

Guía para la elaboración del Informe de Postulación



Recomendaciones generales:

- El Informe de Postulación consta de tres partes: (a) una primera donde se recogen los datos básicos de la postulación, (b) una segunda donde se presenta un resumen de la postulación, y, finalmente, (c) una tercera en donde se presenta una descripción detallada de la práctica.
- **Es obligatorio que todas las postulaciones presenten las tres partes debidamente llenadas. La omisión de alguna de estas secciones podría llevar a la descalificación de la postulación.** Asimismo, es obligatorio respetar el formato del Informe de Postulación, así como la cantidad de palabras sugeridas en cada sección, cuando corresponda.
- Cada sección del Informe de Postulación cuenta con una serie de preguntas orientadoras sobre lo que se espera que contenga. Es necesario asegurar que cada sección cuente con la información específica que se pide con dichas preguntas **mas no es necesario responder a cada una** como un formulario.
- **El Informe de Postulación debe tener una extensión máxima de dieciséis (16) páginas:** Información Básica (2 caras), Resumen de la Postulación (2 caras) y Explicación de la Práctica (12 caras). Se sugiere ser bastante sintético y plasmar en el Informe los aspectos más importantes. No existe una extensión mínima en cada sección.
- El Informe de Postulación deberá ser presentado usando la fuente “Arial” con tamaño 11 puntos e interlineado simple.
- **Se puede agregar anexos adicionales a los solicitados** (gráficos, infografías, tablas, etc.) que ayuden a profundizar y respaldar algún aspecto de la postulación, así como fotografías que ilustren la práctica (alrededor de 5 imágenes, de la mejor calidad posible). Se sugiere que dichos anexos se presenten en un documento aparte y se incluya un índice que explique el contenido de los anexos en el propio informe de postulación. **El contenido fotográfico adicional** (u otro material audiovisual) **puede estar anexado en forma digital** (en un CD o USB) y no es necesario que esté impreso.
- Se promueve que los propios servidores públicos participen en la documentación de su experiencia como mecanismo de gestión del conocimiento y lecciones aprendidas. Las entidades pueden decidir libremente contar con asistencia externa en la elaboración de sus postulaciones; sin embargo, CAD no avala ni exige la contratación de terceros para la elaboración de este informe ni está asociada a ninguna institución que los brinde.
- Se sugiere revisar la sección de **Recomendaciones y Preguntas frecuentes** en la página web del Premio Buenas Prácticas en Gestión Pública www.premiobpg.pe, para más información.
- El Informe de Postulación, así como el Formato de Pago y la Solicitud de Inscripción, deberán presentarse, **hasta el viernes 31 de mayo de 2019**, en versión impresa y digital (documento en Word -.doc o .docx- en CD, DVD o USB), en un sobre que indique **“Inscripción al Premio Buenas Prácticas en Gestión Pública 2019”** a las oficinas de Ciudadanos al Día: Jr. Sánchez Cerro 2050, Jesús María - Lima.

Postulación al Premio a las Buenas Prácticas en Gestión Pública 2019

- **Título de la Postulación:**
“Innovación Tecnológica del diagnóstico de enfermedades desatendidas endémicas en localidades de extrema pobreza del Perú”
- **Nombre de la Institución que postula:**
Instituto Nacional de Salud
- **Datos de la Persona de Contacto:**
Giovanna Mendoza Mujica
Cargo: Responsable Laboratorio de Metaxénicas Bacterianas
Correo electrónico: gmendoza@ins.gob.pe
Teléfono fijo: 017481111 anexo 2134
Teléfono móvil: 966964570
- **Adjunto al final del Informe de Postulación lo siguiente:**

X	Solicitud de Inscripción
X	Formato de Pago
X	Material adicional

Descripción (enumere y describa el material adicional):

Se adjuntan los prototipos de los kits in house desarrollados por el Laboratorio de Metaxénicas Bacterianas del INS:

Kit de ELISA para detección de anticuerpos IgM - Enfermedad de Carrión

Kit de ELISA para detección de anticuerpos IgG - Enfermedad de Carrión

Kit de Western Blot para detección de anticuerpos IgG e IgM – Enfermedad de Carrión

Kit de Inmunofluorescencia Indirecta para detección de anticuerpos IgM - Enfermedad de Arañazo de gato

Kit de Inmunofluorescencia Indirecta para detección de anticuerpos IgG - Enfermedad de Arañazo de gato

Kit de tiras rápidas para el diagnóstico de la Enfermedad de Carrión

Informe de Postulación

A. Información Básica

1. **Título de la postulación:**
Innovación Tecnológica del diagnóstico de enfermedades desatendidas endémicas en localidades de extrema pobreza del Perú
2. **Nombre de la institución que postula:**
Instituto Nacional de Salud
3. **Nombre y cargo de la máxima autoridad de la institución:**
Hans Demetrio Vásquez Soplopuco
Jefe del Instituto Nacional de Salud
4. **Nombre de la categoría a la que postula:**
Inclusión Social
5. **Indique si adicionalmente postula a uno de los siguientes Premios Especiales. (marque una “X” y llene la Ficha correspondiente):**
 - 5.1 **Premio Especial de Datos Abiertos en la Gestión Pública ()**
Obligatorio: Llenar Ficha A
 - 5.2 **Premio Especial a la Gestión Municipal contra la Anemia y Desnutrición en la Primera Infancia ()**
Obligatorio: Llenar Ficha B
 - 5.3 **Premio Especial a la Innovación Pública (x)**
Obligatorio: Llenar Ficha C
 - 5.4 **Premio a la Mejora Continua – Edición de Aniversario ()**
Obligatorio: Llenar Ficha D

Nota: recuerde que, para postular a un Premio Especial, debe indicar previamente la categoría que postula en el acápite 4.

6. Párrafo – Resumen:

En localidades remotas del Perú la población reside en condiciones de pobreza extrema, servicios sanitarios deficientes, viviendas inadecuadas y exposición a insectos vectores transmisores de enfermedades endémicas como la Enfermedad de Carrión (EC) y la Enfermedad de arañazo de gato (EAG), consideradas como enfermedades desatendidas u olvidadas.

Los métodos de laboratorio disponibles a nivel nacional para el diagnóstico de estas enfermedades presentaban los siguientes inconvenientes: baja sensibilidad, demora en los resultados, elevado costo de reactivos y equipos, que imposibilitaban su ejecución en los establecimientos de salud cercanos a las áreas endémicas.

En este contexto, mediante investigaciones científicas se diseñaron y desarrollaron métodos serológicos *in house* de ELISA, Western Blot e Inmunofluorescencia indirecta, que han sido validados con la finalidad de asegurar la calidad y confiabilidad de los resultados del diagnóstico, para beneficio de la población, haciendo posible en los últimos años, el acceso de aproximadamente 8,200 pacientes afectados por estas etiologías a un diagnóstico confirmatorio oportuno y recibir el tratamiento antimicrobiano adecuado que permita recuperar su salud en el menor tiempo posible; disminuyendo de esta manera la posibilidad de complicaciones que puedan poner en riesgo su vida.

- 7. Departamento, provincia, distrito en el que se desarrolla la experiencia:**
Las actividades para la innovación del diagnóstico de enfermedades desatendidas se realizaron en el Departamento y Provincia de Lima en el distrito de Jesús María en las instalaciones del Laboratorio de Metaxénicas Bacterianas del Instituto Nacional de Salud.
El servicio de diagnóstico especializado de estas etiologías desatendidas se presta a nivel nacional de manera gratuita para pacientes de establecimientos de salud del MINSA, Essalud, Fuerzas Armadas y Policiales, además de pacientes de instituciones particulares.
- 8. Los beneficiarios de la práctica se encuentran en el ámbito:**
() Urbano () Rural (x) Ambos
- 9. ¿Esta misma experiencia participó en otras ediciones del Premio Buenas Prácticas en Gestión Pública? Sí () No (x)**
Si es sí, especifique la edición:
- 10. ¿Ha recibido asesoría externa para la elaboración de este informe?**
Sí () No (x)
Si es sí, indique el nombre de la empresa o consultor que lo asesoró:
- 11. Líder de la Experiencia:**

11.1 Datos

Nombres y apellidos: **Giovanna Mendoza Mujica**
Cargo: Responsable Laboratorio de Metaxenicas Bacterianas-CNSP-INS
Correo electrónico 1 (Institucional): gmendoza@ins.gob.pe
Correo electrónico 2 (Opcional): gmm2407@gmail.com
Teléfono fijo: 017481111 anexo 2134
Teléfono móvil: 966964570

11.2 Perfil

Edad	61
Sexo	Femenino
Profesión	Bióloga
Último grado académico obtenido (secundaria, superior no universitaria, superior universitaria, maestría/doctorado)	Doctorado
Tiempo laborando en la entidad actual	14 años con 3 meses
Tiempo en el cargo actual	7 años con 4 meses
Antes del cargo actual, ¿qué cargo desempeñó y dónde?	Responsable Laboratorio de Microbiología-Hospital Daniel Alcides Carrión - Huancayo
Tiempo trabajando en el Estado	34 años con 4 meses

B. Resumen de la Postulación

1. Hoja resumen:

El Perú es uno de los países a nivel mundial, con mayor biodiversidad biológica debido a la presencia de numerosos pisos ecológicos, con diferentes niveles de altitud, humedad y temperatura que favorecen la proliferación de variadas especies de reservorios animales e insectos vectores que transmiten microorganismos causantes de morbilidad. Un grupo importante de bacterias patógenas que utilizan este mecanismo de infección, son las *Bartonellas*, involucradas en enfermedades reemergentes y emergentes consideradas etiologías desatendidas u olvidadas.

Una de las especies más importantes de este género es *Bartonella bacilliformis*, agente causal de la Enfermedad de Carrión (EC), etiología infecciosa vinculada a la pobreza, condiciones de desnutrición, servicios sanitarios deficientes, viviendas inadecuadas y proliferación de mosquitos transmisores del género *Lutzomyia*. Los cambios climatológicos causados por el Fenómeno de El Niño, que periódicamente afecta el Perú, generan un incremento importante del volumen de precipitaciones pluviales y la temperatura, vinculándose directamente con la multiplicación de insectos transmisores de enfermedades, situación que favorece el aumento significativo del número de casos y en consecuencia se presentan brotes de la EC con posibilidades de mayor morbi-mortalidad en pobladores residentes de áreas endémicas.

La EC afecta a niños y adultos vulnerables residentes en localidades endémicas remotas ubicadas en valles interandinos de los departamentos de Ancash, Amazonas, Cajamarca, Cusco, Huánuco, La Libertad, Lima y Piura, donde la enfermedad constituye uno de los principales problemas de salud pública, por la severidad de las formas aguda y eruptiva que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes afectados, por lo que la confirmación oportuna de los casos es prioritaria. Los métodos de diagnóstico de la EC presentaban los siguientes inconvenientes; el diagnóstico directo un 36% de sensibilidad, el cultivo considerado Gold estándar demora entre 30 a 45 días y el elevado costo de los reactivos y equipos utilizados en las pruebas moleculares; además, no se disponían a nivel nacional ni internacional de métodos serológicos de diagnóstico para la detección de anticuerpos de fase aguda, crónica o de memoria de la enfermedad, todo esto traía como consecuencia que la mayoría de casos quedaban sin confirmación diagnóstica por laboratorio y perdiendo valiosa información para conocer la situación real de la enfermedad a nivel nacional, imposibilitando además el reconocimiento de pacientes con síntomas inespecíficos.

Otra Bartonelosis emergente es la enfermedad de arañazo de gato (EAG), causada por *Bartonella henselae*, que afecta mayormente a niños que tienen contacto con estos felinos infectados o a través de las pulgas procedentes de estos reservorios; las personas que sufren esta enfermedad presentan una variedad de síntomas clínicos severos entre los que se incluyen fiebre de más de 39°, adenomegalia, malestar general, etc., presentando algunos pacientes peliosis hepática, endocarditis y otros síndromes clínicos graves, que pueden poner en riesgo su vida. Para el diagnóstico de la EAG, se adquirían kits de Inmunofluorescencia indirecta IgM e IgG; sin embargo, el principal inconveniente, era el elevado costo que dificultaba cubrir la demanda.

En este contexto, nuestra práctica tuvo como objetivo principal brindar a los pacientes de EC y EAG la oportunidad de acceder a un diagnóstico confirmatorio y de calidad, a través del diseño y desarrollo *in house* de métodos innovadores para el diagnóstico, los cuales fueron estandarizados y validados en el INS para asegurar la calidad y confiabilidad de los resultados; los métodos de ELISA y Western Blot para Enfermedad de Carrión, con un 93.3% y 95% de sensibilidad respectivamente; la de Inmunofluorescencia indirecta para enfermedad de arañazo de gato con un 100% de sensibilidad.

A la fecha la aplicación de estos métodos ha permitido diagnosticar aproximadamente 8,200 pacientes afectados por estas dolencias, disminuyendo el riesgo de complicaciones para su salud y haciendo posible mejorar su calidad de vida. A mediano plazo, se tiene programada la transferencia tecnológica de estos métodos a los laboratorios referenciales cercanos a áreas endémicas y la producción de los kits para su distribución nacional, facilitando la atención integral de pacientes afectados por la EC y otras Bartonelosis

2. Impacto alcanzado:

Antes	Actualmente
No se disponía de métodos serológicos de tamizaje ni confirmación a nivel nacional e internacional para el diagnóstico de la EC. Únicamente se disponían de kits comerciales en cantidad limitada para el diagnóstico de la EAG.	Tres métodos serológicos , diseñados por el INS con alcance a nivel nacional y con posibilidad de ampliar a nivel de la región. (Dos métodos serológicos para EC y uno para EAG).
Ningún paciente tenía acceso a diagnóstico serológico para la EC. Reducido número de pacientes con acceso a diagnóstico de la EAG, por elevado costo de kits comerciales.	Aproximadamente 6,300 pacientes con síntomas clínicos de la EC y 1,870 con sospecha de la EAG, accedieron a un diagnóstico serológico gratuito y oportuno mediante la detección de Anticuerpos IgM (fase aguda) e IgG (fase crónica o de memoria).
Solo el 2% de los casos con sospecha de EC se confirmaban al año por los métodos directo y cultivo.	El 90% de los casos con sospecha de EC son confirmados en fase aguda y crónica, por los métodos serológicos implementados en el INS.
Diagnóstico de pacientes de EC, por método Giemsa, con sensibilidad de 36%	Diagnóstico de pacientes EC por el método serológico ELISA, con sensibilidad de 93,3%
Diagnóstico confirmatorio de pacientes por método de cultivo, con sensibilidad de 68% y emisión de resultados entre 20 a 45 días	Diagnóstico confirmatorio de pacientes por método serológico de Western Blot, con sensibilidad de 95.5% y emisión de resultados en 3 días .
Tratamiento antimicrobiano de pacientes como casos probables , sin confirmación de laboratorio.	Tratamiento antimicrobiano específico y oportuno, de casos confirmados por métodos serológicos.
KIT de inmunofluorescencia a S/2,980 para 80 determinaciones.	kit de inmunofluorescencia a S/.710.00 para 80 determinaciones.
Pacientes de EAG pagaban entre S/.160.00 y S/. 524.00, para la detección de anticuerpos IgM e IgG.	Pacientes de EAG tienen acceso a un diagnóstico gratuito para la detección de anticuerpos IgM e IgG.
S/.11,840 soles al año, para la adquisición de kits comerciales, para diagnóstico de EAG	Ahorro del 77% del presupuesto, se utiliza solo S/.2,804 soles al año, para la producción de kits in house, para diagnóstico de EAG.
Ninguna patente de Invención para métodos serológicos.	Dos patentes de invención en trámite en INDECOPI.

C. Explicación de la Práctica:

1. Problema y situación previa

El territorio nacional peruano, presenta una innumerable variedad de pisos ecológicos, con diferentes características de humedad, temperatura y altitud, que favorecen la distribución de especies animales, vegetales y de insectos artrópodos, en su mayoría hematófagos como mosquitos, pulgas, garrapatas, ácaros y otros ; que al momento de

alimentarse de huéspedes humanos o animales transmiten agentes infecciosos virales, parasitarios o bacterianos.

Los cambios climatológicos y el incremento de temperatura y precipitaciones pluviales que afectan periódicamente al Perú vinculadas al fenómeno El Niño, favorecen la multiplicación de los vectores y como consecuencia brotes de síndromes clínicos de variada severidad y letalidad, con un número importante de pobladores afectados.

Entre las especies bacterianas que utilizan este mecanismo de infección vectorial están las *Bartonellas* microorganismos intracelulares causantes de infecciones persistentes en eritrocitos, células endoteliales o macrófagos humanos y animales, durante largos periodos de tiempo. Los altos niveles de bacteriemia por especies de *Bartonella*, pueden llegar de 50 a 95%, en numerosas especies de animales domésticos y salvajes demostrando la importancia potencial de los reservorios animales en la naturaleza. Por consiguiente, existe la posibilidad de la transmisión de estos microorganismos, a través de una gran variedad de insectos vectores, por lo que las infecciones humanas y animales causadas por estos patógenos emergentes, puede ocurrir más frecuentemente de lo que se piensa.

Las diferentes especies del género *Bartonella*, producen enfermedades infecciosas reemergentes y emergentes de variada severidad y letalidad. Una de las principales es la enfermedad de Carrión (EC) etiología ancestral y endémica de países andinos como Perú, Ecuador y Colombia; con posible presencia en otros países de características geográficas y epidemiológicas similares. En nuestro país, es uno de los principales problemas de salud pública en valles interandinos remotos endémicos de extrema pobreza, viviendas inadecuadas y deficientes condiciones sanitarias de los departamentos de Ancash, Amazonas, Cajamarca, Cusco, Huánuco, La Libertad, Lima y Piura; afectando de manera importante la salud de la población, en especial a la infantil, que por su situación de desnutrición crónica son los más vulnerables a adquirir la enfermedad.

El agente etiológico de la EC es *Bartonella bacilliformis* y se transmite por la picadura de mosquitos del género *Lutzomyia*, involucrado con brotes esporádicos de la enfermedad y un número importante de casos en las áreas endémicas, cuando las condiciones climatológicas y la falta de medidas de control vectorial, condicionan su multiplicación.

La EC presenta síndromes clínicos diversos; el microorganismo invade los eritrocitos humanos, originando la forma aguda inicial caracterizada por un proceso febril anemizante de gravedad variable que puede llegar a una mortalidad del 44 al 88% en pacientes que no reciben el tratamiento antimicrobiano oportuno; finalizada la etapa aguda y después de semanas o meses, se presenta la forma eruptiva o verrucosa con lesiones miliares, mulares o nodulares de diferentes grados de severidad, afectando mayormente a los niños. Además de las formas clínicas descritas, en zonas con alta endemicidad de la EC, se ha demostrado pacientes que presentan bacteriemia asintomática, convirtiéndose en los principales reservorios del patógeno y fuentes potenciales de infección para sujetos susceptibles.

El impacto económico de la EC fue estimado años atrás en el departamento de Ancash, uno de los de mayor endemicidad y presentación frecuente de casos agudos y eruptivos severos; determinándose que los costos de tratamiento por año de pacientes afectados era aproximadamente \$186,494.23, además de \$49,446.81 adicionales que incluyen los gastos de diagnóstico, transfusión sanguínea y hospitalización; los cuales son asumidos en su totalidad por el estado peruano. Se estimaron además los costos por familia en gastos directos y horas de trabajo perdidos durante el tiempo de espera para la atención y el traslado calculándose en aproximadamente \$9,300; mientras que los costos indirectos por pérdida de horas hombre al ausentarse del trabajo o por muerte prematura fue de \$35,000. Para el

nivel nacional fue de \$250,773.23, con estos resultados se calculó la proyección del impacto económico para el Perú en el quinquenio 2000-2005 en \$1'711,469.97; cifra que fue superada debido a que en los años 2004 al 2005 se notificaron más de 21,000 casos, de los cuales el 80.9% fueron reportados por los departamentos de Ancash, Cajamarca y La Libertad.

Los últimos años se ha producido una disminución importante de los casos de EC a nivel nacional, sin embargo en meses recientes, ante los cambios climatológicos ocasionados por el fenómeno El Niño y la falta de control vectorial en localidades endémicas, viene observándose la reemergencia de la enfermedad en los departamentos de Ancash, La Libertad y Cajamarca, demostrando la permanente circulación de esta etiología infecciosa en el Perú.

Otra Bartonelosis emergente es la angiomatosis bacilar o enfermedad de arañazo de gato (EAG), causada por *Bartonella henselae*, que se presenta en personas que tienen contacto cercano con los felinos pudiendo ser transmitida por arañazos o mediante la picadura de pulgas de gatos infectados; la enfermedad cursa con síntomas clínicos leves a severos y numerosas complicaciones que pueden poner en riesgo la salud de los pacientes. A diferencia de la EC la EAG tiene distribución mundial, en nuestro país se viene encontrando una importante prevalencia en diferentes departamentos a nivel nacional, por lo que resulta importante disponer de herramientas de diagnóstico, para la identificación de los casos.

Para la identificación de los casos afectados por la enfermedad de Carrión y otras Bartonelosis se tienen muchas dificultades, puesto que los establecimientos de salud cercanos a las zonas endémicas, no cuentan con personal capacitado y no presentan las condiciones necesarias de infraestructura y equipamiento para la ejecución de métodos de diagnóstico especializado; el único diagnóstico disponible en establecimientos de salud locales es el directo que consiste en la evaluación microscópica de extendidos sanguíneos coloreados con Giemsa de pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Carrión. Este método tiene buena especificidad pero sensibilidad muy baja de apenas 36% en casos de fase aguda, debido a la mínima cantidad de muestra utilizada para la evaluación (3-4 μ L), sensibilidad que disminuye mucho más (<10%) en los casos de pacientes de fase eruptiva, existiendo la posibilidad de resultados falso positivos o falso negativos, cuando el personal responsable del diagnóstico, no está adecuadamente capacitado. Considerando la baja sensibilidad del único método accesible a los establecimientos locales, el mayor número de resultados eran negativos, por lo que los casos quedaban como probables, diagnosticándose a los pacientes únicamente con criterio clínico y antecedentes epidemiológicos, sin confirmación por laboratorio, situación que impide medir la real magnitud de los casos afectados por la EC en las áreas endémicas, imposibilitando además el reconocimiento de pacientes con síntomas inespecíficos, en los cuales el diagnóstico es dificultoso, debido a la gran similitud del cuadro clínico con otras enfermedades infecciosas, pudiendo presentar complicaciones que pueden poner en riesgo su vida.

El método de cultivo, considerado el gold estándar no se realiza en los laboratorios locales, por los requerimientos de reactivos, materiales y equipos necesarios para su ejecución, este método es más sensible que el directo, pero el inconveniente es la demora en los resultados entre 20 a 45 días, tiempo que no puede mantenerse al paciente sin tratamiento; pero que permite confirmar el diagnóstico por el aislamiento del patógeno en el medio bifásico de cultivo.

Siendo los métodos disponibles en ese momento, se trabajó previamente en la estandarización de ambos procedimientos, para el diagnóstico directo se determinaron criterios de identificación de las formas bacterianas de *Bartonella bacilliformis*, que permitieron disminuir de manera importante los resultados discordantes en la red de

laboratorios. Se realizó la reformulación del medio bifásico de aislamiento, logrando un medio óptimo para el cultivo de *Bartonella bacilliformis*, asegurando los procedimientos para disminuir los porcentajes de contaminación, reportados para el método por otros investigadores.

En este contexto, los métodos serológicos representaban una buena alternativa para la confirmación de la presencia de anticuerpos de fase aguda (IgM) y crónica (IgG) de enfermedades infecciosas, tienen ventajas importantes como fácil procesamiento, resultados en menor tiempo, buena sensibilidad y especificidad; por lo que era necesario su implementación, sin embargo el principal limitante consistía en que no se disponían a nivel nacional ni internacional kits de diagnóstico comerciales para el serodiagnóstico de la EC y en el caso de la EAG, el principal factor limitante era el excesivo costo de los kits comerciales de diagnóstico que imposibilitaban atender la demanda total de diagnóstico.

Considerando que el Perú es el único país que reporta actualmente los casos de la EC a nivel mundial y con la finalidad principal de contribuir a mejorar la calidad de vida de los compatriotas de extrema pobreza en riesgo de adquirir esta etiología infecciosa; se determinó la necesidad de disponer de métodos de diagnóstico de mayor sensibilidad y especificidad, que permitan confirmar el diagnóstico de la EC y EAG en un período corto de tiempo; nuestro equipo buscó las mejores alternativas para desarrollar nuestras propuestas.

La investigación científica fue nuestra principal herramienta, se planificaron una serie de actividades, el punto de partida fue la revisión minuciosa de bibliografía científica referente a los trabajos realizados por investigadores con la enfermedad de Carrión y otras etiologías infecciosas para el desarrollo de métodos serológicos como ELISA, Western Blot e Inmunofluorescencia Indirecta. La revisión de artículos científicos se realizó en buscadores académicos como Scopus, Google académico, Redalyc, Pubmed y otros. Teniendo como base la bibliografía consultada, se realizó la redacción de las propuestas de investigación, siguiendo las instrucciones establecidas por el INS para el Fondo Concursable y por Concytec y el Grand Challenges Canadá. Conocidos los resultados favorables como ganadores de las Convocatorias, se realizó la redacción de los Proyectos de Investigación y fueron presentados a la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del INS para la aprobación por los Comités de Investigación y Ética. Una vez aprobados los protocolos se gestionaron los procedimientos administrativos para la ejecución presupuestal que hizo posible la adquisición de equipos, reactivos y materiales para el desarrollo de nuestros Proyectos de Mejora.

La generación de nuevos métodos de diagnóstico para enfermedades desatendidas exige un arduo trabajo, desde el diseño de los procesos más simples hasta los más complejos y demanda la evaluación y estandarización permanente de los procesos, así como la ejecución de numerosos pilotos de prueba, hasta lograr los resultados esperados, utilizando siempre material de referencia y controles de calidad interno para cada proceso.

El método serológico de tamizaje diseñado, planteado por el equipo de investigación para el diagnóstico de la Enfermedad de Carrión, es una técnica de inmunoabsorción ligado a enzimas indirecta (ELISA) que nos permite detectar anticuerpos IgM (fase aguda) e IgG (fase crónica) contra *Bartonella bacilliformis* presentes en el suero del paciente. Para la producción del Kit se realizaron procedimientos de extracción de las proteínas o antígenos solubles a partir de las cepas de este microorganismo por un proceso de lisis mecánico denominado Sonicación, estos antígenos fueron impregnadas en los pocillos de las placas de ELISA y conservadas 4°C.

posteriormente estas proteínas o antígenos, serán confrontados con sueros sanguíneos de los pacientes con síntomas clínicos de la enfermedad, si el paciente presenta la enfermedad, desarrollará anticuerpos contra el patógeno.

Mientras que para el método confirmatorio de Western Blot los antígenos bacterianos extraídos se impregnaron en geles de SDS-page por electroforesis y posteriormente fueron electro transferidos a membranas de nitrocelulosa, las tiras antigénicas conteniendo los perfiles de proteínas del patógeno, se evaluaron con sueros control, determinando el patrón antigénico de los pacientes que presentaban la enfermedad.

Para la producción de los kits in house de Inmunofluorescencia Indirecta para el diagnóstico serológico de la EAG, se infectaron con cepas patrón certificadas, líneas celulares Hela, que fueron posteriormente impregnadas en pocillos de láminas de inmunofluorescencia, fijadas con acetona y almacenadas hasta su utilización a -20°C.

Para la validación de los métodos *in house* diseñados se redactaron protocolos que una vez aprobados fueron ejecutados obteniendo los siguientes resultados en la evaluación de los parámetros:

Método de ELISA diseñado para la detección de anticuerpos IgG es 100% repetible y reproducible en mediciones cualitativas; presentando un 93.3% de sensibilidad y 88 % de especificidad, con valores predictivos dentro de los parámetros de aceptación (VPP 82.4 % Y VPN 95.7%), precisión y exactitud de 100%. Mientras que la detección de anticuerpos IgM por el método ELISA es 100% repetible y reproducible en mediciones cualitativas; presentando un 90 % de sensibilidad y 84 % de especificidad, con valores predictivos dentro de los parámetros de aceptación (VPP 77.1 % y VPN 93.3%), con una precisión y exactitud del 100%; garantizando la confiabilidad y calidad del diagnóstico serológico por ELISA de la enfermedad de Carrión y sus aplicaciones.

Método de Western Blot: Del análisis se concluye que el método Western Blot es 100% repetible y reproducible en mediciones cualitativas; presentando un 95.5% de sensibilidad y 97% de especificidad y con valores predictivos dentro de los parámetros de aceptación (VPP 98.5% Y VPN 91.4%), garantizando la confiabilidad y calidad del diagnóstico serológico de la enfermedad de Carrión por Western Blot y sus aplicaciones.

Método de Inmunofluorescencia Indirecta: El método para la detección de anticuerpos IgG para el diagnóstico de la EAG es repetible al 100% de confiabilidad y 100% reproducibilidad en mediciones cualitativas, con 83.8% de sensibilidad y 100% de especificidad, y con valores predictivos dentro de los parámetros de aceptación (VPP 100% Y VPN 91.3%), garantizando por tanto un diagnóstico de calidad para las pruebas y sus aplicaciones. Mientras que para la detección de anticuerpos IgM, el método es repetible al 100% de confiabilidad y 100% reproducible en mediciones cualitativas, con 100% de sensibilidad y 100% de especificidad, y con valores predictivos dentro de los parámetros de aceptación (VPP90.2% y VPN100%), garantizando por tanto un diagnóstico de calidad para las pruebas y sus aplicaciones. El producto final de nuestra propuesta de mejora, cumplió con nuestras expectativas, contar con nuevas herramientas de diagnóstico serológico para enfermedades olvidadas en el INS, puestas al servicio de los pacientes afectados por estas etiologías infecciosas, siendo utilizadas actualmente para la determinación de seroprevalencia y confirmación de casos e intervención en brotes que se presentaron durante estos últimos años por efecto del Fenómeno de El Niño.

El equipo de investigadores del Laboratorio de Metaxénicas Bacterianas, continúa trabajando en nuevas propuestas de innovación para la EC y EAG, así como para la identificación de nuevos patógenos como *Coxiella*, *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Borrelia*, *Anaplasma* y otras bacterias transmitidas por vectores, que pueden estar involucradas en los casos de síndromes febriles inespecíficos en zonas de pobreza.

2. Explicación de la experiencia

a. Objetivos

- Facilitar el acceso de pacientes afectados por la EC y EAG a un diagnóstico confirmatorio oportuno.
- Generar nuevos métodos de laboratorio para el diagnóstico de enfermedades desatendidas.
- Desarrollar proyectos de investigación dirigidos a la innovación tecnológica del diagnóstico de enfermedades desatendidas.
- Estandarizar y validar los métodos diseñados para asegurar la calidad y confiabilidad del diagnóstico.

b. Público Objetivo

Nuestra Práctica fue concebida para el beneficio de aproximadamente **321,000** pobladores de localidades endémicas de la EC, ubicadas en valles interandinos de los departamentos de Ancash, Cusco, La Libertad, Cajamarca, Amazonas, Lima, Huánuco y Piura, que por su situación de pobreza y pobreza extrema, carencia de servicios básicos, viviendas inadecuadas y proliferación de insectos transmisores de etiologías infecciosas, están permanentemente expuestos a adquirir enfermedades endémicas que deterioran de manera importante su calidad de vida.

En el caso del método de diagnóstico para la EAG, la población beneficiada es mucho mayor, puesto que a diferencia de la EC, no está circunscrita a departamentos endémicos, puede afectar a grupos poblaciones a nivel nacional que residen en contacto frecuente con animales y condiciones sanitarias deficientes.

c. Plazos

Etapa	Indicar mes y año
Diseño de la iniciativa	El diseño y presentación del Proyecto fue en el 2014
Implementación de la iniciativa	Entre los años 2015 – 2016 se desarrollaron las actividades planificadas para el desarrollo e implementación de los métodos en el INS.
Culminación.	La práctica está implementada en el INS y a mediano plazo serán transferidos a laboratorios regionales cercanos a las zonas endémicas, implementándose por tiempo indefinido.

Nuevas propuestas

Con la experiencia adquirida en esta práctica, se vienen presentando propuestas para generar métodos de diagnóstico rápido que permitirían diagnosticar la enfermedad in situ, junto al paciente de manera inmediata.	Se tiene proyectada la postulación al CONCYTEC, para financiamiento de nuevos proyectos de investigación, en junio del presente año.
---	--

d. Descripción

La práctica desarrollada por el INS consistió en formular propuestas y ejecutar investigaciones dirigidas a la generación de métodos serológicos de laboratorio más sensibles y específicos, que hagan posible el diagnóstico oportuno de pacientes de menores recursos afectados por enfermedades desatendidas del Perú, como la Enfermedad de Carrión y Enfermedad de arañazo de gato; haciendo posible recibir en corto plazo el tratamiento antimicrobiano que permita recuperar su salud en el menor tiempo posible, evitando complicaciones que puedan poner en riesgo su

vida.

Para el diagnóstico de pacientes con síntomas clínicos compatibles con la EC en los laboratorios cercanos a localidades endémicas, se disponían únicamente de los métodos directo y cultivo, que presentaban inconvenientes debido a la baja sensibilidad (36%) del primero y el prolongado tiempo de duración del segundo; por consiguiente, el mayor número de casos presentaban resultados negativos en el diagnóstico directo, definiéndose como “probables” sin confirmación por el laboratorio, considerando las características clínico-epidemiológicas presentadas por los pacientes, administrándose el tratamiento; quedando un buen porcentaje de pacientes sin diagnóstico confirmatorio, generándose en consecuencia un vacío en la información de la verdadera etiología infecciosa del paciente.

Por lo que resultaba muy importante, contar con métodos de diagnóstico de buena sensibilidad y especificidad, que permitan obtener resultados confirmatorios en el menor tiempo posible; determinándose en consecuencia la necesidad de implementar métodos serológicos, que representaban una buena alternativa.

En el caso de la EAG, el principal inconveniente correspondía al elevado costo de los kits comerciales de diagnóstico serológico, que debían ser importados, imposibilitando el acceso de todos los pacientes a la confirmación por laboratorio de la enfermedad que los aquejaba.

Frente a los problemas identificados, las alternativas de solución fueron evaluadas y definidas, concluyéndose que para la innovación de los métodos disponibles, se requería la generación de conocimientos válidos obtenidos por el desarrollo de investigaciones científicas como nuestra principal herramienta; los proyectos de investigación planteados, fueron aprobados, obteniéndose financiamiento institucional y fondos externos, para la adquisición de equipos, materiales e insumos necesarios que hicieron realidad llegar a nuestra meta: La innovación del diagnóstico de la EC y la EAG mediante el diseño de métodos serológicos de tamizaje (ELISA) y de confirmación (WB, IFI), permitiendo el acceso de pobladores de bajos recursos del Perú, afectados por estas enfermedades desatendidas, a un diagnóstico oportuno.

Para asegurar la calidad y confiabilidad de los métodos diseñados a través de las investigaciones desarrolladas, se elaboraron protocolos de estandarización y validación que fueron revisados y aprobados. La ejecución de las validaciones se realizaron utilizando materiales de referencia, bajo un sistema de calidad y evaluación de parámetros de validación, que permitieron determinar la Sensibilidad, Especificidad, Repetibilidad, Reproducibilidad, Valor predictivo positivo y Valor Predictivo negativo, de cada método diseñado; asegurando la calidad y confiabilidad del diagnóstico de las Bartonelosis en nuestro país.

Los métodos desarrollados fueron implementados en el Laboratorio de Metaxénicas Bacterianas del INS, asegurando la competencia del personal; posteriormente se desarrollaron actividades para la capacitación del personal de laboratorios de referencia de los departamentos con mayor endemidad de la EC, en la ejecución de los métodos desarrollados, con la finalidad de sentar las bases de la transferencia tecnológica del diagnóstico serológico a laboratorios cercanos a las zonas endémicas de la enfermedad.

La **innovación y creatividad** de la práctica consiste en el desarrollo *in house* de métodos de diagnóstico de ELISA y Western Blot para enfermedades desatendidas del Perú como la EC, utilizando materiales de referencia certificados y cepas nativas circulantes en el país, mejorando de manera importante la sensibilidad y especificidad de los métodos diseñados, siendo los únicos métodos serológicos para el diagnóstico de la EC disponibles a nivel mundial. El método de Inmunofluorescencia Indirecta para el diagnóstico de la EAG o angiomatosis bacilar, es el único disponible a nivel nacional, desarrollado con nuevas líneas celulares, de bajo costo, buena sensibilidad y especificidad, validado y accesible a la población peruana.

La práctica implementada es un importante aporte a la salud pública, de la población de niños y adultos, residentes en localidades remotas de extrema pobreza del Perú, afectados por enfermedades desatendidas como las Bartonelosis, que tiene la posibilidad de acceder a un diagnóstico confirmatorio oportuno y recibir su tratamiento antimicrobiano específico, que permitirá recuperar su salud en menor tiempo, disminuyendo los riesgos de sufrir complicaciones que deterioren su calidad de vida.

En el INS se ha institucionalizado la práctica, puesto que los nuevos métodos de diagnóstico diseñados validados están incluidos en el Catálogo de Servicios del INS. La sostenibilidad de la producción de los Kits para el diagnóstico, está garantizada por la inclusión de los reactivos y materiales necesarios para su producción dentro del presupuesto de resultados (PpR) y en el POI institucional.

Así mismo, los métodos diseñados estandarizados y validados cuentan con Procedimientos y Protocolos aprobados y están implementados en el Laboratorio de Referencia Nacional de Metaxénicas Bacterianas del INS, habiéndose capacitado en la ejecución del método a personal de Laboratorios de Referencia de Ancash, Cusco, La Libertad, Jaén (Cajamarca) y Piura, debiendo iniciarse a mediano plazo la transferencia tecnológica a los Laboratorios. Para el año 2019, se viene trabajando en propuestas para la producción de kits de diagnóstico en coordinación con el Centro Nacional de Productos Biológicos del INS, para su posterior distribución mediante el MINSA a los laboratorios de establecimientos de salud de zonas endémicas.

e. Dificultades

Dificultad Interna	¿Cómo la enfrentó?
Demora en procesos administrativos para incorporación de fondos de financiamiento externo y adquisición de bienes y servicios.	Gestiones ante el Grand Challenges Canadá y Concytec, para la reprogramación de la fecha de inicio del Proyecto.
	Designación de coordinador administrativo para seguimiento de procesos.

Dificultad Externa*	¿Cómo se enfrentó?
Temor de algunos pacientes a participar en los Proyectos de investigación.	Sensibilización de los pacientes mediante charlas didácticas de información referente a mecanismos de transmisión, medidas de prevención y beneficios de participar en las investigaciones.

f. Aliados

Aliados Internos	Aliados Externos
<ul style="list-style-type: none"> • Directivos del Centro Nacional de Salud Pública. • Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica. • Oficina General de Administración. • Oficina General de Asesoría Técnica. 	Públicos: <ul style="list-style-type: none"> • Red de Laboratorios de Referencia Regional. • CONCYTEC
	Privados: <ul style="list-style-type: none"> • Grand Challenges Canadá • Universidad de Manchester-Inglaterra

g. Difusión de la práctica

Los resultados de la práctica fueron difundidos a la comunidad científica y personal de salud de localidades endémicas en los siguientes eventos:

- Congresos Internacionales del INS 2017 y 2018
- Capacitación teórico-práctica “Western Blot para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Carrión” Mayo 2016 para personal de los establecimientos de salud de Lima (teoría) y la práctica para personal de Laboratorios de referencia de Ancash, Cusco, Jaén (Cajamarca), La Libertad y Piura, considerados como los departamentos con mayor endemidad de la EC.
- VIII Conferencia Anual de la Sociedad Americana de Medicina Tropical e Higiene (ASTMH) 21 de Marzo 2018- Auditorio Hugo Lumbrellas UPCH Miraflores.
- Viernes Científico: Recientes avances de investigación en la enfermedad de Carrión (13 de Julio 2018-Auditorio Multifuncional INS-Chorrillos).
- Alcances y actualización del diagnóstico de la EC y otras Bartonelosis para el personal de la Red Jaén-San Ignacio. Noviembre 2018.

3. Resultados

a. Resultados generales

El efecto de la implementación de esta práctica ya se está evidenciando en la medida en que en un periodo de 2 años 6,300 pacientes han sido diagnosticados utilizando los kits desarrollados en el INS. El impacto de la práctica será mayor a mediano y largo plazo, cuando se realice la transferencia tecnológica del diagnóstico serológico de la EC y EAG a laboratorios de referencia a nivel nacional, y se dispongan de los kits de diagnóstico para su distribución.

En cuanto a los beneficios que se han generado podemos citar lo siguiente:

- Esta práctica permite la disponibilidad a nivel nacional de métodos serológicos validados de buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de las Bartonelosis.
- Reconocimiento y diagnóstico confirmatorio oportuno de los casos sospechosos que permite su tratamiento antimicrobiano en el menor tiempo posible. (Satisfacción de profesionales médicos)
- Accesibilidad de los pacientes afectados a un diagnóstico confirmatorio confiable y de calidad en laboratorios cercanos a las localidades endémicas. (Satisfacción de pacientes afectados)
- Acceso a diagnósticos confirmatorios confiables y de calidad para las Bartonelosis gratuitos y en el caso de pacientes de establecimientos particulares a un precio reducido.

En términos de eficiencia para la institución, podemos mencionar lo siguiente:

- Disminución de un 77% en costos de diagnóstico por ser métodos

- desarrollados *in house*
- Generación de patentes de invención en INDECOPI (en trámite)
 - Posibilidad de detectar casos en departamentos endémicos y en otros que no reportan casos, pero que presentan la circulación de los vectores, con la finalidad de actualizar la información sobre la dinámica de la enfermedad a nivel nacional.
 - Propuestas a mediano plazo para la producción de kits comerciales para su distribución a nivel nacional e institutos de investigación, universidades; asimismo a países como Ecuador y Colombia que hasta hace unos años han reportado casos de enfermedad de Carrión y que no disponen de información actualizada de la situación real de la infección en sus territorios.
 - Mejorar la competencia de profesionales capacitados y con experiencia en el diseño, desarrollo, validación y producción de kits comerciales *in house* en el LRN de Metaxénicas Bacterianas del INS.

La experiencia aportó a mejorar la situación de la institución y de la ciudadanía mediante:

- Disponibilidad en el Instituto Nacional de Salud de un método de diagnóstico *in house* validado de Inmunofluorescencia indirecta para el diagnóstico de la enfermedad de arañazo de gato por Bartonella henselae, de buena sensibilidad y especificidad que viene siendo solicitado por hospitales y consultorios particulares.
- Reporte de resultados en línea a través del sistema informático NETLAB, de manera que los resultados de diagnóstico pueden ser inmediatamente consultados por los establecimientos de salud que disponen de internet e inmediatamente comunicado a los pacientes. En el caso de laboratorios de localidades alejadas, la información se canaliza a través de los laboratorios de referencia regional.

b. Resultados expresados con indicadores específicos

Variable	Indicador	Situación previa a la Experiencia	Resultados después de la Experiencia
Innovación.	Método serológico desarrollado en el país, para enfermedades desatendidas	Ningún método serológico desarrollado en el país, para enfermedades desatendidas	Tres métodos serológico desarrollados en el país, para enfermedades desatendidas.
Eficiencia del gasto.	Porcentaje de ahorro en el diagnóstico de EAG.	S/11,840 soles al año, para diagnóstico de EAG	77% de ahorro en el diagnóstico de EAG.
Accesibilidad al diagnóstico de EC	Porcentaje de paciente con síntomas de EC que tienen acceso a un diagnóstico serológico sensible y específico.	0 % paciente con síntomas de EC tenía acceso a un diagnóstico serológico sensible y específico.	90 % de pacientes con síntomas de EC tienen acceso a un diagnóstico serológico sensible y específico
Confirmación diagnóstica.	Porcentaje de pacientes con resultado confirmatorio	0 % pacientes con resultado confirmatorio.	90% de pacientes con resultado confirmatorio
	Porcentaje de	No se disponía de	Método de ELISA

Sensibilidad de los métodos de diagnóstico de la EC	sensibilidad del método de ELISA	método de ELISA.	con 93.3% de sensibilidad.
	Porcentaje de sensibilidad del método de Western Blot	No se disponía de método de Western Blot.	Método de Western Blot con 95.5% de sensibilidad.
Sensibilidad del método de diagnóstico de la EAG	Porcentaje de sensibilidad del método de IFI	Método IFI comercial, con 41.5% de sensibilidad.	Método IFI in house con 100% de sensibilidad.

c. Resultados en la reducción de la brecha de igualdad de género

Los métodos de diagnóstico diseñados por el INS, están al servicio de la población en general a nivel nacional y sin diferencia de sexo, edad, raza o condición social.

d. Resultados en la reducción de riesgos de corrupción

Al ser un producto diseñado y elaborado en nuestra institución, ya no se ejecutan los procesos de compra de Kits de diagnóstico, reduciendo los riesgos de beneficiar a un postor en las compras; una fortaleza del equipo de investigadores que realizan la producción y diagnóstico de enfermedades desatendidas en el INS es el trabajo con ética y compromiso con la población.

e. Lecciones aprendidas

El equipo de investigadores participantes en la Práctica, ha consolidado su aprendizaje y experiencia en la aplicación de medidas de bioseguridad, gestión de aseguramiento de la calidad, aspectos técnicos y administrativos necesarios, para asegurar la sostenibilidad e innovación tecnológica de nuestras propuestas en el tiempo, de manera que a través de la aplicación de técnicas de última generación, podamos a mediano plazo, presentar nuevas propuestas en kits de diagnóstico basados en proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales de otras enfermedades bacterianas transmitidas por vectores con posible circulación en nuestro país.