9,9
<b>&gt;45</b>	9	2	22,2
No registrado	105	15	14,3
Total	9.929	1.117	11,2

## DISCUSIÓN

La portación de SGB en mujeres embarazadas y el riesgo asociado de enfermedad neonatal constituye un problema de salud pública mundial. En este estudio retrospectivo, basado en una muestra de 9.929 registros clínicos de mujeres embarazadas controladas en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, encontramos un 11,2 % de portación de SGB en cultivos vagino-rectal obtenidos a las 35 a 37 de gestación. Las pacientes con un resultado positivo en el examen microbiológico recibieron profilaxis antibiótica intraparto.

El porcentaje de portación de SGB descrita en nuestro estudio para una población de mujeres embarazadas atendidas en un centro de salud privado, es similar a lo descrito en países desarrollados. Al igual que en estos países, la tendencia descrita por

los estudios realizados en Chile pareciera indicar un descenso progresivo en la detección de la portación de SGB en la mujer embarazada (Tabla 1). Los primeros estudios publicados el año 2001 por Abarzua y cols. mostraban un 20% de portación en una población de 1.548 mujeres atendidas en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (20). Los siguientes estudios en poblaciones similares de la región metropolitana reportaron porcentajes progresivamente menores, aunque no necesariamente comparables y en algunos casos destacando la relevancia de la metodología de detección microbiológica (21-25). El último estudio fue reportado el año 2014 (26), donde se comunicó un 14,4% de portación en una población de mujeres embarazadas atendidas en un centro de salud privado del sur del país (Tabla 1). Sin embargo, la realidad a nivel nacional podría ser algo diferente. En Chile nacen al año aproximadamente

250.000 niños, de los cuales el 40% corresponde a nacimientos en la Región Metropolitana y de éstos, el 60% nace en centros hospitalarios del Sistema de Salud Públicos (27), en donde existe una baja cobertura en la detección universal de la portación de SGB (15,16). Esto se basa en la experiencia de estudios internacionales, que indican una amplia variación entre la portación reportada en las diferentes poblaciones, dependiendo principalmente de factores socioeconómicos y étnicos (4,13). Es posible además que parte de las diferencias de portación de SGB para una misma región se deban a la falta de cumplimiento de lo indicado por la CDC, ya sea en la técnica de toma del hisopado, como en la forma de cultivar y analizar la muestra (5,28). Por otro lado, la variación reportada en la colonización por SGB en mujeres embarazadas puede deberse a la intermitencia con que aparece esta bacteria en la región perineal. Por esto, se ha sugerido que la detección de SGB durante el parto o lo más cercano a este momento sería lo ideal para establecer una cifra más fidedigna para prevenir enfermedades invasivas neonatales (8, 29,30). Adicionalmente, las diferencias en la distribución geográfica podrían profundizarse aún más si se evaluaran los diferentes serotipos de SGB, información que podría contribuir a optimizar el diseño de nuevas estrategias de prevención de estas patologías, como el uso de vacunas que aún están en desarrollo (5, 31).

Considerando estos antecedentes, sería muy interesante conocer la prevalencia de portación de SGB en mujeres embarazadas atendidas en centros de salud dependientes del Sistema de Salud Público, como los Centros de Salud Familiar (CESFAM) en nuestro país, donde la portación de SGB podría ser diferente a lo reportado para centros privados. En este contexto, futuros estudios podrían incorporar el aislamiento bacteriano para analizar los serotipos y resistencia antimicrobiana, información de relevancia para estudios epidemiológicos a nivel mundial y para el desarrollo de estrategias de prevención adecuadas. Debido a la sensibilidad limitada y la detección compleja de colonias  $\beta$ -hemolíticas del método

microbiológico (32), la incorporación de un PCR en tiempo real en los hospitales base de los Servicios de Salud permitiría tiempos de respuesta acotados con una sensibilidad y especificidad  $\geq 90\%$ .

En Sudamérica, solo Argentina ha implementado el tamizaje universal de SGB en mujeres embarazadas (12), tema que en Chile ha sido evaluado por la Cámara de Diputados en el año 2017. Aunque la discusión generada allí concluyó con la sugerencia de adoptar el tamizaje universal (33) y el Comité Consultivo de Infecciones Neonatales de la Sociedad Chilena de Infectología ha apoyado esta iniciativa (9), a la fecha esta estrategia aún no se ha implementado en el sector público de salud de nuestro país. Nuestro análisis detectó la presencia de un cultivo positivo para SGB en 4 de 6 casos de muerte fetal al término de la gestación. Si bien la muerte fetal se ha asociado a la presencia de esta bacteria en las mujeres embarazadas, en nuestro estudio no es posible confirmar una asociación causal entre estos hallazgos. De confirmarse este tipo de asociación en nuestro medio, cobraría mayor relevancia aún el desarrollo de estrategias de prevención de las complicaciones derivadas de la portación prenatal de SGB, basadas en el desarrollo de vacunas orientadas a evitar la presencia de esta bacteria en la población femenina en edad fértil.

Nuestro trabajo muestra que el porcentaje de portación de SGB en mujeres embarazadas atendidas en un centro de salud privado de la región metropolitana es de 11,2%. Atendiendo a la evidencia internacional, planteamos que este nivel de portación podría subestimar el problema a nivel nacional, donde el porcentaje podría ser mayor. La adecuada implementación de las políticas públicas que consideren estrategias reconocidamente efectivas como la detección universal de SGB en mujeres embarazadas, y la eventual incorporación de nuevas vacunas contra SGB al programa de inmunizaciones del Ministerio de Salud, podría contribuir de manera significativa al mejoramiento de la salud materno perinatal en Chile.

## CONCLUSIÓN

La portación de SGB es un problema a nivel mundial y estudios a nivel regional son necesarios para establecer la variación de los serotipos y de la resistencia antimicrobiana. El tamizaje universal es sugerido por la CDC y la mayor parte de los países desarrollados la ha implementado. En la región, solamente Argentina tiene garantizado el acceso universal a este tamizaje a las mujeres embarazadas de su país. En Chile la portación de SGB se estima en un 14-20% y nuestro estudio reporta un 11,2%, lo cual está en concordancia a lo reportado en los países desarrollados. En Chile, la mayor parte de la población se controla y tiene sus hijos en el Sistema Público de Salud, por lo que estudios de portación de SGB en mujeres en este sector serían valiosos para confirmar o modificar el porcentaje de portación de SGB para nuestro país y apoyar políticas públicas de salud en beneficio de la mujer embarazada y su hijo.

## AGRADECIMIENTOS

Sra. América Abarca de la Sección de Biotecnología del Instituto de Salud Pública de Chile, por su apoyo técnico y humano en el desarrollo de este trabajo. Se agradece al personal profesional y administrativo del Servicio de Maternidad, Hospital Clínico, Red de Salud UC-Christus, Pontificia Universidad Católica de Chile, por el apoyo en la mantención adecuada de los registros clínicos utilizados en este estudio.

## FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue financiado por el Instituto de Salud Pública de Chile, y el Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia (P IMII P09/016-F) liderado por el Dr. Alexis Kalergis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matsen JM. Laboratory Procedures in Clinical Microbiology. In Mayo Clinic Proceedings. Vol 60. No. 11 p. 800. Elsevier; 1985.
2. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *The Lancet*. 2014;384(9938): 189-205. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7.
3. Pitt C, Grollman C, Martínez-Álvarez M, Arregoces L, Lawn JE, Borghi J, et al. Countdown to 2015: an analysis of donor funding for prenatal and neonatal health, 2003–2013. *BMJ global health*. 2017; 2(2): e000205. doi: 10.1136/bmjgh-2016-000205.
4. Lawn JE, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J, Madrid L et al. Group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children: why, what, and how to undertake estimates?. *Clinical infectious diseases*. 2017; 65(suppl\_2): S89-S99. doi: 10.1093/cid/cix653.
5. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, et al. Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65(S2):S100–11 doi: 10.1093/cid/cix658.
6. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ*. 2002; 325(7359):308. PMID: 12169506
7. Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M, Lawn JE, Baker CJ, Bartlett L, et al. Preterm Birth Associated With Group B Streptococcus Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65(S2): S133–42. doi: 10.1093/cid/cix661.
8. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC. 2010. PMID: 21088663
9. Comité Consultivo infecciones Neonatales, SC. Neonatal infection and universal screening for Streptococcus agalactiae (group B  $\beta$ -hemolytic Streptococcus) in the pregnant woman: Technical recommendation. *Revista chilena de infectología: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. 2017; 34(3): 259. doi: 10.4067/S0716-10182017000300009.
10. Murayama SY, Seki C, Sakata H, Sunaoshi K, Nakayama E, Iwata S, et al. Capsular type and antibiotic resistance in Streptococcus agalactiae isolates from patients, ranging from newborns to the elderly, with invasive infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(6):2650–3. doi:10.1128/AAC.01716-08.
11. Ji W, Liu H, Jin Z, Wang A, Mu X, Qin X, et al. Disease burden and antimicrobial resistance of invasive group B streptococcus among infants in China: a protocol for a national prospective observational study. *BMC Infectious Diseases*. 2017; 17:37 7. doi:10.1186/s12879-017-2475-9
12. Ley Nacional N° 26.369/2008. Examen obligatorio de detección de estreptococo Grupo B Agalactiae, a

- embarazadas. Boletín Oficial del 7 de Mayo de 2008 [Internet]. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud; 2011[citado 01 mayo 2018]. Disponible en: <http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/leisref/public/showAct.php?id=7539>
13. Le Doare K, O'Driscoll M, Turner K, Seedat F, Russell NJ, Seale AC, et al. Intrapartum antibiotic chemoprophylaxis policies for the prevention of group B streptococcal disease worldwide: systematic review. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: S143–S151. <https://doi.org/10.1093/cid/cix654>
  14. Vekemans J, Moorthy V, Friede M, Alderson MR, Sobanjo-Ter Meulen A, Baker CJ, et al. Maternal immunization against Group B streptococcus: World Health Organization research and development technological roadmap and preferred product characteristics. *Vaccine*. 2018. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.087.
  15. Stapleton RD, Kahn JM, Evans LE, Critchlow CW, Gardella CM. Risk factors for group B streptococcal genitourinary tract colonization in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1246–52. doi: 10.1097/01.AOG.0000187893.52488.4b.
  16. Kwatra G, Cunningham MC, Merrall E, Adrian PV, Ip M, Klugman KP, et al. Prevalence of maternal colonisation with group B Streptococcus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 1076–84. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30055-X.
  17. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J, et al. Estimates of the burden of group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children. *Clinical infectious diseases*. 2017; 65(suppl\_2); S200–S219. doi: 10.1093/cid/cix664.
  18. Seale AC, Koech AC, Sheppard AE, Barsosio HC, Langat J, Anyango E, et al. Maternal colonisation with Streptococcus agalactiae, and associated stillbirth and neonatal disease in coastal Kenya. *Nat Microbiol*. 2016; 1(7): 16067. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.67.
  19. Elikwu C, Oduyebo O, Tolulope F. High group B streptococcus carriage rates in pregnant women in a tertiary institution in Nigeria. *Pan African Medical Journal*. 2016; 25:249. doi: 10.11604/pamj.2016.25.249.9433.
  20. Abarzúa F, Belmar C, García P. Resultados de la aplicación del protocolo basado en screening para la búsqueda de Streptococcus agalactiae en el tercer trimestre del embarazo: posible impacto sobre la sepsis neonatal precoz por este agente. *Revista chilena de infectología*. 2001; 18(3): 187–192. doi: 10.4067/S0716-10182001000300005.
  21. Belmar J, Abarzúa C, Beker V, Guzmán AM, García C, Oyarzún E. Estudio de sensibilidad antimicrobiana de 183 cepas de Streptococcus agalactiae aisladas en región vagino-perineal de embarazadas en el tercer trimestre. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2002; 67(2); 106–109. doi: 10.4067/S0717-75262002000200004
  22. Abarzúa C, Guzmán AM, Belmar C, Becker J, García P, Riosco A, Oyarzún, E. Prevalencia de colonización por Streptococcus agalactiae (grupo B) en el tercer trimestre del embarazo. Evaluación del cultivo selectivo. Experiencia en 2192 pacientes. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2002; 67(2); 89–93. doi: 10.4067/S0717-75262002000200001 .
  23. Abarzúa F, Zajer C, Guzmán AM, Belmar C, Beker J, Riosco A, Oyarzún E. Determinación de la portación de Streptococcus agalactiae (grupo B) en embarazadas durante el tercer trimestre mediante inmunoensayo. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2002; 67(4); 293–295. doi: 10.4067/S0717-75262002000400005.
  24. Valdés E., Pastene C, Masumi Grau T, Catalán J, Candia P, Juárez G, Caballero R. Prevalencia de colonización por Streptococcus agalactiae (grupo B) en el tercer trimestre del embarazo pesquisado en medio de cultivo no selectivo. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2003; 68(4); 305–308. doi: 10.4067/S0717-75262003000400006.
  25. Valdés E, Pastene C, Morales A, Gutiérrez B, Canales A, Martínez P, et al. Prevalencia de colonización por Streptococcus agalactiae (grupo B) durante el embarazo pesquisado en medio de cultivo selectivo. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2004; 69(2); 132–135. doi: 10.4067/S0717-75262004000200008.
  26. Abarzúa F, Argomedo C, Meissner A, Díaz T. Prevalencia de portación vaginal-anal de Streptococcus agalactiae en el tercer trimestre de gestación y susceptibilidad a macrólidos y lincosamidas, en mujeres embarazadas de Clínica Alemana Temuco, Chile. *Rev Chilena Infectología*. 2014; 31; 305–308. doi: 10.4067/S0716-10182014000300009.
  27. [http://www.deis.cl/wp-content/uploads/2011/05/SerieNacimientos\\_2000\\_2015.html](http://www.deis.cl/wp-content/uploads/2011/05/SerieNacimientos_2000_2015.html) consultado el 30 de abril 2018.
  28. Valkenburg-van den Berg AW, Houtman-Roelofsen RL, Oostvogel PM, Dekker FW, Dörr PJ, Sprij AJ. Timing of group B Streptococcus screening in pregnancy: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest*. 2010; 69:174–83. doi: 10.1159/000265942.
  29. Kwatra G, Adrian PV, Shiri T, Buchmann EJ, Cutland CL, Madhi SA. Serotypespecific acquisition and loss of group B Streptococcus recto-vaginal colonization in late pregnancy. *PLoS One*. 2014; 9: e98778. doi: 10.1371/journal.pone.0098778.
  30. Brzychczy-Włoch M, Pabian W, Majewska E, Zuk MG, Kielbik J, Gosiewski T, Bulanda MG. Dynamics of colonization with group B streptococci in relation to normal flora in women during subsequent trimesters of pregnancy. *New Microbiol*. 2014; 37(3): 307–319. doi: 10.1111/1574-6968.12292
  31. Diaz-Dinamarca DA, Soto DA, Leyton YY, Altamirano-Lagos MJ, Avendaño MJ, Kalergis AM, & Vasquez AE (2018). Oral vaccine based on a surface immunogenic protein mixed with alum promotes a decrease in Streptococcus agalactiae vaginal colonization in a mouse model. *Molecular immunology*, 103, 63–70. doi: 10.1016/j.molimm.2018.08.028.
  32. Rosa-Fraile M, & Spellerberg B. (2017). Reliable detection of group B streptococcus in the clinical laboratory. *Journal of clinical microbiology*, JCM-00582. doi: 10.1128/JCM.00582-17
  33. Cámara de Diputados de Chile. Solicita a S.E. la Presidenta de la República instruir al Ministerio de Salud para incorporar a los controles de salud prenatal el diagnóstico del Estreptococo B Hemolítico. 17 de Abril 2017 [Internet]. Santiago de Chile [citado 01 mayo 2018]. Disponible en: [https://www.camara.cl/trabajamos/presolucion\\_detalle.aspx?prmID=4765](https://www.camara.cl/trabajamos/presolucion_detalle.aspx?prmID=4765).

# Dos nuevas especies de levaduras pertenecientes a la biodiversidad Ecuatoriana con potencial actividad probiótica

Two new yeast species belonging to Ecuadorian biodiversity with potential probiotic activity

✉ Luis E. Gavilanes-Torres<sup>1,2</sup>, Alma R. Koch<sup>2</sup>, Patricia Portero<sup>1</sup>, Enrique J. Carvajal-Barriga<sup>1</sup>

✉ <sup>1</sup> Colección de Levaduras Quito Católica (CLQCA), Centro Neotropical para Investigación de la Biomasa, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Escuela de Ciencias Biológicas, Quito, Ecuador

<sup>2</sup> Departamento de Ciencias de la Vida y Agricultura, Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, PO BOX 171-5231B, Sangolquí, Ecuador

✉ Luis Eduardo Gavilanes, luis.gavilanes.torres@gmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar aislados de levaduras pertenecientes la Colección de Levaduras Quito Católica (CLQCA) e identificar su potencial uso como probiótico en animales con sistema digestivo monogástricos. **Materiales y métodos:** Un grupo de 51 aislados pertenecientes a nueve nuevas especies caracterizadas de ambientes naturales del Ecuador fue evaluado por su capacidad de floculación, para realizar pruebas preliminares in vitro como: tolerancia a la temperatura, pH, sales biliares, hidrofobicidad de la superficie celular y adhesión de microorganismos patógenos, condiciones que simulan el tracto gastrointestinal de los animales. Además, se han llevado a cabo análisis de restricción de ADN mitocondrial para diferenciar cepas de aislados levaduras después del ensayo de floculación. **Resultados:** Se determinó que los aislados *Saturnispora quitensis* (CLQCA 10-114) y *Kazachstania yasuniensis* (CLQCA 20-374), mostraron las mejores resultados tolerar las condiciones del tracto gastrointestinal y adherir microorganismos patógenos a su pared celular. **Conclusión:** Los datos de este estudio ayudaron a elegir nuevos candidatos a probióticos de levaduras nativas con una eficacia probada in vitro. No obstante es indispensable realizar ensayos para determinar si estos dos aislados son reconocidos como GRAS en el futuro para incluirlos como probióticos inoocuos.

### Palabras Claves:

Probiótico, Floculación,  
 Tolerancia, Levadura Nativa.

### Keywords:

Probiotic, Flocculation,  
 Tolerance, Native Yeast.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate yeast isolates from Colección de Levaduras Quito Católica (CLQCA) and identify their potential use as probiotic in monogastric animals. **Materials and methods:** A group of 51 isolates belonging to nine new characterized species from natural environments of Ecuador was evaluated by their flocculation capacity, in order to realize preliminary in vitro tests as: tolerance of temperature, pH, bile salts, cell surface hydrophobicity and adhesion of pathogenic microorganisms simulating gastrointestinal conditions in animal tract. In addition, mitochondrial DNA restriction analyses have been carried to differentiate yeast strains after flocculation assay. **Results:** It was determined that *Saturnispora quitensis* (CLQCA 10-114) and *Kazachstania yasuniensis* (CLQCA 20-374), showed the best characteristics in tolerate gastrointestinal tract conditions and adhere pathogenic microorganisms to their cell wall. **Conclusions:** Data from this study helped to choose new probiotic candidates from native yeasts with a proven in vitro effectiveness. Nevertheless it is essential to carry out tests to determine if these two isolates are recognized as GRAS in the future to include them as innocuous probiotics.

## INTRODUCCIÓN

Durante la última década, las levaduras han sido consideradas como uno de los microorganismos capaces de ser usados como probióticos en la producción animal (1). La principal ventaja de utilizar levaduras como probióticos y no bacterias, es su mayor tamaño celular, característica que hace que aumente la protección intestinal del hospedero frente a microorganismos patógenos (2). La adherencia a microvelocidades intestinales representa otro factor

importante para que los microorganismos probióticos induzcan a la reducción de la flora microbiana patógena en la mucosa intestinal del huésped (3).

Las bacterias patógenas se unen a las manosas ubicadas en el exterior de las células intestinales, dicho mecanismo de unión se da a través de la fimbria tipo I manosa-sensible, estructura propia de bacterias patógenas (4). Manano oligosacáridos actúan previniendo la adherencia de lectinas bacterianas a los carbohidratos presentes en la superficie de las células intestinales y reducen la colonización de

patógenos en el tracto digestivo, los mismos que son posteriormente excretados por las heces del animal (5). Diferentes condiciones propias del intestino como: temperatura, pH ácido y sales biliares ponen en riesgo la supervivencia de microorganismos probióticos (6).

El objetivo de este estudio fue encontrar un potencial probiótico para ser usado en animales de producción con sistema digestivo monogástrico a partir de nuevas especies de levaduras aisladas y caracterizadas en el Ecuador.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una selección preliminar a partir de 51 aislados pertenecientes a nueve nuevas especies descritas y caracterizadas en la Colección de Levaduras Quito Católica (CLQCA), Quito, Ecuador, también se incluyó un aislado de *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*, probiótico comercial.

### Determinación de capacidad de floculación de levaduras

Una suspensión de levaduras fue preparada y ajustada a  $1 \times 10^6$ , 100  $\mu$ L fueron inoculados con YEPD caldo e incubados en un agitador orbital a 25 °C durante un intervalo de tiempo de 18-22 h a 150 rpm. Posterior a la incubación, 10  $\mu$ L del sobrenadante fueron removidos cuidadosamente y se determinó CFU/mL defloculadas. La suspensión fue centrifugada a 13000 rpm por 10 min, el sobrenadante fue descartado y se agregaron 900  $\mu$ L de EDTA 0.05 M al tubo que contenía el pelet. El contenido fue resuspendido para homogenizar la células floculadas y defloculadas y se determinó CFU/mL total. El ensayo se realizó por triplicado.

El método Helm fue desarrollado para el cálculo del porcentaje de floculación (7), donde CFU/mL total fueron las células floculadas y defloculadas mientras que CFU/mL defloculadas, fueron las células que no flocularon.

$$\% \text{ Floculación} = \frac{CFU/mL_{total} - CFU/mL_{defloculadas}}{CFU/mL_{total}} \times 100$$

### Análisis de restricción de ADN mitocondrial

Se realizó el análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) del DNA mitocondrial (mtDNA), digiriendo 20  $\mu$ g de mtDNA extraído con 3U de enzima de restricción Hinf I (Promega™) por 1 h a 37 °C (8). Los patrones de restricción fueron observados por electroforesis en gel de agarosa 1% a 80V por 3 h.

### Pruebas de tolerancia in vitro en aislados de levaduras

#### Tolerancia a temperatura de 37 °C

Una colonia de levaduras fue inoculada con YEPD caldo e incubada a 25 °C en agitación a 150 rpm. Posteriormente, la concentración se ajustó a  $1 \times 10^6$  CFU/mL, se inoculó en YEPD caldo e incubó a 37 °C por 24, 48, y 72 h en agitación a 150 rpm. CFU/mL fue determinado en cada intervalo de tiempo.

#### Tolerancia a pH ácido y sales biliares

Cuatro tratamientos fueron establecidos para los ensayos *in vitro* de tolerancia a pH ácido y sales biliares (Tabla 1). YEPD caldo fue preparado con 0.3%, 0.6% (w/v) sales biliares (Difco, BD, USA) y diluido en una solución de buffer fosfato 1X (PBS, 10 mM fosfato, pH 7.4) ajustado previamente a pH 2.5 y 4.5 con HCl 1 M de acuerdo al tratamiento respectivo. Un tratamiento control fue incluido sin sales biliares ni pH ácido.

**Tabla 1.** Tratamientos *in vitro* a distintos valores de pH y concentraciones de sales biliares.

Tratamiento	Sales biliares (w/v)	pH
T1	0,3	2,5
T2	0,6	2,5
T3	0,3	4,5
T4	0,6	4,5

Una suspensión de  $1 \times 10^6$  se inoculó en en YEPD caldo modificado con sales biliares y pH ajustado para cada tratamiento y se incubó a 37 °C en un agitador orbital a 150 rpm. Después de 24 h, se realizaron diluciones seriadas de las muestras con NaCl 0.9% (1/100, v/v) y 100  $\mu$ L fueron inoculados en YM agar para determinar CFU/mL viables.

El porcentaje de supervivencia fue calculado (9). CFU/mL modificado correspondían a los tratamientos T1, T2, T3, T4 y CFU/mL YPD tratamiento control.

$$\% \text{ Supervivencia} = \frac{\text{CFU/mL}_{\text{YPD modificado}}}{\text{CFU/mL}_{\text{YPD}}} \times 100$$

### Hidrofobicidad de la superficie celular (HSC)

Se determinó la HSC utilizando el método bifásico agua-hidrocarburo MATH. Una colonia de levaduras se inoculó en YPD caldo a 25 °C en agitación a 150 rpm durante 24 h. Se centrifugó el contenido y se lavó el pellet tres veces con buffer PBS 1X (pH 7,4). Se resuspendió en el mismo buffer hasta llegar a una DO<sub>492</sub> de 0,4 ( $A_o$ ). Se añadió 1 mL de xileno con 3 mL de la suspensión preparada. El contenido se agitó durante 1 min, se dejó separar las dos fases y se midió la DO<sub>492</sub> de la fase acuosa ( $A_f$ ). La prueba se realizó por triplicado y el porcentaje de hidrofobicidad fue calculado (10).

$$\% \text{ Hidrofobicidad} = \frac{(A_o - A_f)}{A_o} \times 100$$

### Aglutinación y adhesión de bacterias patógenas a la pared celular de levaduras

Se utilizaron *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Listeria monocytogenes* ATCC 15313, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Escherichia coli* ATCC 9637, *Staphylococcus epidermidis* 12228 y *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. La habilidad de levaduras en aglutinar microorganismos patógenos fue evaluada (11) al igual que la capacidad de adhesión por microscopía óptica y tinción Gram (12).

### Análisis estadístico

Los resultados experimentales se analizaron utilizando el software IBM SPSS Statistics 23 (2016). Se realizó un diseño completamente aleatorio con una disposición factorial 3x2x2 (especie, sales biliares, pH) y un análisis de varianza (ANOVA). Los valores de CFU/mL se transformaron en log<sub>10</sub>. Las pruebas de Tukey y LSD Fisher se usaron para realizar comparaciones entre medias de especies y tratamientos, respectivamente. Las diferencias entre los datos se consideraron significativas para  $P < 0,05$ .



## RESULTADOS

### Capacidad floculante de aislados de levaduras

Los 51 aislados presentaron resultados variados en su capacidad de floculación. *Kodamaea transpacifica* (n=29) obtuvo resultados dispersos en todos sus aislados, (CLQCA 24F-012) tuvo un porcentaje de  $86,74 \pm 2,37$  y (CLQCA 24i-158) de  $11,84 \pm 4,34$ . *Kazachstania yasuniensis* (n=7) mostró el mejor resultado obteniendo valores superiores al 90%. *Candida theae* (n=6) entre  $56,83 \pm 3,38$  (CLQCA 10-062) y  $94,37 \pm 2,92$  (CLQCA 10-045). El resto de aislados obtuvo valores superiores al 80% y *Saturnispora quitensis* (CLQCA 10-114)

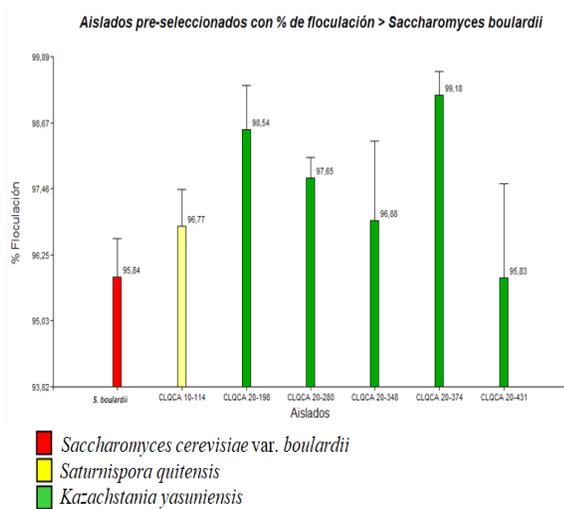
de  $95,84 \pm 1,21$ . Los aislados con un porcentaje de floculación más alto que *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*  $95,84 \pm 1,21$ , fueron considerados para los siguientes ensayos in vitro (Figura 1).

### Diferenciación de cepas de levaduras basado en análisis de restricción de ADN mitocondrial

El análisis de restricción de ADN mitocondrial permitió la identificación de dos patrones moleculares diferentes de *Kazachstania yasuniensis* (Figura 2). Estas cepas fueron identificadas para reducir el número de muestra en los siguientes ensayos.

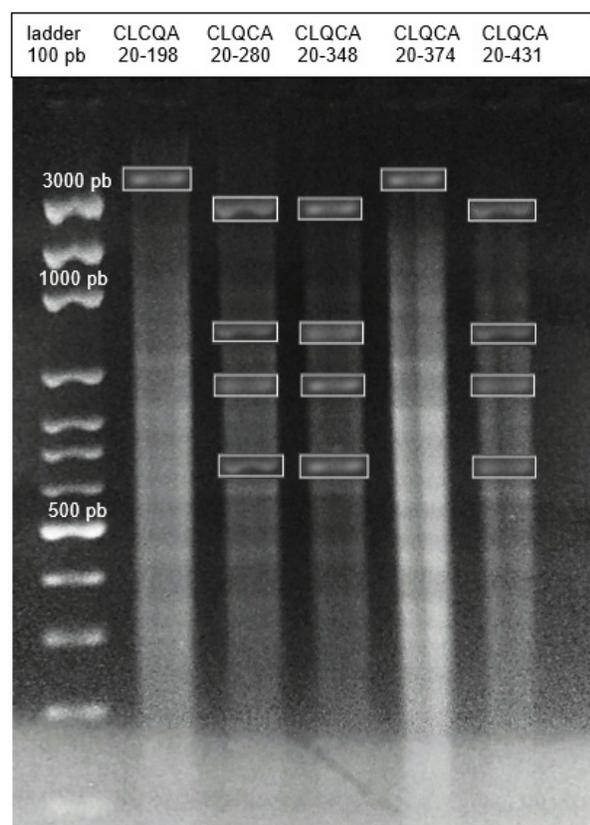
**Figura 1.**

Aislados de levaduras pre-seleccionados con porcentaje de floculación  $\geq$  *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*.



**Figura 2.**

Patrones de bandas después de RFLP del mtDNA usando Hinf I. Cepa 1 (CLQCA 20-198), (CLQCA 20-374); cepa 2 (CLQCA 20-280), (CLQCA 20-374), (CLQCA 20-431).



## Pruebas in vitro a aislados pre seleccionados

Los aislados mostraron crecimiento cinético de  $10^8$  CFU/mL hasta 72 h de incubación. *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* tuvo crecimiento exponencial

a las 24 h, *Kazachstania yasuniensis* (CLQCA 20-374) a las 48 h y *Saturnispora quitensis* (CLQCA 10-114) a las 72 h. A diferencia de *Kazachstania yasuniensis* (CLQCA 20-280) que no evidenció crecimiento. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2.**

Crecimiento 24 h (log CFU/mL) y porcentaje de supervivencia a condiciones de estrés de pH ácido y concentraciones de sales biliares.

Tratamiento	Especie	log (CFU.mL <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	% Supervivencia
<b>T1</b> sales biliares 0.3% (w/v) pH 2,5	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i>	7,734 ± 0,01	47,16
	<i>Kazachstania yasuniensis</i> (CLQCA 20-374)	7,649 ± 0,05	22,56
	<i>Saturnispora quitensis</i> (CLQCA 10-114)	7,794 ± 0,04	85,39
<b>T2</b> sales biliares 0.6% (w/v) pH 2,5	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i>	7,665 ± 0,02	40,29
	<i>Kazachstania yasuniensis</i> (CLQCA 20-374)	7,619 ± 0,03	21,04
	<i>Saturnispora quitensis</i> (CLQCA 10-114)	7,690 ± 0,03	67,12
<b>T3</b> sales biliares 0.3% (w/v) pH 4,5	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i>	7,895 ± 0,03	68,41
	<i>Kazachstania yasuniensis</i> (CLQCA 20-374)	7,808 ± 0,06	32,49
	<i>Saturnispora quitensis</i> (CLQCA 10-114)	7,821 ± 0,06	90,87
<b>T4</b> sales biliares 0.6% (w/v) pH 4,5	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i>	7,729 ± 0,11	46,67
	<i>Kazachstania yasuniensis</i> (CLQCA 20-374)	7,751 ± 0,06	28,45
	<i>Saturnispora quitensis</i> (CLQCA 10-114)	7,740 ± 0,03	75,34

<sup>a</sup>(X ± SD promedio entre repeticiones: n=3)

**Tabla 3.**

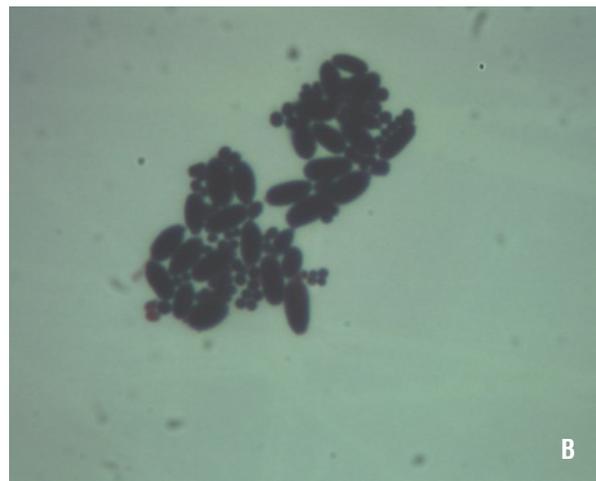
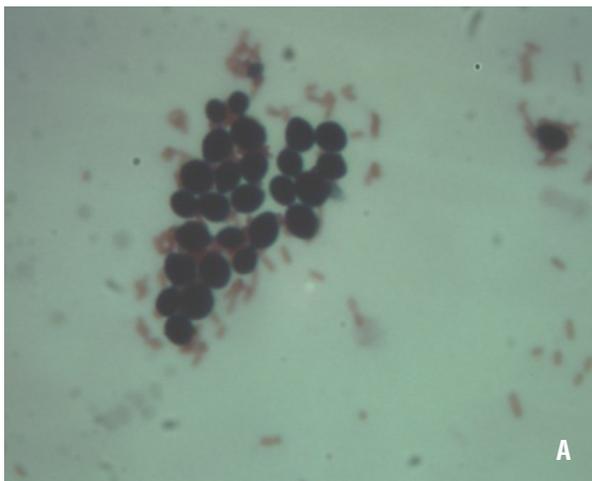
Aglutinación y adherencia de bacterias patógenas a la pared celular de aislados de levaduras.

Bacterias	Aislados de levaduras							
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i>		<i>Kodamaea transpacifica</i> CLQCA 24i-158		<i>Kazachstania yasuniensis</i> CLQCA 20-374		<i>Saturnispora quitensis</i> CLQCA 10-114	
	Ag	Ad	Ag	Ad	Ag	Ad	Ag	Ad
<i>S. typhimurium</i>	+	+	-	-	+	+	+	+
<i>L. monocytogenes</i>	-	-	+	+	-	-	+	+
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	+	+	-	-	+	+	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	+	+	-	-
<i>E. coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	+

Ag: Aglutinación, Ad: Adherencia, +: Positivo, -: Negativo

**Figura 3.**

Pruebas de adhesión positiva observadas en tinción de Gram. a) *Saturnispora quitensis* (CLQCA 10-114) a *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, b) *Kazachstania yasuniensis* (CLQCA 20-374) a *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.



La hidrofobicidad de la superficie celular en *Kazachstania yasuniensis* (CLQCA 20-374) y *Saturnispora quitensis* (CQLCA 10-114) resultó relativamente igual a *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* 80%. *Kodamaea transpacifica* (CLQCA 24i-158) (aislado no floculante) obtuvo un bajo porcentaje de hidrofobicidad del 12,08%. Los mismos aislados se usaron para aglutinar y adherir bacterias a su pared celular y los resultados se muestran en la (Tabla 3) y (Figura 3).

## DISCUSIÓN

La floculación es un parámetro dependiente de cepa y no de especie, debido a la expresión de genes FLO que determina la capacidad de floculación de la levadura, sin embargo, factores externos también pueden afectar el proceso como: temperatura, medio de cultivo, pH (13).

*Kazachstania yasuniensis* (CLQCA 20-374) y *Saturnispora quitensis* (CLQCA 10-114) toleraron la temperatura de 37 °C, porque ambas levaduras fueron capaces de regular la composición lipídica de su membrana celular como un mecanismo de adaptación a diferentes hábitats. La tolerancia a temperatura de 37 °C es un parámetro prioritario para que un microorganismo sea considerado como probiótico (14).

*Saturnispora quitensis* (CLQCA 10-114) y *Kazachstania yasuniensis* (CLQCA 20-374) mostraron los mejores resultados en todos los tratamientos in vitro de tolerancia a pH ácido y sales biliares. Es interesante el hecho de la tolerancia en estos aislados a pH 2,5 durante 24 h, porque hay informes de que *Lactobacillus acidophilus* M92 sólo sobrevivió durante 3 h (15).

La hidrofobicidad celular superficial parece ser un requisito necesario para que los microorganismos se adhieran las células intestinales y realicen la acción probiótica en el huésped; sin embargo, se reportó que *Bacillus cereus* es un probiótico efectivo pero que no tiene una gran capacidad de adhesión a las microvellosidades (16). De tal manera que la HSC no se considera un parámetro indispensable para determinar si un microorganismo puede ser un buen candidato a probiótico.

*Saturnispora quitensis* (CLQCA 10-114) y *Kazachstania yasuniensis* (CLQCA 20-374) mostraron capacidad de adherencia y aglutinación de un gran número de bacterias patógenas, efectividad in vitro comprobada para sobrevivir a condiciones de estrés y alta floculación por lo tanto, ambas levaduras pueden llegar a ser potenciales probióticos, no obstante es indispensable realizar ensayos GRAS en el futuro para incluirlos como probióticos inocuos. Sin embargo, *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* sigue siendo la especie más ampliamente utilizada como probiótico por su eficacia in vitro y también por ser caracterizada como GRAS (17).

## AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento a Javier Carvajal Barriga y Patricia Portero de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y Alma Koch de la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE y a todos los investigadores del Centro Neotropical para la Investigación de la Biomasa, Quito, Ecuador.

.....  
**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Jacques, N., & Casaregola, S. (2008). Safety assessment of dairy microorganisms: the hemiascomycetous yeasts. *International journal of food microbiology*, 126(3), 321-326. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.08.020>.
2. Czerucka, D., Piche, T., & Rampal, P. (2007). Review article: yeast as probiotics—*Saccharomyces boulardii*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(6), 767-778. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x>.
3. Collado, M. (2004). Caracterización de cepas del género *Bifidobacterium* con carácter probiótico (Tesis Doctoral). Valencia: Universidad Politécnica de Valencia). <https://doi.org/10.4995/Thesis/10251/1907>.
4. Teng, C. H., Cai, M., Shin, S., Xie, Y., Kim, K. J., Khan, N. A. & Kim, K. S. (2005). *Escherichia coli* K1 RS218 interacts with human brain microvascular endothelial cells via type 1 fimbria bacteria in the fimbriated state. *Infection and immunity*, 73(5), 2923-2931. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.5.2923-2931.2005>.
5. Baurhoo, B., Phillip, L., & Ruiz-Feria, C. A. (2007). Effects of purified lignin and mannan oligosaccharides on intestinal integrity and microbial populations in the ceca and litter of broiler chickens. *Poultry science*, 86(6), 1070-1078. <https://doi.org/10.1093/ps/86.6.1070>.
6. Chen, W., Liu, J., & Gluud, C. (2002). Bile acids for viral hepatitis. *Cochrane Database Syst*, 558. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003181>.
7. Jin, Y. L., & Speers, R. A. (1998). Flocculation of *Saccharomyces cerevisiae*. *Food Research International*, 31(6-7), 421-440. [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(99\)00021-6](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(99)00021-6).
8. Querol, A., Barrio, E., & Ramón, D. (1992). A comparative study of different methods of yeast strain characterization. *Systematic and Applied Microbiology*, 15(3), 439-446. [https://doi.org/10.1016/S0723-2020\(11\)80219-5](https://doi.org/10.1016/S0723-2020(11)80219-5).
9. García-Hernández, Y., Rodríguez, Z., Brandão, L. R., Rosa, C. A., Nicoli, J. R., Iglesias, A. E. & Halaihel, N. (2012). Identification and in vitro screening of avian yeasts for use as probiotic. *Research in veterinary science*, 93(2), 798-802. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.09.005>.
10. Vinderola, C. G., & Reinheimer, J. A. (2003). Lactic acid starter and probiotic bacteria: a comparative “in vitro” study of probiotic characteristics and biological barrier resistance. *Food Research International*, 36(9), 895-904. [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(03\)00098-X](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(03)00098-X).
11. Marteau, P. R., de Vrese, M., Cellier, C. J., & Schrezenmeir, J. (2001). Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 430s-436s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.430s>.
12. Gedek, B. R. (1999). Adherence of *Escherichia coli* serogroup O 157 and the *Salmonella* Typhimurium mutant DT 104 to the surface of *Saccharomyces boulardii*. *Mycoses*, 42, 261-264. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.1999.00449.x>.
13. Alvarez, F., da Mata Correa, L. F., Araújo, T. M., Mota, B. E. F., da Conceição, L. E. F. R., de Miranda Castro, I., & Brandão, R. L. (2014). Variable flocculation profiles of yeast strains isolated from cachaça distilleries. *International journal of food microbiology*, 190, 97-104. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2014.08.024>.
14. Swan, T. M., & Watson, K. (1997). Membrane fatty acid composition and membrane fluidity as parameters of stress tolerance in yeast. *Canadian journal of microbiology*, 43(1), 70-77. <https://doi.org/10.1139/m97-010>.
15. Kos, B. V. Z. E., Šušković, J., Vuković, S., Šimpraga, M., Frece, J., & Matošić, S. (2003). Adhesion and aggregation ability of probiotic strain *Lactobacillus acidophilus* M92. *Journal of applied microbiology*, 94(6), 981-987. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.01915.x>.
16. Hoa, N. T., Baccigalupi, L., Huxham, A., Smertenko, A., Van, P. H., Ammendola, S. & Cutting, S. M. (2000). Characterization of *Bacillus* species used for oral bacteriotherapy and bacterioprophyllaxis of gastrointestinal disorders. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(12), 5241-5247. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.12.5241-5247.2000>.
17. Fleet, G. H. (2007). Yeasts in foods and beverages: impact on product quality and safety. *Current opinion in biotechnology*, 18(2), 170-175. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2007.01.010>.

# Cobertura del Papanicolaou y prevalencia lesiones pre malignas en relación a factores sociodemográficos de un Centro de Salud de la Región del Maule

Papanicolaou coverage and prevalence of pre malignant lesions in relation to sociodemographic factors of a Health Center of the Maule Region

✎ Fernanda García G<sup>1</sup>, Felipe Díaz Z<sup>1</sup>, Anneliese Montañó K<sup>1</sup>, Sebastián Retamal V<sup>1</sup>.

✉ (1) Interno de medicina, facultad de ciencias de la salud. Universidad de Talca

✉ Fernanda García G. fgarcia12@alumnos.uta.cl

## RESUMEN

**Introducción:** A nivel mundial el cáncer cervicouterino es la cuarta causa de muerte en mujeres, y continúa siendo una causa importante de mortalidad en el mundo. La principal estrategia de prevención de esta patología es el tamizaje con citología cervical o Papanicolaou (PAP) en mujeres de 25 a 64 años. La realidad nacional demuestra reducciones significativas de la mortalidad. Sin embargo, la cobertura en la población ha disminuido con los años. **Objetivo:** Caracterizar los resultados del Papanicolaou en una población de mujeres de 25 a 64 años pertenecientes al Cesfam Dr. Carlos Díaz Gidi de San Javier en el periodo 2013-2015. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal de los resultados de citologías cervicales de una base de datos de los años 2010 a 2015 del Centro de salud Familiar Dr. Carlos Díaz Gidi de San Javier. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS. **Resultados:** La incidencia de lesiones premalignas fue de un 2% y 3% en la zona rural y urbana respectivamente, siendo la zona urbana significativamente mayor a la estimación de incidencia anual a nivel nacional (1,6%), se logró identificar un mayor porcentaje de lesiones premalignas en la zona urbana, correspondiendo predominantemente a lesiones de bajo grado. La cobertura del Papanicolaou fue de un 89,6%.

### Palabras Claves:

Papanicolaou, Incidencia, Cobertura, Citología Cervical, Cáncer Cérvico Uterino.

### Keywords:

Papanicolaou, Incidence, Coverage, Cervical Cytology, Cervical Cancer.

### ABSTRACT

**Introduction:** Worldwide, cervical cancer is the fourth leading cause of death in women, and it continues to be an important cause of mortality in the world. The main prevention strategy for this pathology is screening with cervical cytology in women aged 25 to 64 years. The national reality shows significant reductions in mortality. However, population coverage has decreased over the years. **Objective:** To characterize the Papanicolaou results in a population of women aged 25 to 64 belonging to Cesfam Dr. Carlos Díaz Gidi of San Javier in the period 2013-2015. **Methodology:** A cross-sectional descriptive study of cervical cytology results from a database of the years 2010 to 2015 of the Dr. Carlos Díaz Gidi family health center in San Javier was carried out. The statistical program SPSS was used to analyze the data. **Results:** The incidence of premalignant lesions was 2% and 3% in the rural and urban areas respectively, with the urban area being significantly higher than the national annual event estimate (1.6%), a mayor was identified percentage of premalignant lesions in the urban area, predominantly low grade lesions. Papanicolaou coverage was 89.6%.

## INTRODUCCIÓN

A nivel global el cáncer cervicouterino es la cuarta causa de muerte en mujeres (1) siendo de mayor prevalencia y más mortal en países en desarrollo, donde la tasa de decesos por este cáncer es dos

veces superior a la de países desarrollados (2).

Dentro de los factores que influyen en la incidencia de lesiones pre malignas y cáncer cervicouterino destacan: inicio temprano de la actividad sexual, múltiples parejas sexuales, pareja sexual de alto riesgo, antecedentes de infecciones de transmisión

sexual, antecedentes de neoplasia intraepitelial de células escamosas de vulva o cáncer vaginal, inmunosupresión y uso de anticonceptivos orales (ACO). En relación a factores biodemográficos destacan el nivel socioeconómico bajo y la ruralidad, evidenciándose que las mujeres de bajo nivel socioeconómico tienen una tasa de mortalidad un 71 por ciento mayor que las mujeres de estratos socioeconómico más altos (3).

El cáncer cervical puede prevenirse a través de dos principales estrategias. La primera corresponde a la implementación de programas de tamizaje, que pueden detectar en etapas tempranas la enfermedad pre maligna y tratarla antes de que aparezca la enfermedad invasiva (1), y la segunda corresponde a la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) principal agente etiológico de este cáncer.

Con respecto a los programas de tamizaje estos se basan en la toma de citología cervical y su posterior análisis, este método ha reducido la incidencia y la tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino en países desarrollados, y se ha convertido en la prueba standard de detección de lesiones cervicales pre malignas y cáncer cervical. La introducción del Papanicolaou (PAP), técnica empleada (2), en la detección de células descamativas del cuello uterino, permitió que se pudiesen identificar cambios celulares conducentes a cáncer (4), así como también, otros cambios pro inflamatorios.

La sensibilidad del PAP varía entre 30 y 87% y su especificidad entre 86 y 100% (5). Es por ello que la citología constituye una herramienta fundamental en los programas de tamizaje, donde la efectividad de ellos depende de la cobertura, toma de muestra, entrenamiento de cito-patólogos, seguimiento de mujeres con citología positiva, diagnóstico y tratamiento oportuno.

## REALIDAD NACIONAL

En países desarrollados en que se han implementado efectivos programas basados en citología se ha

reducido de forma importante la mortalidad por cáncer cervicouterino, llegando a tener coberturas de hasta un 80% (7). En Chile existe un programa bien organizado para la prevención, iniciado el año 1987, con tamizajes realizados cada 3 años para mujeres entre 25 y 64 años. Sin embargo, en nuestro país la cobertura del programa solo ha logrado un 60% a nivel general (8), baja en relación a los países desarrollados, pero alta entre los países de la ODCE.

En Chile el cáncer cervicouterino es la tercera causa de muerte en mujeres de entre 20 y 44 años. En el año 2010 hubo 578 muertes por cáncer cervicouterino en el país, de ellas 33% en mujeres menores de 55 años (2). Aunque la mortalidad por cáncer cervicouterino ha disminuido en la última década, no se logró la reducción del 40% propuesta por el Ministerio de Salud para el decenio 2000-2010 (9).

A pesar de los intentos del MINSAL por reducir la mortalidad asociada al cáncer cervicouterino, mediante el tamizaje oportuno a población de riesgo, la cobertura del PAP tuvo un importante descenso a nivel nacional estimado entre el periodo 2008-2011, siendo la región del Maule una de las regiones más afectadas, con una disminución de un 21,6% en este periodo (10), alcanzado una cobertura cercana al 60%. Con respecto a este punto, es importante destacar que no existen estudios que expliquen el descenso de la cobertura en Chile (11), ni los factores que contribuyen a esta disminución, por lo que la evaluación de la cobertura en los centros de salud y la caracterización de la población podría contribuir a la comprensión del fenómeno y a la búsqueda de causales específicas.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal a partir de una base de datos que incluye un N=8392 resultados de muestras de citología cervical correspondientes al periodo 2010-2015, realizadas en el CESFAM Dr. Carlos Díaz Gidi de San Javier y en las

postas de sectores aledaños dependientes del CESFAM.

Se seleccionó por muestreo no probabilístico por conveniencia un N=5325 resultados del examen de PAP con el objetivo de estudiar únicamente el periodo 2013-2015.

Las pacientes de la base de datos fueron referidas para la realización del tamizaje de PAP o por circunstancias de su historia clínica que determinaron la necesidad de efectuar dicho examen. El examen fue llevado a cabo por el personal de matronas del CESFAM de los distintos sectores.

La información correspondiente a: edad, rut, fecha

de nacimiento y fecha de toma fueron ingresados a un archivo Excel Office para Windows, en conjunto con los resultados de Papanicolaou los cuales fueron ingresados como códigos ministeriales que traducen la clasificación de Bethesda (Tabla 1).

La muestra se divide en 2 grupos determinados por la variable resultado: Grupo 1): Con muestra de citología cervical sin lesiones pre malignas: Aquellas pacientes que al realizar el examen de PAP no presentaron alteraciones citológicas significativas para probable lesión de bajo y alto grado, incluyendo en este grupo las lesiones inflamatorias e infecciosas

**Tabla 1.**  
Códigos ministeriales y clasificación Bethesda

Código ministerial	Diagnóstico primario	Clasificación Bethesda
I	Negativo para células Neoplásicas	Negativo para malignidad
A	Probable lesión intraepitelial de bajo grado	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
A1	Cambios celulares asociados a infección por VPH	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
B	Probable lesión intraepitelial de alto grado	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
C	Probable lesión intraepitelial de alto grado	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
G0	Muestra inadecuada: contiene solo células endocervicales	
G1	Muestra inadecuada: escasa	
G2	Muestra inadecuada: hemorrágica	Insatisfactorio para evaluación
G3	Muestra inadecuada: inflamatoria	
G4	Muestra inadecuada: mal fijada	
G5	Muestra inadecuada: escasa y hemorrágica	
G6	Muestra inadecuada: escasa e inflamatoria	
J1	Reacción inflamatoria inespecífica	Cambios celulares reactivos asociados a inflamación
J2	Reacción inflamatoria por trichomonas	Trichomonas vaginalis
J3	Reacción inflamatoria sugerente de infección por VHS	Cambios celulares consistentes con VHS
J4	Reacción inflamatoria sugerente de infección por Gardnerella Vaginalis	Gardnerella Vaginalis
J5	Reacción inflamatoria por candida	Organismos fúngicos
J6	Presencia de Actinomyces	Bacteria morfológicamente consistente con actinomices

(excluyendo infecciones por VPH). Grupo 2): Con muestra de citología cervical sugerente de lesiones pre malignas: considerada como aquellas pacientes que al realizar el PAP presentaron resultados de probables lesiones de bajo y alto grado.

Los criterios de inclusión considerados fueron aquellas pacientes cuyo examen fue tomado durante el año 2013, 2014 y 2015 y con intervalo de edad entre 25 a 64 años. Se excluirán del estudio todas aquellas pacientes que presenten una muestra inadecuada (correspondiente a: presencia de sólo células endocervicales, muestra escasa, hemorrágica, mal fijada, escasa y hemorrágica, escasa e inflamatoria.), pacientes de edad < a 25 años y > a 64, y pacientes cuyo examen fue tomado previo al año 2013.

Para la construcción del perfil sociodemográfico se incluyeron las siguientes variables:

1. Edad; las cuales fueron agrupadas en rangos etarios y además sub-divididas según rangos de edad reproductiva (Tabla 2). Considerando a mujeres entre 15-44 años incluido los 44 años, como mujeres en edad fértil, y el segundo segmento etario; mujeres mayores de 44 años consideradas como fuera de edad fértil. Esto según clasificación de OMS del año 2013. Como el examen citológico en Chile solo incluye a mujeres entre 25 y 64 años

(incluidos ambos años) los grupos según edad reproductiva quedaron divididos de la siguiente manera: Mujeres en edad fértil entre 25 – 44 años (incluidos ambos años) y mujeres fuera de edad fértil entre 45 y 64 años.

2. Población urbana/rural: Para el análisis demográfico se dividió a las mujeres según su sector de residencia, pudiendo ser esta urbana o rural (Tabla 3). El criterio para definir si una localidad es rural es el siguiente: Asentamiento humano concentrado o disperso con 1.000 o menos habitantes, o entre 1.001 y 2.000 habitantes, en los que menos del 50% de la población económicamente activa se dedica a actividades secundarias (CEPAL, 2013) (Definición válida para CENSO 1992 -2002. Chile).

Este criterio aplicado a la población dependiente del Cesfam Carlos Diaz Gidi, considera como población rural a las mujeres provenientes de las siguientes localidades: Nirivilo, Rastrojo, Villavicencio, San Pablo, Melozal, El Sauce, Caliboro, El aroma. Y por exclusión, los sectores urbanos lo constituyen las mujeres pertenecientes a: Sector Azul, Sector Rojo y Sector Verde. Esta división de la ciudad de San Javier es establecida por el Cesfam, quien otorga un color a X poblaciones urbanas.

**Tabla 2.**  
Grupos etarios

Grupo etario
25-29
30-34
35-39
40-44
45-49
50-54
55-59
60-64

**Tabla 3.**  
Tipo de sector de residencia

Sector Urbano		Sector Rural	
CESFAM sector rojo	Nirivilo	San Pablo	Caliboro
CESFAM sector azul	Rastrojo	Melozal	El Aroma
CESFAM sector verde	Villavicencio	El Sauce	

## PLAN DE ANÁLISIS

### Los datos fueron traspasados al programa SPSS para su posterior análisis.

Se calculó el N correspondiente a cada grupo y tipo de sector dando como resultado un  $n=5184$  para el grupo 1, perteneciendo un 36,4% al sector rural ( $n=1888$ ) y un 63,5% al sector urbano ( $n=3296$ ). En relación al grupo 2 los resultados corresponden a un  $n=141$ , perteneciendo un 27,6% al sector rural ( $n=39$ ) y un 72,3% ( $n=102$ ).

A partir del grupo 2 se realizará el análisis de la prevalencia de lesiones pre malignas, se contrastaran las proporciones muestrales obtenidas en cada sector estudiado con el porcentaje de prevalencia estimado a nivel nacional (1,6%) utilizando la prueba Z para proporciones.

Para el análisis de la asociación entre la presencia de lesiones pre malignas y antecedentes sociodemográficos, se dividirá la muestra en base a dos variables: Sector de residencia (Rural/ Urbano) y Rango de edad fértil (Dentro de rango 25 – 49 años/Fuera de rango 50 – 64 años). Las cuales luego serán contrastadas con la presencia de lesiones pre malignas a través de la prueba de Chi Cuadrado de Pearson.

A partir del análisis anterior, se calcularán los índices de prevalencia de lesiones de bajo y alto grado correspondientes a cada zona residencial

Para estudiar la cobertura de la aplicación del

examen, se calculará la proporción de PAP vigentes de los cuales existen registros, sobre la población beneficiaria reportada por el Departamento de Salud Municipal de San Javier.

## RESULTADOS

### Análisis de la prevalencia de lesiones pre malignas

Se compararon las proporciones de lesiones pre malignas encontradas anualmente según los distintos sectores estudiados, con el porcentaje de incidencia anual estimada a nivel nacional (1,6%) (Subsecretaría de salud pública, 2015).

Las tablas 4, 5 y 6 muestran los porcentajes de lesiones pre malignas encontradas en los distintos sectores estudiados durante los años 2013, 2014 y 2015, y su respectivo estadístico de contraste de la prueba Z para proporciones.

De acuerdo a los datos obtenidos, el año 2015, tanto la zona urbana como las zonas rurales presentan diferencias significativas con la estimación de incidencia anual de la Subsecretaría de Salud pública

La tasa de incidencia promedio entre los años 2013 y 2015 para las zonas rurales y urbanas fue de un 2% y un 3% respectivamente, siendo esta última significativamente mayor a la estimación de incidencia anual.  $P(Z > 6,504) > 0,001$

**Tabla 4.**

Porcentajes de lesiones pre malignas encontradas en los sectores estudiados durante el año 2013.

Sector	n	Prevalencia	Z	Sig. Exacta (Bilateral)
<b>Cesfam Urbano</b>	<b>1208</b>	<b>1,2%</b>	<b>-1,107</b>	<b>0,468</b>
Sector Azul	331	1,2%	-0,579	0,610
Sector Rojo	472	0,6%	-1,731	0,086
Sector Verde	405	2,0%	0,641	0,514
<b>Rural</b>	<b>646</b>	<b>0,9%</b>	<b>-1,423</b>	<b>0,172</b>
Nirvilo	26	3,8%	0,891	0,374
Rastrojo	11	0,0%	-0,423	0,718
Villavicencio	64	1,6%	0,000	1,000
San Pablo	197	0,5%	-1,230	0,218
Melozal	98	0,0%	-1,262	0,214
El Sauce	94	0,0%	-1,235	0,218
Caliboro	35	0,0%	-0,754	0,534
El Aromo	137	0,7%	-0,839	0,408

**Tabla 5.**

Porcentajes de lesiones pre malignas encontradas en los sectores estudiados durante el año 2014.

Sector	n	Prevalencia	Z	Sig. Exacta (Bilateral)
<b>Cesfam Urbano</b>	<b>1061</b>	<b>1,4%</b>	<b>-0,519</b>	<b>0,610</b>
Sector Azul	337	2,4%	1,170	0,266
Sector Rojo	317	0,6%	-1,410	0,160
Sector Verde	407	1,2%	-0,643	0,524
<b>Rural</b>	<b>658</b>	<b>1,2%</b>	<b>-0,817</b>	<b>0,418</b>
Nirvilo	69	0,0%	-1,050	0,300
Rastrojo	14	0,0%	-0,047	0,768
Villavicencio	67	1,5%	-1,043	0,308
San Pablo	162	4,3%	2,738*	0,008
Melozal	125	0,8%	-0,712	0,278
El Sauce	63	0,0%	-1,012	0,314
Caliboro	18	0,0%	-0,541	0,590
El Aromo	137	0,7%	-0,839	0,408

**Tabla 6.**  
Porcentajes de lesiones pre malignas encontradas en los sectores estudiados durante el año 2015.

Sector	n	Prevalencia	Z	Sig. Exacta (Bilateral)
<b>Cesfam Urbano</b>	<b>1132</b>	<b>6,4%</b>	<b>12,870*</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Sector Azul	330	5,8%	6,080*	< 0,001
Sector Rojo	284	4,6%	4,024*	< 0,001
Sector Verde	318	7,5%	8,385*	< 0,001
<b>Rural</b>	<b>620</b>	<b>4,0%</b>	<b>4,762*</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Nirvilo	32	2,9%	0,586	0,57
Rastrojo	7	0,0%	-0,337	0,738
Villavicencio	65	6,2%	2,955*	0,004
San Pablo	180	2,2%	0,642	0,738
Melozal	106	7,5%	4,886*	< 0,001
El Sauce	56	5,4%	2,266*	0,024
Caliboro	23	4,3%	1,037	0,304
El Aromo	151	2,6%	0,979	0,338

\*El sector presenta una diferencia significativa al 0.05 con el porcentaje de incidencia nacional.

## Asociación con antecedentes sociodemográficos

La prueba de Chi Cuadrado de Pearson mostro que sólo para el año 2015 (Tabla 7), existe una asociación entre la detección de lesiones pre malignas y el tipo de sector de residencia (Rural/Urbano)  $\chi^2$  (1, N=1753)=0.042;  $p<0,05$ . Siendo mayor la detección de lesiones pre malignas en el sector urbano.

Con respecto al índice de prevalencia de lesiones de alto y bajo grado, se logró identificar un mayor

porcentaje de lesiones pre malignas en la zona urbana, siendo predominantemente lesiones de bajo grado.

En relación a la incidencia de lesiones pre malignas en mujeres dentro y fuera del rango de edad fértil, no se encontraron asociaciones a nivel anual. Sin embargo en un análisis global de los años en estudio, la prueba Chi Cuadrado mostró una asociación entre estas variables en la zona urbana. (Tabla 5)  $\chi^2$  (1, N=3398)=0,045;  $p<0,05$ . Siendo mayor la incidencia en mujeres en edad fértil.

**Tabla 7.**

Tabla de contingencias para tipo de sector de residencia y resultado del PAP para el año 2015

Tipo de sector	Resultados		Total
	Otro resultado	Con lesión Pre maligna	Otro resultado
<b>Rural</b>	595	25	620
<b>Urbano</b>	1.061	72	1.133
Total	1.656	97	1.753

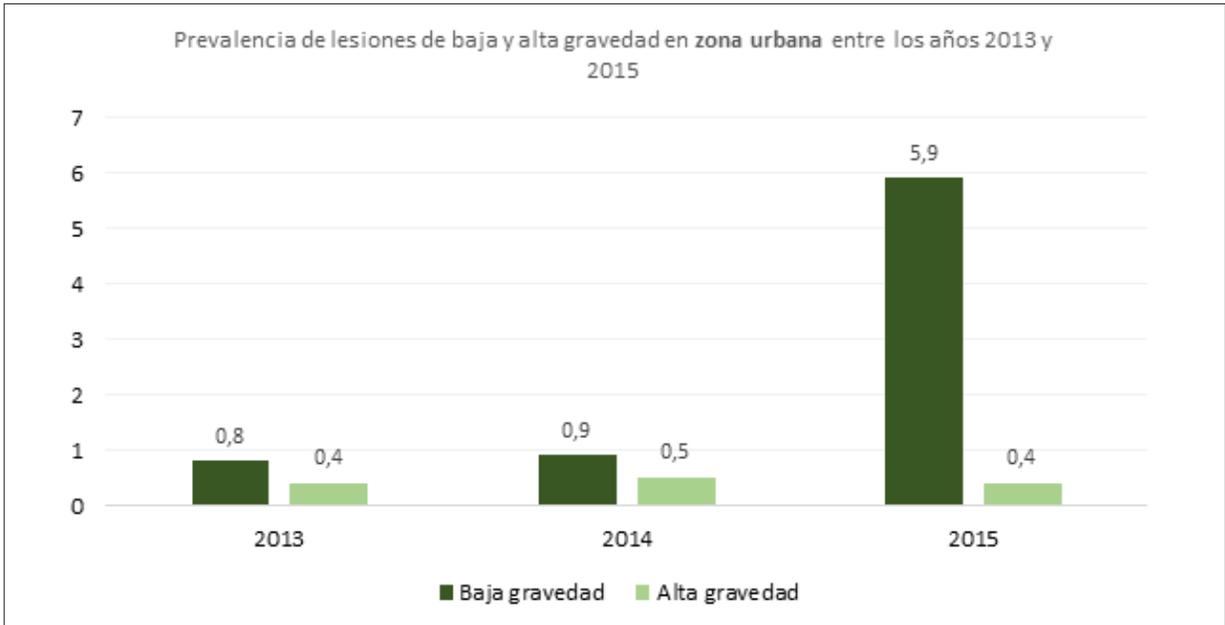
**Tabla 8.**

Tabla de contingencias para el rango fértil y el resultado del PAP en mujeres de la zona urbana entre los años 2013 y 2015

Rango Fértil	Otro resultado	Con Lesión Pre maligna	Total
<b>Fuera de rango fértil</b>	951	20	971
<b>Dentro de rango fértil</b>	2.345	82	2.427
Total	3.296	102	3.398

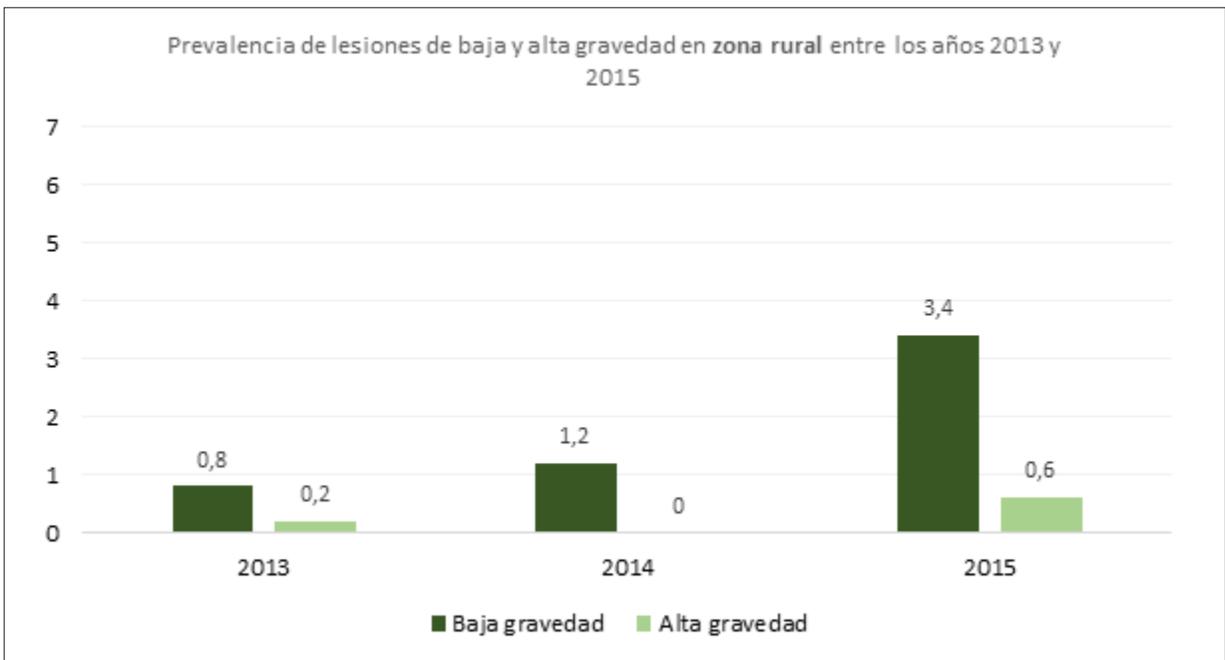
**Grafico 1.**

Se muestran los índices de prevalencia de lesiones de bajo y alto grado detectadas en la zona urbana entre los años 2013 y 2015. Se evidencia un aumento importante en la detección de lesiones de bajo grado durante el año 2015, mientras que la prevalencia de lesiones de alto grado permanece estable durante los años estudiados.



**Grafico 2.**

Se muestran los índices de prevalencia de lesiones de bajo y alto grado detectadas en la zona rural entre los años 2013 y 2015. Al igual que en la zona urbana se evidencia un aumento importante en la detección de lesiones de bajo grado durante el año 2015, mientras que la prevalencia de lesiones de alto grado permanece relativamente estable durante los años estudiados.



## Análisis de cobertura

Con un total de 5325 resultados del examen PAP revisados, con vigencia al año 2015, se calculó que la cobertura fue de un 89,6% sobre un total de 5940 mujeres beneficiarias del sistema público de salud (Gráfico 3).

### Gráfico 3.

Porcentajes de la población de mujeres entre 24 y 64 años de edad de la comuna de San Javier y sectores rurales aledaños, con PAP vigente y sin PAP vigente al año 2015.



## DISCUSIÓN

La prevalencia de lesiones pre malignas para el periodo 2013-2015 sobre un universo de 5325 resultados citológicos fue de un 2,6%, correspondiendo a lesiones de bajo grado en su mayoría, tanto para el sector urbano como para el sector rural, esta cifra es significativamente inferior a la prevalencia de lesiones inflamatorias la cual corresponde a un 97,4%.

La tasa de incidencia promedio entre los años 2013 y 2015 para las zonas rurales y urbanas fue de un 2% y un 3%, siendo significativamente superior a la cifra informada a nivel nacional por la subsecretaría de salud pública en el año 2015, correspondiente a un 1,6%. En comparación a este escenario, nuestros resultados son inferiores a los de un estudio nacional del año 2002 en un CESFAM de la comuna La Pintana en la Región Metropolitana, en donde la prevalencia de lesiones pre malignas fue de un 3,5% (12).

Con respecto a la prevalencia de lesiones pre

malignas y su asociación con la edad reproductiva femenina, es posible validar que en el grupo de edad fértil de 25 - 44 años la prevalencia de lesiones pre malignas es significativamente superior, de donde se desprende que de un total de 2427 mujeres en edad fértil, 82 de estas, o sea un 3,37% fue diagnosticada con lesión pre maligna, por otra parte, de 971 mujeres fuera del rango de edad fértil, 20 fueron diagnosticadas con lesión pre maligna, que corresponde al 2,05%.

A partir del análisis de la epidemiología de enfermedades de transmisión sexual, se puede desprender que en los grupos de menor edad se concentrará el mayor número de lesiones pre malignas, estableciéndose además una asociación entre factores de riesgo y el contagio de VPH. Entre los factores de riesgo mencionados por el MINSAL en la guía GES de cáncer cervicouterino destacan: uso de anticonceptivos orales, consumo de tabaco, múltiples parejas sexuales, una pareja con múltiples compañeros sexuales, historia de infecciones de transmisión sexual, entre otros. Todos los factores de riesgo mencionados son atribuibles a mujeres de menor edad, sin pareja estable y en contacto con varias parejas sexuales, lo que aumenta el riesgo en el grupo de edad fértil.

Según un estudio del grupo gfk de Adimark año 2014 el 53% de la población femenina mayor de 25 años está casada o convive con su pareja, concentrándose el mayor porcentaje de soltería en mujeres menores de 35 años (13). Además la edad promedio de nupcialidad en mujeres es a los 30 años, y antes de eso el promedio de parejas sexuales es de 0,7 por año, es decir si el promedio de inicio de relaciones sexuales es a los 16,3 años en Chile para las mujeres (14), se estima que una mujer promedio puede tener hasta 8 parejas sexuales durante la vida reproductiva.

El grupo fuera de edad fértil lo constituyen mujeres mayores de 44 años. Al caracterizar esta población, se deduce que a diferencia de las mujeres de menor edad, en su mayoría este grupo, tiene una menor cantidad de parejas sexuales por año, ya que el porcentaje de soltería es cercano al 15% (14). Además de las relaciones estables como factor protector

de contagio de VPH, se encuentra en esta edad un importante cambio fisiológico en la reproducción femenina que podría impactar en el comportamiento sexual de las mujeres, la menopausia, etapa en la que fisiológicamente disminuye el deseo sexual, y por consecuencia el número de dichos encuentros.

Considerando estos datos epidemiológicos se puede concluir que las mujeres mayores de 44 años tienen menor riesgo de contraer VPH ya que su número de parejas sexuales es más reducido, por lo tanto la prevalencia de lesiones pre malignas en este grupo será menor, lo que se relaciona totalmente con las cifras presentes en los resultados.

Con respecto a la asociación entre las lesiones pre malignas y el sector de residencia, es posible establecer una asociación significativa entre urbanidad y mayor prevalencia de lesiones pre malignas, siendo esta de 2,5% entre los años 2013 – 2015. Mientras que en la población rural femenina la prevalencia es de 1,8% durante el mismo periodo, con una cobertura similar para ambos sectores. Según un estudio de nacional del año 2002, la causalidad de la menor prevalencia de lesiones pre malignas en la población rural se asocia a factores sociodemográficos y de distribución poblacional, es así como las mujeres pertenecientes a zonas con baja densidad poblacional, tienen menos interacción con eventuales parejas sexuales, por lo es posible establecer la asociación de ruralidad como factor protector de lesiones citológicas asociadas a VPH (12).

La cobertura del PAP en la población estudiada llega a un 89,6%, superando de forma significativa los registros nacionales de los últimos años. Este nivel de cobertura alcanzada en el CESFAM de San Javier genera un gran impacto en su población ya que se ha evidenciado en la literatura que la realización de citología cervical, con coberturas iguales o superiores al 80%, logran la reducción de hasta un 70 % en la incidencia y mortalidad de patología cervicouterina (2).

De acuerdo a los resultados obtenidos, sobre la cobertura del PAP, es posible que el aumento de ésta responda a variables no biomédicas como determinantes sociales que no fueron materia de este estudio. Mencionándose por ejemplo el acceso físico

al examen, la reducción de barreras psicológicas que inciden en la población y mejor acceso a la información lo que reduce a su vez el miedo y pudor frente a la realización del examen.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mitra, A. y otros. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management. *British Journal of Hospital Medicine*. 2016. 77(8), pp. C118 - C123.
2. Ferlay, J. y otros. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2015. *Epub*, 136(5), pp. E359-86.
3. Singh GK, Miller BA. Area Socioeconomic Variations in U.S. Cancer Incidence, 1975-1999. *National Cancer Institute*; Bethesda. 2003, 146. pp 30 - 31
4. Martelli, L. y otros. Early detection of cervical cancer in Chile: time for change. *Revista médica de Chile*. 2014. 8(142), pp. 1047-1055.
5. Nanda, K. y otros. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2000. 132(10), pp. 810-819.
6. Murillo, R. y otros. Cervical cancer screening programs in latin america and the caribbean. 2008. *Vaccine*, 26(11), pp. L37-48.
7. Van Der Aa. y otros. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. 2008. *Int J Cancer*, 122(8), pp. 1854-8.
8. Marín S. Marcela. Características sociodemográficas y su relación con la cobertura del Papanicolaou, Chile 2009 – 2014. 2017. *Revista digital salud pública U Chile*. P 90, pp 37 -38.
9. Burgos B. Alejandra y otros. Objetivos sanitarios de la década 2000 – 2010. Evaluación final del periodo. Departamento de epidemiología, Biblioteca MINSAL. 2011. P 145, pp 81.
10. Ferreccio, C. y otros. Screening trial of human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago, Chile. 2013. *Int J Cancer*, 132(4), p. 916–23.
11. Urrutia, M. Cáncer cervicouterino en Chile: análisis de un nuevo paradigma preventivo. 2015 *Centro de Políticas Públicas Universidad Católica*, 78(10), p. 3.
12. Luzoro, A. Prevalencia de Lesiones precursoras de cáncer cervicouterino en una población de mujeres Chilenas. 2002. *Revista digital salud pública U Chile*. P58, pp 6-10.
13. Grupo gkf Adimark. Vida en pareja, ¿Cuántos y como son los Chilenos que viven en pareja? 2014. *Rescatado de encuesta Adimark 2014*. P 7, pp 2.
14. Mella S Camila, y otros. Salud sexual en Chile: una aproximación descriptiva al comportamiento y la satisfacción sexual de los chilenos. *Rev. chil. obstet. ginecol*. 2015 Ago; 80( 4 ): 289-296.

# Exposición a compuestos orgánicos volátiles, tipo benceno, tolueno y xileno, en trabajadores de estaciones de expendio de combustible

Exposure to volatile organic compounds, type benzene, toluene and xylene, in workers of fuel extension stations

Christian Albornoz V<sup>1</sup>, Rolando Vilasau D<sup>1</sup>, Juan Alcaíno L<sup>1</sup>

1. Instituto de Salud Pública de Chile, Departamento de Salud ocupacional, Subdepartamento de ambientes laborales.

Christian Albornoz Villagra, calbornoz@ispch.cl

## RESUMEN

La gasolina es una mezcla de compuestos alifáticos y aromáticos de bajo peso molecular donde se liberan vapores de gasolina. El efecto en la salud humana debido a la inhalación de vapores de gasolina varía desde la tos, dolor de garganta, irritación ocular e incluso la muerte. **Objetivo:** Evaluar la exposición ocupacional a compuestos orgánicos volátiles, tipo BTX (Benceno, Tolueno, Xileno) en trabajadores de estaciones de expendio de combustible, en comparación a los límites permisibles según la normativa chilena, en la Región Metropolitana. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, basado en las mediciones de 6 estaciones de expendio de combustible de la Región Metropolitana. Mediante el criterio de grupos de exposición similar se seleccionaron los puestos de trabajo, para luego a partir de los métodos oficiales establecidos por el Instituto de Salud Pública de Chile tomar muestras de aire de larga (9 muestras) y corta duración (9 muestras). Los resultados de las muestras tomadas fueron analizados utilizando los criterios de Hornung and Reed (1990) para muestras por debajo de límite de cuantificación. **Resultados:** Todas las muestras analizadas de BTX se encontraron bajo el límite de cuantificación (<10 mg/m<sup>3</sup> para benceno y <1 mg/m<sup>3</sup> para tolueno y xileno). La media Geométrica de la concentración promedio ponderada fue de 0,5 mg/m<sup>3</sup> para benceno y 5 mg/m<sup>3</sup> para el xileno y tolueno. **Discusión:** Si bien las concentraciones se encontraban por debajo de los límites permisibles regulados en Chile en el DS N°594/99, es necesario tener en cuenta que en sustancias cancerígenas no existe un nivel de exposición ocupacional o dosis segura. Se presume que las bajas concentraciones ambientales pueden deberse a las diversas medidas preventivas adoptadas a nivel nacional e internacional, tales como reducción en la cantidad de benceno en la gasolina e instalación de sistemas de recuperación de vapores. Futuros estudios podrían analizar la relación entre las concentraciones de BTX y resultados específicos de salud, en esta población de especial riesgo, considerando adicionalmente otros factores de riesgo y vías de ingreso.

### Palabras Claves:

Compuestos orgánicos volátiles; Gasolina; BTX; Límites de detección; Estaciones de expendio de combustible; Exposición ocupacional; Salud ocupacional.

### Keywords:

Volatile organic compounds; Gasoline; BTX; Fuel stations; Limit of Detection; Occupational exposure; Occupational medicine.

### ABSTRACT

The gasoline is a mixture of low molecular weight aliphatic and aromatic compounds where gasoline vapors are released. The effect on human health due to the inhalation of these vapors varies from cough, sore throat, eye irritation and even death. **Objective:** To evaluate the occupational exposure to volatile organic compounds, BTX type (Benzene, Toluene, Xylene) in workers of gas stations, in comparison to the permissible limits according to Chilean regulations, in the Metropolitan Region. **Materials and methods:** Descriptive study, based on the measurements of 6 fuel stations of the Metropolitan Region. By means of the criterion of similar exposure groups, the work stations were selected, and then, based on the official methods established by the Public Health Institute of Chile, to take samples of long air (9 samples) and short duration (9 samples). The results of the samples taken were analyzed using the criteria of Hornung and Reed (1990) for samples below the limit of quantification. **Results:** All analyzed samples of BTX were below the limit of quantification (<10 mg / m<sup>3</sup> for benzene and <1 mg / m<sup>3</sup> for toluene and xylene). The Geometric mean of the weighted average concentration was 0.5 mg / m<sup>3</sup> for benzene and 5 mg / m<sup>3</sup> for xylene and toluene. **Discussion:** Although concentrations were below the permissible limits regulated in Chile in Supreme Decree No. 594/99, it is necessary to take into account that in carcinogenic substances there is no level of occupational exposure or safe dose. It is presumed that the low environmental concentrations may be due to the various preventive measures adopted nationally and internationally, such as reduction in the amount of benzene in gasoline and installation of vapor recovery systems. Future studies could analyze the relationship between BTX concentrations and specific health outcomes, in this population of special risk, considering additionally other risk factors and income pathways.

## INTRODUCCIÓN

La gasolina es una mezcla de compuestos alifáticos y aromáticos de bajo peso molecular, constituido principalmente de hidrocarburos parafínicos, nafténicos, olefínicos y con un punto de ebullición en el intervalo de los 25 a 210°C (1). Producto del vapor de gasolina, compuesto predominantemente de hidrocarburos ligeros altamente volátiles, se liberan Compuestos Orgánicos Volátiles (COV) (2), los cuales, son altamente contaminantes para el ambiente y pueden traer consigo una diversa gama de efectos adversos para la salud (3).

Los efectos en la salud humana debido a la inhalación del vapor de gasolina varía desde la tos, dolor de garganta, irritación ocular e incluso la muerte (4). Entre los componentes de mayor peligrosidad para la salud se encuentra el Benceno, Tolueno y Xileno (BTX), siendo el primero de estos de especial importancia debido a sus propiedades carcinógenas según el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) (5). Específicamente, la fracción bencénica de la mezcla BTX, una vez introducida al organismo penetra al torrente circulatorio y pueden dañar especialmente la médula ósea; las concentraciones que pueden alcanzar en tejidos como la médula ósea, son casi 20 veces mayores que a nivel sanguíneo (6). En cuanto al tolueno, este pasa al torrente circulatorio y es distribuido a tejidos ricos en contenido graso, asentándose en la médula ósea, el efecto principal del tolueno es sobre el cerebro y el sistema nervioso (7). Por otra parte, el xileno se absorbe y distribuye de manera primaria en tejido adiposo, exposiciones breves como prolongadas a altas concentraciones de xileno pueden producir numerosos efectos sobre el sistema nervioso, como por ejemplo dolor de cabeza, falta de coordinación muscular, mareo, confusión y pérdida del sentido del equilibrio (7,8).

Los trabajadores de estaciones de expendio de combustible se ven especialmente expuestos a este factor de riesgo para la salud. Durante la carga de gasolina en una estación de expendio de

combustible los trabajadores pueden exponerse fácilmente a niveles extremadamente altos de vapor de gasolina (9). En 1997 Periago concluyó que el volumen de gasolina generado en las operaciones de reabastecimiento y la temperatura ambiental pueden aumentar significativamente los vapores de gasolina (3). De este modo, sin las medidas preventivas necesarias, los COV, pueden encontrarse en sectores de almacenamiento y expendio, afectando así a la salud de los trabajadores que se desempeñan en estos lugares de trabajo (10). Así mismo, existen otras fuentes de exposición como son los vapores que emanan de los estanques de combustible de vehículos, trapos empapados de combustible, ropa accidentalmente sucia y las emisiones de los tubos de escape de vehículos que se desplazan dentro del área de la estación de servicio (2,11,12).

A partir del reconocimiento de que las estaciones de expendio de combustible como fuente de especial de riesgo para la salud producto de la presencia de BTX (3), las especificaciones técnicas y mezclas de gasolinas se han modificado, además se han diseñado sistemas de control para reducir el riesgo de exposición (9)

En Chile 2009 se realizaron modificaciones legales en lo que respecta a la calidad de la gasolina expendida en la región metropolitana (13), principalmente en el contexto del "Plan de Prevención y Descontaminación Atmosférica para la Región.". Posteriormente, en el año 2012 se reguló un contenido máximo de benceno de 1% (v/v) en todo el país (14). Por otra parte, se estableció la obligación de instalar Sistemas de Recuperación de Vapores (SRV) en estanques de almacenamiento y distribución. Estos SRV deben asegurar la captura de al menos el 90% del total de vapores desplazados en la transferencia desde camiones a los estanques de almacenamiento y de 80% en la carga de reabastecimiento en vehículos (13). Pese a esto, actualmente la gasolina en el país no tiene asignado un valor límite de exposición ocupacional (15), debido principalmente a que su término describe un número de mezclas muy diversa (14).

Al año 2014, en la Región Metropolitana existían 419 estaciones de expendio de distintos tipos de gasolina(16). De este modo y en consideración a los antecedentes presentados el objetivo del presente fue Evaluar la exposición ocupacional a COV, tipo BTX en trabajadores de estaciones de expendio de combustible, en comparación a los límites permisibles según la normativa chilena, en la Región Metropolitana.

## MATERIALES Y METODOS

Estudio descriptivo de un muestreo no probabilístico (por conveniencia)(17), para conocer las concentraciones ambientales de BTX en 6 estaciones de expendio de combustible de la región Metropolitana, en contraposición con el límite permisible regulado en el D.S. 594/99.

Las estaciones de expendio de combustible se ubicaban en las comunas de Ñuñoa, Macul, Cerro Navia y Recoleta. La selección de las estaciones se realizó de acuerdo a la cercanía de estas a una avenida de alto tránsito vehicular. En la tabla N°1 se detalla el número de trabajadores por estación muestreada.

## Normativa

El D.S. N°594/99, del Ministerio de Salud, Aprueba el Reglamento Sobre Condiciones Sanitarias y Ambientales Básicas en los Lugares de Trabajo (15). Este establece en su artículo N° 60, que el límite permisible ponderado puede ser superado momentáneamente, pero en ningún caso superar cinco veces el valor del límite. Adicionalmente, en su artículo N°59, señala que el Límite Permisible Temporal no debe ser excedido en ningún momento de la jornada de trabajo (Tabla 2).

Siendo el límite Permisible Ponderado el valor máximo permitido para el promedio ponderado de concentraciones ambientales de contaminantes químicos existente en los lugares de trabajo durante la jornada normal de 8 horas diarias, con un total de 45 horas semanales. Y límite Permisible Temporal el valor máximo permitido para el promedio ponderado de las concentraciones ambientales de contaminantes químicos en los lugares de trabajo, medidas en un período de 15 minutos continuos dentro de la jornada de trabajo.

**Tabla 1.**  
 Consolidado de la población de estudio.

Estación	Comuna	N° de Muestras	Género	
			Hombre	Mujer
1	Macul	1	1	0
2	Ñuñoa	2	2	0
3	Cerro Navia	2	2	0
4	Ñuñoa	1	1	0
5	Recoleta	2	1	1
6	Cerro Navia	1	1	0

**Tabla 2.**  
Límites Permisibles para Benceno, Tolueno y Xileno en Chile.

Sustancia	Límite Permissible Ponderado		Límite Permissible Temporal		Observaciones
	<i>p.p.m.</i>	<i>mg/m3</i>	<i>p.p.m.</i>	<i>mg/m3</i>	
Benceno	1,0	2,7	5	15	Piel - A.1
Tolueno	87	328	150	560	Piel - A.4
Xileno	87	380	150	651	A.4

\* Las sustancias que llevan calificativo "Piel" son aquellas que pueden ser absorbidas a través de la piel humana. Con ellas deberán adoptarse todas las medidas necesarias para impedir el contacto con la piel de los trabajadores y se extremarán las medidas de protección y de higiene personal. (Artículo N° 67, D.S. N° 594/99 MINSAL).

\*\* Las sustancias calificadas como "A.1" son comprobadamente cancerígenas para el ser humano. (Artículo N° 68, D.S. N° 594/99 MINSAL).

## Muestras

**Selección de los Puestos de Trabajo:** Los puestos de trabajo fueron seleccionados a través del criterio de grupos de exposición similar (18), es decir, grupos de trabajadores que realizan una misma tarea, usando las mismas materias primas, herramientas y durante el mismo tiempo de trabajo. Todos los trabajadores muestreados realizaban labores de carga de gasolina, bajo los lineamientos considerados en el criterio de un GES (horario de trabajo, surtidores automáticos y sistema de recuperación de vapores).

**Toma de muestras:** Se tomaron un total de 18 muestras de aire, donde 9 (BTX) de ellas tuvieron una duración del 70% de la jornada de trabajo diaria (larga duración) y 9 (BX) de corta duración que cubrieron un periodo de 15 minutos.

La toma de muestra se efectuó entre el 17 de abril y el 03 de julio de 2013, durante este periodo las temperaturas promedio fluctuaron entre 10,2°C y 23,2°C.

No se consideró el tolueno en las muestras de corta duración, debido que en la fecha que se realizó la medición, esta sustancia no contaba con un límite permisible temporal en la legislación chilena.

**Medición:** La metodología de medición se realizó siguiendo lo establecido en el Manual Básico sobre Mediciones y Toma de Muestras Ambientales y Biológicas en Salud Ocupacional del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), mediante un tren de muestreo constituido por: bomba de muestreo portátil, reductor de caudal, tubo de carbón activo y manguera de conexión (18). Todas las muestras fueron analizadas por el Laboratorio de Toxicología Ocupacional del ISP, mediante el método analítico de Cromatografía Gaseosa (Methods 1501 NIOSH) (19). Este método de análisis permite determinar la concentración de hidrocarburos aromáticos. A partir de la masa de los analitos presentes en la muestra se obtienen las concentraciones ambientales.

## Análisis de datos

En primera instancia se determinó si las muestras analizadas se encontraban por debajo del límite de cuantificación. La terminología estadística para estos resultados se conoce como datos censurados, es decir, valores distintos de cero que no pueden medirse pero que se sabe que están por debajo de algún umbral (20,21).

Como todas las muestras se encontraron bajo

el límite de cuantificación, se utilizó el criterio de Hornung and Reed (1990), recomendado en higiene ocupacional, para estimar una masa en relación al número de muestras.

Se asume que las muestras tomadas a lo largo del tiempo siguen una distribución lognormal. Dado este supuesto, se utiliza el criterio de Hornung and Reed para estimar la concentración a partir de datos que contienen valores no detectables (20).

Este criterio estadístico propone dos alternativas para estimar una concentración en relación al número de muestras que se encuentran bajo el límite de cuantificación. Cuando menos del 30% de las muestras se encuentran bajo el límite de cuantificación se utiliza y cuando más del 30% de las muestras se encuentran bajo el límite de cuantificación se utiliza, donde L = el límite de cuantificación.

Para este caso como la totalidad de las muestras se encuentran bajo el límite de cuantificación, se utilizó y se obtiene la media geométrica.

## RESULTADOS

De las 18 muestras analizadas de BTX, 9 de ellas correspondieron a la concentración encontrada para muestras de corta duración (benceno y xileno), mientras que los 9 restantes a concentraciones promedio ponderadas de muestras de larga duración (benceno, tolueno y xileno). (Tabla 3)

Tanto los resultados de las muestras de larga como de corta duración, se encontraron bajo el límite de cuantificación, es decir, la menor cantidad de analito de la muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables, bajo condiciones experimentales establecidas por la técnica analítica pertinente. Concretamente, masa menor a 1 mg/m<sup>3</sup> para el benceno y menor a 10 mg/m<sup>3</sup> para tolueno y xileno. (Tabla 3)

Por otra parte, la media geométrica de la concentración promedio ponderada de fue de 0,5 mg/m<sup>3</sup> para benceno y 5 mg/m<sup>3</sup> para el xileno y tolueno. (Tabla 4)

**Tabla 3.**

Concentración encontrada muestras de corta duración y Concentración Promedio Ponderada para muestras de larga duración. Región Metropolitana.

N° de Muestra	Concentración Encontrada Muestra de Corta Duración (mg/m <sup>3</sup> )		Concentración Promedio Ponderada Muestra de Larga Duración (mg/m <sup>3</sup> )		
	Benceno	Xileno	Benceno	Tolueno	Xileno
1	< 1	< 10	< 1	< 10	< 10
2	< 1	< 10	< 1	< 10	< 10
3	< 1	< 10	< 1	< 10	< 10
4	< 1	< 10	< 1	< 10	< 10
5	< 1	< 10	< 1	< 10	< 10
6	< 1	< 10	< 1	< 10	< 10
7	< 1	< 10	< 1	< 10	< 10
8	< 1	< 10	< 1	< 10	< 10
9	< 1	< 10	< 1	< 10	< 10

**Tabla 4.**

Media Geométrica (M) de la concentración de BTX para muestras de corta y larga duración en expendedores de combustible. Región Metropolitana.

	Media Geométrica Concentración Promedio Ponderada (mg/m <sup>3</sup> )		
	Benceno	Xileno	Tolueno
Corta duración	0,5	5	-
Larga duración	0,5	5	5

## DISCUSIÓN

Las concentraciones de BTX obtenidas en las 6 estaciones de expendio de combustible de la región Metropolitana analizadas se encontraban por debajo de los límites permisibles regulados en Chile en el DS N°594/99. Específicamente la media geométrica de la concentración promedio ponderada fue de 0,5 mg/m<sup>3</sup> para benceno y de 5 mg/m<sup>3</sup> para tolueno y xileno.

Si bien las concentraciones cumplen con la legislación, es necesario resaltar que no es posible determinar si se encuentran por debajo de un nivel seguro de exposición. Más aun, es cuestionable la existencia de un nivel seguro de exposición a recomendar, sobre todo en el caso de sustancia cancerígena (5).

De manera similar, si bien la inhalatoria (la cual fue utilizada en este estudio) es la principal vía de ingreso de vapores de BTX existen otras vías de ingreso que no fueron consideradas en este estudio y permiten cuantificar la exposición a estos compuestos. En concreto, la dérmica es la segunda vía de ingreso más importante (22), y es a través de esta que compuestos como el benceno son absorbido por el cuerpo(23). Estos agentes pueden ser absorbido por vía cutánea, ya sea por la manipulación directa del mismo o través del contacto de los vapores con las partes desprotegidas de la piel y su aporte puede resultar significativa al contenido corporal total del trabajador, por tanto la medición de concentración ambiental puede no ser suficiente para cuantificar la exposición global (24).

En el caso específico de los trabajadores de estaciones de expendio de combustible, se detectaron

durante el proceso de toma de muestra, prácticas habituales de trabajo que favorecen la manipulación de gasolina en algún momento de la jornada laboral. Por ejemplo, limpieza de manos con trapos con gasolina y revisiones de niveles de aceite o agua, actividades que involucra el contacto directo de las manos del trabajador con partes del motor, los cuales habitualmente contienen residuos de aceite y otros lubricantes que se impregnan y contaminan la superficie dérmica de las manos. Por lo señalado anteriormente, es fundamental fortalecer las medidas preventivas y procedimientos seguro de trabajo que ayuden a evitar estas prácticas habituales, como por ejemplo eliminar la limpieza de manos con trapos contaminados y exigir el uso de guantes de protección que no permita la penetración de la sustancia y el contacto con la piel, entre otras medidas que eviten la exposición de los(as) trabajadores(as) por la vía dérmica.

Se presume que las bajas concentraciones ambientales pueden deberse en gran medida a las diversas medidas preventivas adoptadas a nivel nacional e internacional, tales como reducción en la cantidad de benceno en la gasolina (actualmente por debajo del 1%) (9), instalación de sistemas de recuperación de vapores y la automatización de máquinas surtidora que permiten la no permanencia del trabajador en la fuente de exposición. Además, las bajas concentraciones es la condición ambiental favorable, dado que la carga de combustible se realiza en recintos abiertos que permiten la circulación de corrientes de aire, cuyo efecto positivo es la dilución de la sustancia (12).

Los resultados de las concentraciones de BTX

obtenidas en las muestras ambientales (vía inhalatoria) en este estudio demostraron que todos los valores encontrados estuvieron bajo los respectivos límites permisibles de las sustancias evaluadas y reguladas en Chile en el DS N°594/99. Para la comparación de los resultados obtenidos con estudios similares realizados en otros países, resulta bastante complejo, considerando que la calidad de los combustibles varía al igual que los porcentajes de benceno, las distintas condiciones ambientales y estrategias de muestreo, lo que hace muy difícil realizar comparaciones directas (2,4).

La respuesta de cada organismo a la exposición de un agente exógeno es diferente y depende de numerosos factores individuales (25), por tanto, cierto nivel de exposición puede ser tolerado por un individuo pero no por otro (24). Así, futuras investigaciones podrían analizar la relación entre evaluaciones médicas de diversos indicadores biológicos y exposición de los trabajadores, con sus diversas características, considerando evaluaciones ambientales y vías de ingreso a cuerpo.

## CONCLUSIONES

La exposición de los trabajadores a BTX se debe esencialmente a la composición de la gasolina y al volumen que se bombea durante las operaciones de suministro (12). Otras fuentes de exposición son los vapores que emanan de los estanques de combustible de los vehículos, los trapos empapados de combustible o la ropa accidentalmente sucia y los vehículos que se desplazan dentro del área de la estación de expendio (2,12).

Las medias geométricas de las concentraciones ambientales en las mediciones de corta y larga duración, se encuentran bajo el límite permisible temporal y bajo el límite permisible ponderado regulados por la legislación chilena, es decir que, bajo ese concepto, se estaría cumpliendo con la normativa nacional.

Las bajas concentraciones ambientales se pueden deber a las medidas preventivas adoptadas a nivel mundial y nacional durante los últimos años, como

una reducción en la cantidad de benceno en la gasolina por debajo del 1% (en lugar del 5% anterior, y también la regulaciones técnicas en la composición de la gasolina "sin plomo") (9), la instalación de sistemas de recuperación de vapores y la automatización de las máquinas surtidora han significado una disminución en la exposición al benceno por los trabajadores de las estaciones de expendio de combustible (12).

Cabe destacar que la implementación de sistemas de recuperación de vapores (SRV), se hace obligatorio solamente en la región metropolitana a partir del año 2009 y está asociado al Plan de Prevención y Descontaminación Atmosférica para la Región, por lo tanto, sería importante replicar estudios similares en otras regiones del país, con el objetivo de conocer las concentraciones ambientales de BTX sin la existencia de esta medida de control (SVR).

Si bien no existe una obligación legal al resto de las regiones del país a la implementación del SVR en las diferentes proveedoras de combustible, consideramos que los resultados obtenidos pueden servir como información de referencia para que las empresas se incentiven en implementar los SVR en las diferentes estaciones de servicio de expendio de combustible, cuyo principal beneficio, desde el punto de vista de la higiene ocupacional es la protección de la salud y la vida de los trabajadores a través de la implementación de medidas de control que ayuden a disminuir la exposición a sustancias químicas.

Es fundamental el fortalecimiento de las medidas preventivas y generación de procedimientos seguros de trabajo que ayuden a evitar prácticas habituales de trabajo, como por ejemplo eliminar la limpieza de manos con trapos contaminados que realizan los trabajadores en algunas situaciones y el uso obligatorio de guantes de protección que no permita la penetración de la sustancia y el contacto con la piel, entre otras medidas que eviten la exposición de los(as) trabajadores(as) por la vía dérmica.

Este estudio solo se basó en conocer la concentración ambiental de BTX, por lo tanto, no se realizaron muestras de indicadores biológicos de los trabajadores muestreados.

## RECONOCIMIENTOS

Agradecemos la permanente ayuda y cooperación de Marcela Oyarte Galvez, profesional del Subdepartamento de estudio y evaluación de proyectos del departamento de asuntos científicos, Instituto de Salud Pública de Chile.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Farrás M, Rey S Del, Simón N. Riesgos higiénicos de los trabajadores de estaciones de servicio [Internet]. INSHT España; 1998 p. 1–8. Recuperado a partir de: [http://www.insht.es/inshtweb/contenidos/documentacion/fichastecnicas/ntp/ficheros/752a783/ntp\\_775.pdf](http://www.insht.es/inshtweb/contenidos/documentacion/fichastecnicas/ntp/ficheros/752a783/ntp_775.pdf)
- Kountouriotis A, Aleiferis PG, Charalambides AG. Numerical investigation of VOC levels in the area of petrol stations. *Sci Total Environ*. 2014;470–471:1205–24.
- Periago J.F.; Zambudio A.; Prado C. Evaluation of environmental levels of aromatic hydrocarbons in gasoline service stations by gas Chromatography. *J Chromatogr*. 1997;778:263–8.
- Aidin R. Petrol-Vapour Poisoning. *Br Med J*. 1958;2(5092):369.
- IARC. IARC monographs Benzene. 1982;
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Addendum To the Toxicological Profile for Benzene. En: *Public Health*. 2015.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Interaction profile for Benzene , Toluene , Ethylbenzene , and Xylenes ( BTEX ). En: *Public Health*. 2004. p. 5, 13, 24, 31, 59.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for xylene. *Public Health*. 2013;
- Periago JF, Prado C. Evolution of occupational exposure to environmental levels of aromatic hydrocarbons in service stations. *Ann Occup Hyg*. 2005;49(3):233–40.
- Chakroun R, Kaabachi N, Hedhili A, Feki M, Nouaigui H, Ben Laiba M, et al. Benzene exposure monitoring of Tunisian workers. *J Occup Environ Med*. 2002;44(12):1173–8.
- Heibati B, Pollitt KJG, Karimi A, Yazdani Charati J, Ducatman A, Shokrzadeh M, et al. BTEX exposure assessment and quantitative risk assessment among petroleum product distributors. *Ecotoxicol Environ Saf*. Elsevier Inc.; 2017;144(May):445–9.
- Carrieri M, Bonfiglio E, Scapellato ML, Maccà I, Tranfo G, Faranda P, et al. Comparison of exposure assessment methods in occupational exposure to benzene in gasoline filling-station attendants. *Toxicol Lett*. 2006;162(2–3 SPEC. ISS.):146–52.
- Ministerio secretaría general de la presidencia. revisa, reformula y actualiza plan de prevención y descontaminación atmosférica para la región metropolitana. Decreto N°66 Chile; 2010.
- Ministerio de energía. establece especificaciones de calidad de Combustibles. Decreto N°60 Chile; 2012.
- Ministerio de Salud. Aprueba Reglamento sobre Condiciones Sanitarias y Ambientales Básicas en los Lugares de Trabajo. Decreto N°594/99 Chile; 1999.
- GEO Research. Catastro Estaciones de Servicio en RM. Región Metropolitana; 2014.
- Otzen T, Manterola C. Técnicas de Muestreo sobre una Población a Estudio Sampling Techniques on a Population Study. *Int J Morphol [Internet]*. 2017;35(1):227–32. Recuperado a partir de: <http://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v35n1/art37.pdf>
- Instituto de Salud Pública de Chile. Manual Básico sobre Mediciones y Toma de Muestras Ambientales y Biológicas en Salud Ocupacional. Vol. 3. 2013. 97-197 p.
- NIOSH. Hydrocarbons, Aromatic (NIOSH-1501). *NIOSH Man Anal Methods*. 2003;127(3):1–7.
- Hornung, R.W. and Reed LD. Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Value. *Appl Occup Environ Hyg*. 1990;4:46–51.
- Timotej Verbovšek. A comparison of parameters below the limit of detection in geochemical analyses by substitution methods. *RMZ – Mater Geoenvironment*. 2011;58(4):393–404.
- Gracia J. Higiene Ocupacional Evaluación de Agentes Químicos. España; 91 p.
- Uzma N, Khaja BM, Kumar BS, Aziz N, David MA, Reddy V, et al. Impact of Organic Solvents and Environmental Pollutants on the Physiological Function in Petrol Filling Workers. 2008;5(3):139–46.
- Porta M, Quesada P B de BM. Valores Limites de Exposición Ocupacional: Razones y Limitaciones. En: *Limites de los Limites*. Barcelona; 2009. p. 265.
- Hunter WJ, Aresini G, Haigh R, Papadopoulos P, Hude W Von Der. Occupational exposure limits for chemicals in the European Union. 1997;217–22.



# Auditorías externas de calidad en radioterapia

External Quality Audits In Radiotherapy

✎ Niurka Pérez Romo<sup>1</sup>, Gabriela Paz Chorbadjian Alonso<sup>1</sup>, José Luis Rodríguez<sup>1</sup>

✉ <sup>1</sup> Departamento de Dispositivos Médicos. Instituto de Salud Pública de Chile, Chile.

✉ Gabriela Paz Chorbadjian Alonso, gchorbadjian@ispch.cl

## RESUMEN

**Introducción:** Las auditorías externas de calidad forman parte de las acciones que contribuyen en la garantía de calidad de los tratamientos y por ende en la protección radiológica del paciente. El ISP es el Laboratorio Nacional y de Referencia, Normalizador y Supervisor de la provisión de radioterapia, en cuanto a la calidad de los equipos y de las fuentes empleadas. Para cumplir con dichas funciones se crea el Programa de Vigilancia de los Establecimientos de Radioterapia (PVERT). **Materiales y Métodos:** Se emplean tres metodologías de trabajo: utilizando los instrumentos del ISP, dosimetría postal con dosimetría termoluminiscente (TLD), y el método de dosimetría postal con TLD y Alaninas. Durante las visitas técnicas se verifica la implementación del programa de garantía de calidad, la infraestructura técnica, el funcionamiento del sistema dosimétrico de referencia, la calibración de los haces de fotones y el cálculo y la administración de dosis en 5 campos tipos. Con la dosimetría postal se verifica la dosis en condiciones de referencia y de no referencia. **Resultados:** De las evaluaciones realizadas entre el 2017 y 2018, el 96,6% de los haces evaluados se encontraban dentro del rango para el control de la calibración. Además, en este período los resultados de la intercomparación de 15 conjuntos dosimétricos estuvieron dentro del 2%. Los resultados de la verificación del cálculo y administración de dosis para el plan tipo esfera mostraron un 95% de resultados dentro del rango de tolerancia y para los planes tipo cubo y campos posteriores un 100%. El 83% de las lecturas con TLD y el 100% de las realizadas con alaninas se encontraban en el rango de tolerancia, en las evaluaciones realizadas con el kit TLD-Alanina. **Conclusiones:** Con la experiencia adquirida quedó demostrado que para mantener la vigilancia anual de todos los establecimientos de radioterapia, el PVERT debe utilizar ambas metodologías, visitas técnicas y dosimetría postal.

### Palabras Claves:

Radioterapia, Aseguramiento de la Calidad, Auditorías Externas, Auditorías de Calidad, Dosimetría, Dosimetría Postal

### Keywords:

Radiotherapy, Quality Assurance, External Audits, Quality Audits, Dosimetry, Postal Dosimetry

### ABSTRACT

**Introduction:** External quality audits are part of the actions that contribute to the quality assurance of treatments and, therefore, to the radiological protection of the patient. The ISP is the national and reference laboratory, normalizer and supervisor of the radiotherapy provision. By legal mandate, the ISP is responsible for supervising the provision of radiotherapy in terms of the quality of the equipment and the sources used. To fulfill these functions, the Radiotherapy Establishments Surveillance Program (PVERT) is created. **Materials and methods:** Three working methodologies are used: using the ISP measurement instruments, postal dosimetry with thermoluminescent dosimetry (TLD), and the postal dosimetry method with TLD and Alaninas. During the technical visits, the implementation of the quality assurance program, the technical infrastructure, the functioning of the reference dosimetric system, the calibration of the photon beams and the calculation and administration of doses in 5 field types are verified. With postal dosimetry, the dose is verified under reference and non-reference conditions. **Results:** Of the evaluations carried out between 2017 and 2018, 96.6% of the evaluated beams were within the range for the calibration control. In addition, in this period the results of the comparison of 15 dosimetric sets were within 2%. The results of the calculation and dose administration verification for the sphere plan type showed 95% of results within the tolerance range and for the cube and subsequent fields plans, 100%. 83% of the readings with TLD and 100% of the readings with alanines were in the tolerance range, in the evaluations made with the TLD-alanine kit. **Conclusions:** With the experience gained it was demonstrated that to maintain the annual surveillance of all the radiotherapy establishments, the PVERT must use both methodologies, technical visits and postal dosimetry.

## INTRODUCCIÓN

La dosis absorbida es uno de los parámetros esenciales que se debe verificar para optimizar el

beneficio generado por un tratamiento con radiaciones ionizantes y minimizar el costo en términos del detrimento para la propia salud del paciente causados por efectos secundarios no deseados (1).

En radioterapia es de gran importancia lograr la mayor exactitud posible entre la dosis prescrita y la suministrada al volumen blanco, así como la protección al tejido sano, es por ello que los establecimientos de radioterapia deben implementar programas de garantía de calidad. Las auditorías externas de calidad proporcionan un análisis y evaluación sistemática de dichos programas (2).

En Chile existen 24 establecimientos de radioterapia equipados con diferentes tecnologías desde cobaltoterapia hasta Tomoterapia y Radiocirugía Estereotáctica. Según lo establecido en el Decreto Supremo N° 18 del MINSAL (3), el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) es el encargado de llevar a cabo las auditorías de calidad externas en dichos establecimientos. Para cumplir con esta función se desarrolló el Programa de Vigilancia de los Establecimientos de Radioterapia (PVERT), que tiene sus fundamentos en las recomendaciones del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) (2).

El PVERT utiliza dos metodologías de trabajo, las visitas técnicas a los establecimientos de radioterapia y la dosimetría postal. En las visitas técnicas se verifica: La implementación del programa de garantía de calidad, según lo establecido en la Norma General Técnica N° 51 (4), el funcionamiento del sistema dosimétrico de referencia y la calibración de los haces de fotones (5), el cálculo y administración de dosis.

La dosimetría postal es un método para realizar evaluaciones dosimétricas, donde se envían los dosímetros con las instrucciones por correo, luego son irradiados y posteriormente enviados para su análisis sin la necesidad de la presencia del evaluador

in situ (6). Con la dosimetría postal se verifica la dosis en condiciones de referencia y de no referencia.

Además, en las visitas técnicas se utilizó un método compuesto por dosimetría termoluminiscente (TLD) y Alanina, para verificar cálculo y administración de dosis con el objetivo de validar la factibilidad de incorporar esta técnica a las evaluaciones del PVERT (7).

El objetivo del trabajo consiste en evaluar la implementación del PVERT durante los años 2017 y 2018.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para implementar el PVERT se crearon dos grupos de trabajo en los que se distribuyeron los 24 establecimientos de radioterapia del país, logrando que la cantidad de equipos a evaluar sea similar entre ellos. Los controles de calidad se realizan con visitas técnicas para un grupo y dosimetría postal para el otro en un mismo año y al siguiente se invierte la metodología de trabajo.

### Dosimetría postal

El sistema de dosimetría postal utilizado es el desarrollado por el Programa de Qualidade em Radioterapia (PQRT) (6) en el Laboratorio de Dosimetría Termoluminiscente del Instituto Nacional de Cáncer en Rio de Janeiro, Brasil, que consiste en un soporte de acrílico en el que pueden posicionarse hasta 5 TLD a diferentes profundidades. Este soporte debe situarse en el fantoma de agua según la Figura 1.

**Figura 1:**  
Sistema TLD



Con este método se evalúa la dosis en la profundidad de referencia, la simetría y planitud del haz, el factor de transmisión del filtro en cuña, el factor de transmisión del filtro dinámico, el factor de transmisión de la bandeja lisa, la dosis en la profundidad de referencia para un campo rectangular, el índice de calidad D20/D10 y la dosis en profundidad.

Desde Brasil son enviados los kit dosimétricos a cada uno de los establecimientos de radioterapia; una vez irradiados son devueltos al laboratorio para su análisis, finalmente este emite un informe con los resultados al ISP el cual toma las acciones correspondientes en dependencia de éstos. La tolerancia aceptada en las evaluaciones es de un 5%.

### Visitas Técnicas

La primera etapa de las visitas técnicas consiste en la revisión del programa de garantía de calidad, los procedimientos, los registros de los controles y la vigencia de los certificados de calibración de los instrumentos de medidas, según lo indicado en la Norma General Técnica N°51 (4).

La segunda etapa incluye la verificación del sistema dosimétrico de referencia, la que se realiza mediante una intercomparación con los equipos del ISP. El ISP utiliza para sus mediciones en terreno, un fantoma RW3, Cámara Farmer, electrómetro, termómetro y barómetro (Figura 2 y 3).

En la tercera etapa se verifica la dosis de

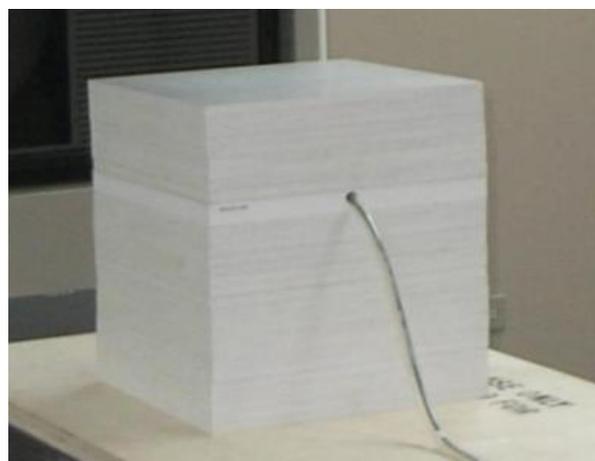
**Figura 2:**

Instrumentos de medida del ISP: Cámara de ionización, electrómetro, termómetro y barómetro

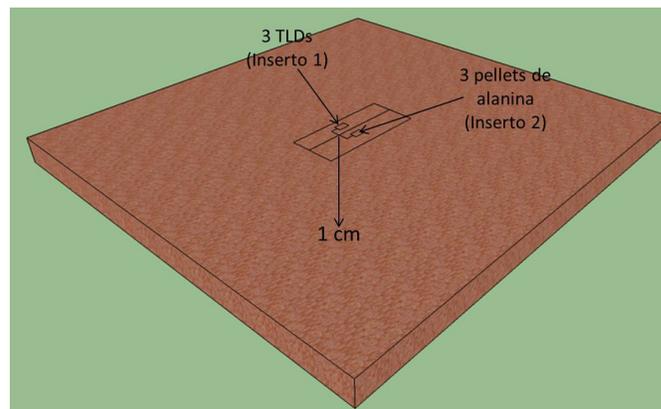


**Figura 3:**

Instrumentos de medida del ISP: Fantoma de RW3 con la cámara de ionización



**Figura 4:**  
 Sistema TLD-Alanina



referencia para cada uno de los haces de fotones con los que cuentan los equipos de teleterapia siguiendo el protocolo TRS 398 del OIEA (5). La desviación entre el valor de referencia y el medido no debe superar al 3%.

En el 2017 esta etapa también fue evaluada con el sistema compuesto por TLD-Alanina, diseñado por la Pontificia Universidad Católica de Chile. El kit dosimétrico consiste en una lámina de agua sólida de 30 cm x 30 cm x 2 cm al que se le hicieron dos insertos: el primero para 3 dosímetros termoluminiscentes y el segundo con 3 detectores de alanina, como se observa en la Figura 4. Los TLD deben recibir 2 Gy y las Alaninas a 10 Gy a 5 cm de profundidad irradiados con un campo de 10x10 cm<sup>2</sup> (7).

En la cuarta etapa se verifica el cálculo y la administración de la dosis a través de 5 planes tipo. Se utilizan planes diseñados por la European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) (8) y planes diseñados por los autores del trabajo, tales como: la esfera y el cubo y tres campos posteriores de 6 x 6 cm<sup>2</sup> con una angulación del brazo del acelerador de 150°, 180° y 210°.

La tolerancia en la desviación entre la dosis prescrita y la dosis administrada en ambos métodos es de un 5%.

## RESULTADOS

Durante el 2017 y 2018, con la dosimetría postal TLD, se evaluaron 38 equipos de teleterapia. Además durante este periodo se evaluaron mediante las visitas técnicas 24 establecimientos de radioterapia de los cuales 15 se incorporaron por primera vez al PVERT, lográndose una cobertura del 100%.

Se realizó la intercomparación de los sistemas dosimétricos en 18 de los establecimientos visitados en este periodo, en el 100% se obtuvieron resultados dentro de la tolerancia del 2% (Figura 5).

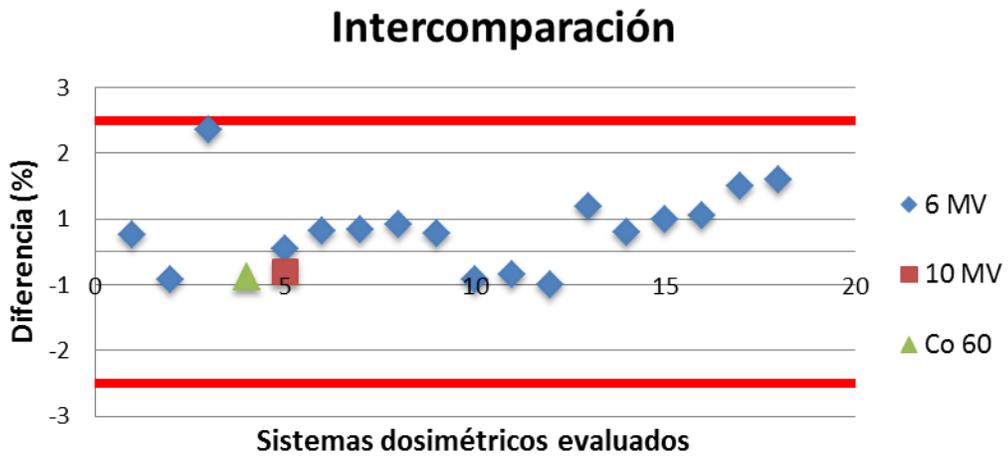
La verificación de la dosis de referencia se realizó en 58 haces de fotones evaluados, el 96,6% obtuvo resultados dentro de la tolerancia (Figura 6).

En las figuras 7 y 8 se presentan los resultados de la verificación del cálculo y administración de dosis para dos planes tipos, esfera y cubo. Según se observa en los gráficos, en el que corresponde a la esfera, el 95% de los 39 haces evaluados está dentro del rango de tolerancia y en el caso del cubo, el 100% de los 42 haces evaluados se encuentra dentro del rango de tolerancia.

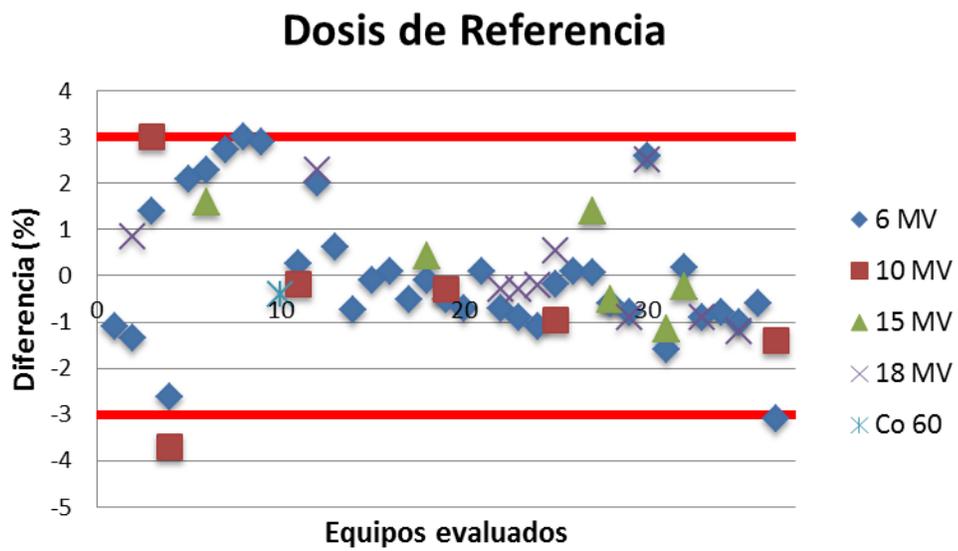
En la Figura 9 se observan los resultados obtenidos en la verificación de los campos posteriores. El 100% de los 19 haces evaluados estuvo dentro del rango aceptado.

En la Figura 10 se muestran los resultados de las evaluaciones con el kit TLD-Alanina en 12 haces de 7 equipos. El 83% de las lecturas con TLD y el 100% de las realizadas con alaninas se encontraban en el rango de tolerancia.

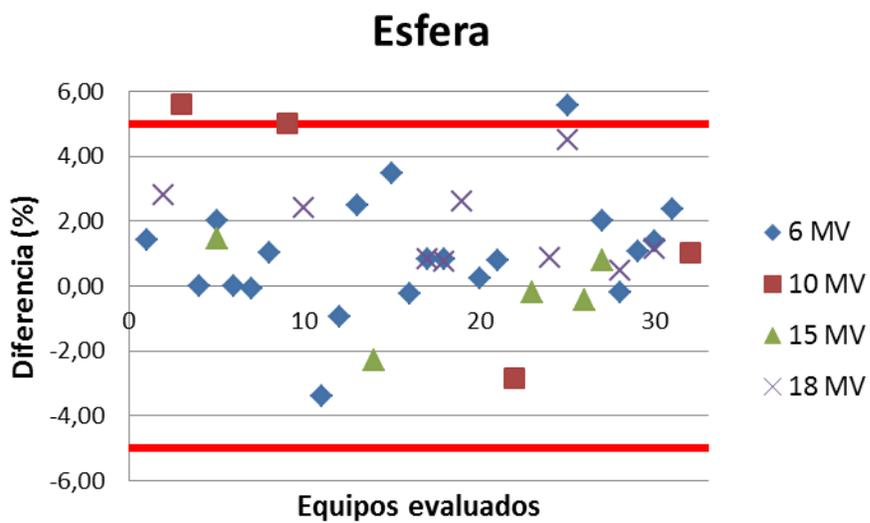
**Figura 5:**  
Resultado del ejercicio de intercomparación 2017-2018



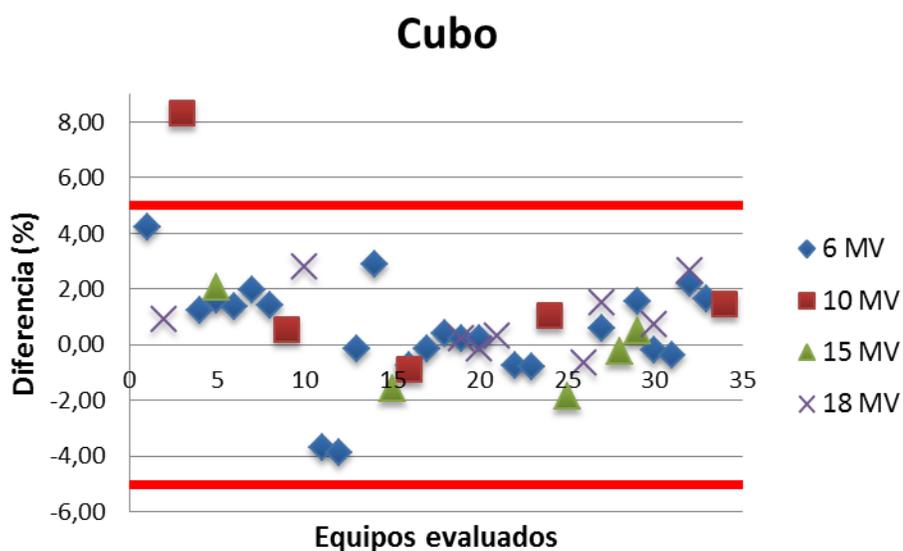
**Figura 6:**  
Resultados de la dosis de referencia para los haces evaluados entre 2017-2018



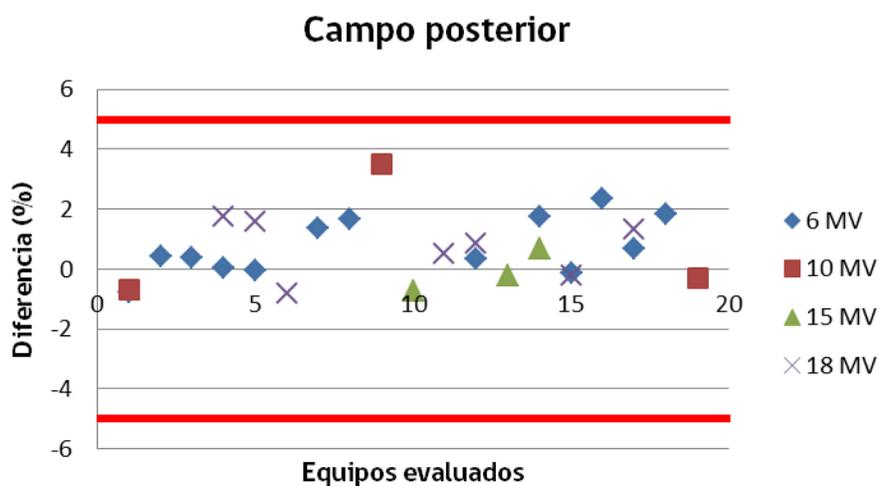
**Figura 7:**  
Resultados de la administración de la dosis para el plan esfera de 8 cm de diámetro.



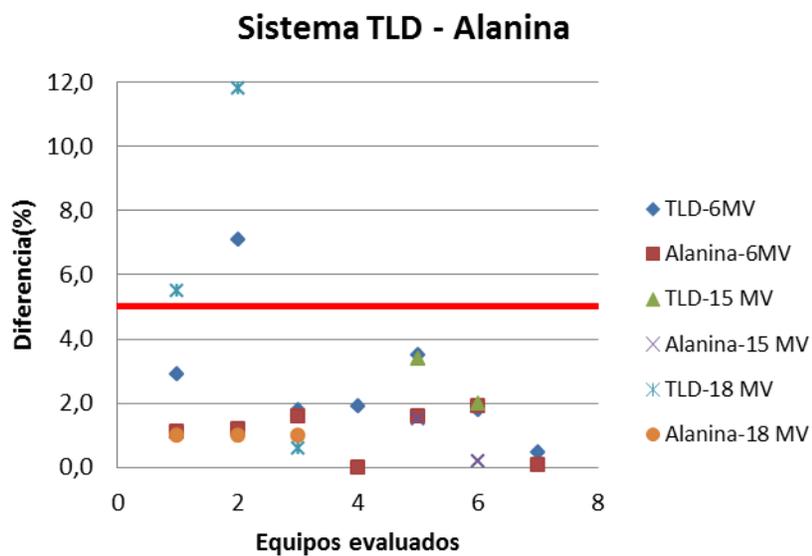
**Figura 8:**  
 Resultados de la administración de la dosis para el plan cubo de 8 cm de lado.



**Figura 9:**  
 Resultados de la administración de la dosis para el plan de campos posteriores.



**Figura 10:**  
 Resultados de las mediciones con el sistema TLD-Alanina.



## DISCUSIÓN

Hasta el 2016 el PVERT lograba una cobertura en promedio anual del 35% de los establecimientos de radioterapia mediante las visitas técnicas. A partir del 2017 se incorporan nuevas herramientas de trabajo, tales como dosimetría postal TLD y TLD-Alanina. Esto permitió ampliar la cobertura al 100% complementando el trabajo de las visitas técnicas sin grandes inversiones de recurso humano y materiales.

Los resultados obtenidos en la intercomparación de los sistemas dosimétricos demuestran que los establecimientos cuentan con elementos básicos para implementar un adecuado programa de garantía de calidad. La verificación de la dosis de referencia muestra dos haces fuera del rango de tolerancia, pero sin superar el 5%, los que se investigaron y corrigieron sin detener la atención al paciente.

El análisis de los resultados del cálculo y administración de la dosis en dos planes tipos muestra que el 96% de los haces analizados se encuentran dentro de la tolerancia aceptada, lo que significa que en la mayoría de los casos se logra una exactitud del 5% entre la dosis prescrita y la dosis administrada al volumen blanco.

En el análisis del cálculo y administración de dosis con el método TLD-Alanina, se encuentran resultados discordantes para dos haces medidos con ambas técnicas, lo que se debió a la variación en la sensibilidad del lector de TLD. La Alanina demostró ser un sistema más robusto, presentando menor incertidumbre entre las lecturas de los dosímetros. No obstante, a lo anterior el método es una buena alternativa de dosimetría postal y pudiera ser incorporado a futuro al PVERT.

Actualmente existen diversos programas de este tipo en la región de América Latina. En Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) (9) audita e inspecciona los aspectos relativos a la existencia y/o implantación de programas de garantía de la calidad de los servicios médicos en los que se utilizan radiaciones ionizantes mediante visitas técnicas y dosimetría postal al igual

que en Chile, la diferencia es que la dosimetría postal que ellos utilizan es la proporcionada por el OIEA, donde se evalúan menos parámetros que los que permite verificar el programa de Brasil.

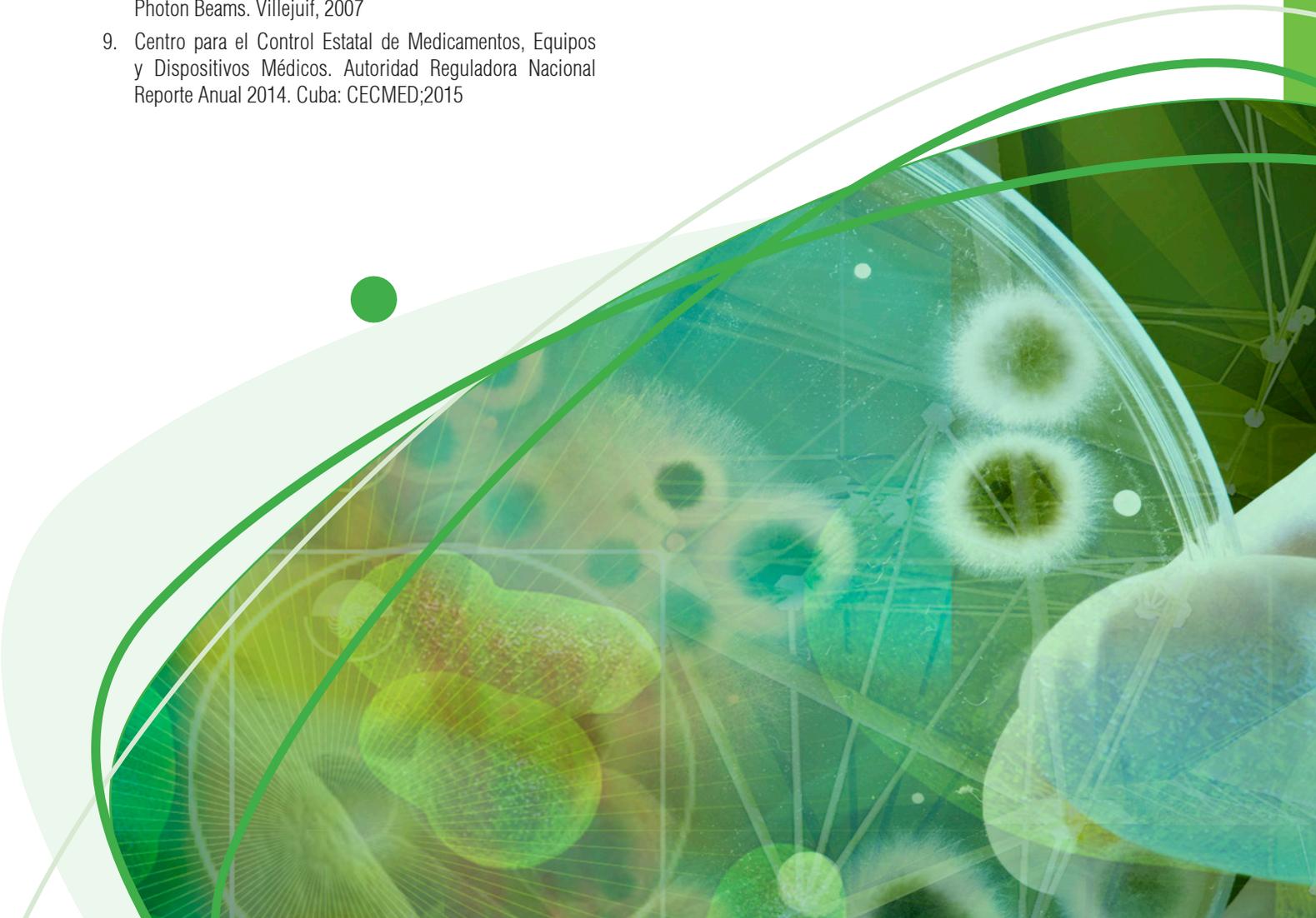
El Instituto Nacional del Cáncer (INCA) de Brasil tiene el PQRT (6), que además de prestar servicios de dosimetría postal tanto para los servicios de radioterapia de ese país como para cualquier otro de la región que lo requiera, también verifican la implementación de los programas de garantía de calidad de los servicios de Radioterapia de Brasil. Además al igual que en Chile realizan visitas técnicas para evaluar parámetros dosimétricos esenciales de los equipos de radioterapia.

Con la experiencia adquirida quedó demostrado que para mantener la vigilancia (observación vigilante con el propósito de que el tema vigilado se mantenga dentro de los parámetros esperados) anual de todos los establecimientos de radioterapia, el PVERT debe utilizar ambas metodologías, visitas técnicas y dosimetría postal, alternadas en los dos grupos de trabajo.

Como trabajo futuro se pretende incorporar al PVERT los haces de electrones y las técnicas de radioterapia más avanzadas que existen hoy en el país.

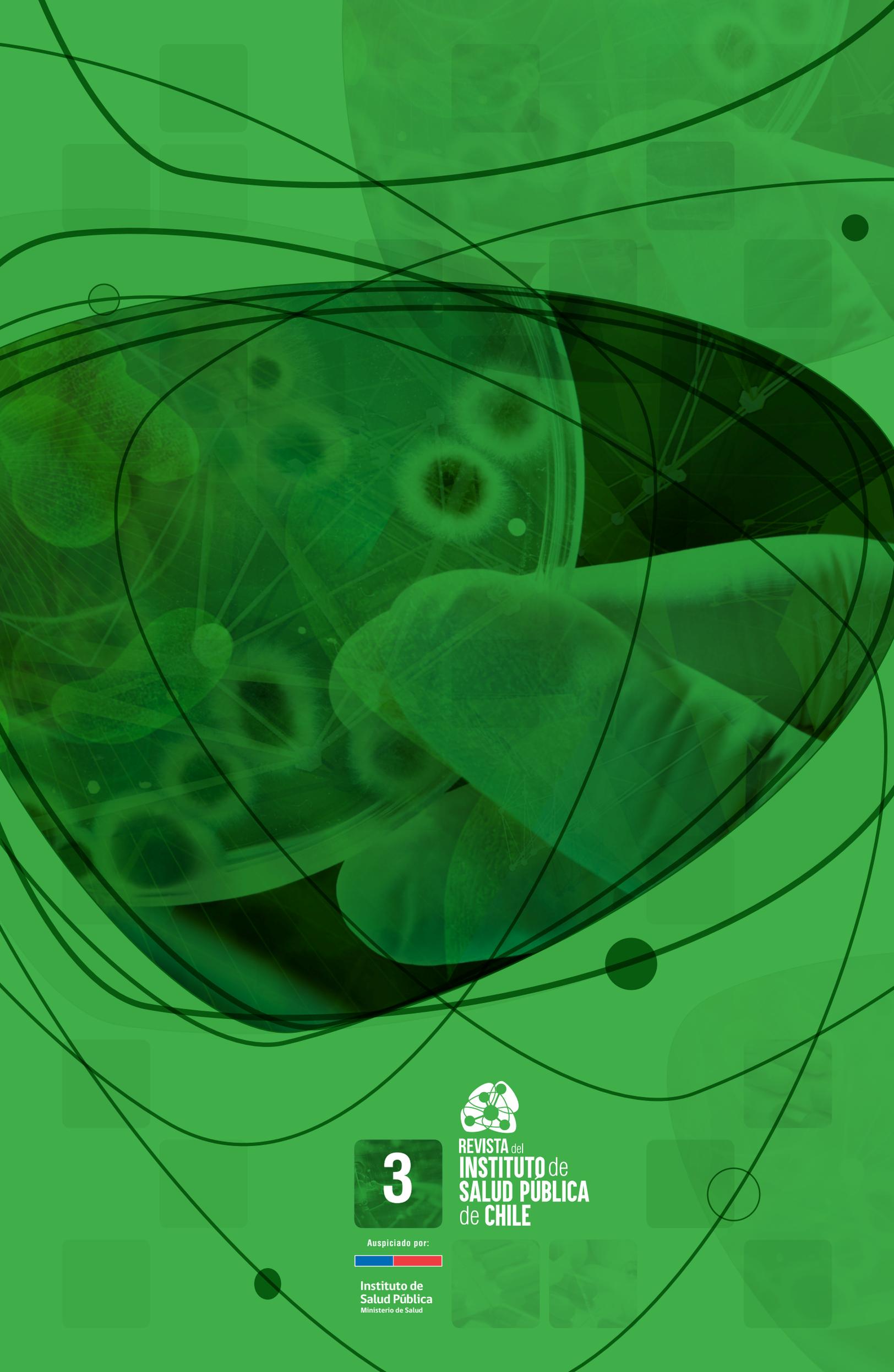
.....  
**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. International Atomic Energy Agency. Aspectos físicos de la garantía de calidad en radioterapia: Protocolo de control de calidad. IAEA-TECDOC-1151. Vienna: IAEA; 2000
2. International Atomic Energy Agency. Comprehensive Audits of Radiotherapy Practices: A Tool for Quality Improvement. Vienna: IAEA; 2007
3. Ministerio de Salud. Aprueba reglamento sanitario sobre establecimientos de radioterapia oncológica. Chile: 2015
4. Ministerio de Salud. Norma General Técnica N° 51: Radioterapia Oncológica. Chile: 2011
5. International Atomic Energy Agency. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water. IAEA-TRS-398. Vienna: IAEA; 2006
6. Instituto Nacional del Cancer. Programa de Qualidade em Radioterapia: Programa de avaliação postal de feixes de fótons de radioterapia com tld em condições de não referência. <https://www.inca.gov.br/programa-qualidade-em-radioterapia>
7. Faúndez D. Desarrollo e implementación de un sistema de auditoría para dosimetría absoluta con alanina y TLD en centros de radioterapia chilenos. [Tesis de Magíster]. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2018. 102 p.
8. European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. External Quality Control Programme: Postal Dose Checks (TLD) for Multileaf Collimator (MLC) Shaped High Energy Photon Beams. Villejuif, 2007
9. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Autoridad Reguladora Nacional Reporte Anual 2014. Cuba: CECMED;2015









**3**



REVISTA del  
**INSTITUTO de  
SALUD PÚBLICA  
de CHILE**

Auspiciado por:



**Instituto de  
Salud Pública**  
Ministerio de Salud