

Verificación del Protocolo para la detección del *C. difficile* Toxinas en heces del C.H.M.Dr.A.A.M. Panamá

A Solís1, B Yañez2, R Rodríguez2, C Herrera3
1Departamento de Microbiología, CHMDrAAM, 2Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Medicina UP, 3R Rodríguez

Resumen

Clostridium difficile (*C. difficile*) puede ser una infección fatal adquirida en el hospital y su prevalencia ha aumentado. El diagnóstico preciso de *C. difficile* es esencial para el manejo del paciente, control de infecciones, y para definir su epidemiología. Hicimos una revisión sistemática de ensayos comerciales a nuestro alcance para la detección de *C. difficile* toxina (CDT) A y B en muestras de heces.

Comparación de la detección de CDT en cultivo agar *C. difficile* sin cultivo selectivo para la detección de dicho microorganismo, fue agregado a algunas muestras como parte de un estudio en paralelo.

La revisión de la sensibilidad media y especificidad (IQR) según la información de fábrica son como sigue: bioMérieux VIDAS sensibilidad: 88.3% y especificidad 99.6% (comparado contra ensayo EIA manual disponible en el mercado y Ensayo de Citotoxicidad en un total de 1011 muestras), GeneXpert System CEPHEID fue comparado en fábrica con cultivo directo para la tipificación de cepas por REA, el Xpert *C. difficile*/Epi Assay mostró una sensibilidad para el *C. difficile* toxinógeno del 98,72% y una especificidad del 90,86%. El Xpert *C. difficile*/Epi Assay también demostró una concordancia positiva del 98,55% y una concordancia negativa del 97,65% para *C. difficile* toxinógeno / 027/NAP1/BI. Si la prevalencia de CDT A y B en muestras de heces es relativamente baja (<10%), el valor predictivo positivo de estos ensayos es inaceptablemente baja (por ejemplo, <50% en algunos casos) y pueden variar dependiendo en el ensayo y el número de muestras analizadas. Este bajo valor predictivo positivo incide en la gestión clínica, brotes, y hace que los datos epidemiológicos fiables.

Abstract

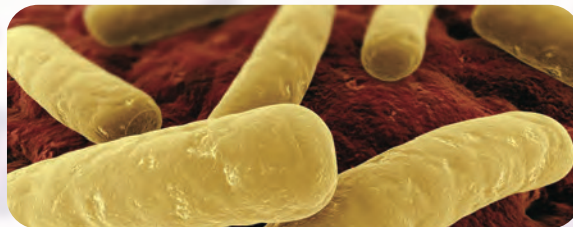
C. difficile can be a fatal hospital-acquired infection and its prevalence has increased. Accurate diagnosis of *C. difficile* is essential for patient management, infection control, and for defining its epidemiology. We did a systematic review of commonly used commercial assays for detection of *C. difficile* toxin (CDT) A and B in stool samples.

By comparison of detection of CDT in cell culture without selective culture for *C. difficile* was done.

The review of the mean sensitivity and specificity (IQR) factory reportedly are as follows: bioMérieux VIDAS sensitivity: 88.3% and specificity 99.6% (compared with manually EIA assay commercially available and cytotoxicity assay by a total of 1011 samples), GeneXpert System CEPHEID factory was compared with direct culture for strain typing by REA, the Xpert *C. difficile* / Epi Assay showed a sensitivity for *C. difficile* toxinogenic of 98.72% and a specificity of 90.86%. The Xpert *C. difficile* / Epi Assay also demonstrated a positive agreement (sensitivity) 98.55% and (specificity) 97.65% negative agreement for *C. difficile* toxinogenic / 027/NAP1/BI.

If the prevalence of CDT A and B in stool samples is relatively low (<10%), the positive predictive value of these assays is unacceptably low (eg, <50% in some circumstances) and will vary depending on the assay and number of samples tested. This low positive predictive value impinges on clinical management, outbreaks, and makes epidemiological data unreliable. To improve diagnosis, we suggest a two-stage testing strategy for *C. difficile* toxin with an initial highly sensitive rapid screening test to identify positive samples that are then confirmed by a reference method.

Palabras Claves: Toxina *C. difficile* (inglés: *C. difficile* toxin CDT), Colitis, EIA Assay: Ensayo ELISA, Infección por *C. difficile* (CDI), Enfermedades Asociadas a Cuidado del Paciente (EAAS), Caja del Seguro Social (CSS), Valor predictivo positivo (PPV), Intervalo de confianza (IC)



Introducción

Infección por *C. difficile* es una de las principales causas de diarrea debido a EAAS en los hospitales del mundo (Ortiz A. Camacho, 2009). En condiciones normales, *C. difficile* forma parte de la flora normal intestinal del ser humano. En adultos sanos de un 3 al 5% (hasta en el 15% en Japón), del 16-45% de los adultos hospitalizados con una terapia de antibióticos, en un 50% de los infantes y niños y en un 15-80% de los neonatos. En estos individuos no parece originar ninguna patología. Por tanto la presencia de este microorganismo en una muestra de heces no tiene por qué indicar que el paciente sufra una infección por *C. difficile* (Alderete P. Alba, 2011) (Esclapadez Berandeu, 1992).

El estado de portador asintomático se debe a la presencia de anticuerpos séricos Ig G contra la toxina A del *C. difficile*, que protege de la diarrea y de la colitis (Bujanda Leis, 2008).

La colonización en adultos hospitalizados durante una semana o más, es del 20% al 50% para ingresos de 4 o más semanas (Esclapadez Berandeu, 1992).

La colonización se lleva a cabo durante la primera semana en el 20% de los casos, y después de la cuarta en el 50%. Solamente el 30% de los pacientes que han sido colonizados de nuevo desarrollan Diarrea Asociada a *C. difficile* (Bujanda Leis, 2008).

Actualmente se ha producido un incremento considerable del número de casos y de su gravedad en ciertas zonas geográficas (Canadá, Estados Unidos y oeste de Europa) atribuible a la aparición de una cepa hipervirulenta (NAP1/BI/027) (Bujanda Leis, 2008).

Esta nueva cepa presenta características genéticas distintivas como: Ausencia del gen *tcdC*, cuya función es la regulación en la producción de toxinas, Producción de toxinas A, B y binaria y la resistencia a fluoroquinolonas. (Ortiz A. Camacho, 2009).

La cepa NAP1/BI/027 produce 15–20 veces más cantidad de toxinas que las cepas comunes. Además, esta cepa libera una tercera toxina, llamada binaria, que es similar a la toxina de *Clostridium perfringens*, lo que incrementa notablemente su virulencia. (Bujanda Leis, 2008).

La resistencia a las fluoroquinolonas durante la última década favoreció la virulencia de una cepa de *C. difficile*. Su nombre se debe a la caracterización por diferentes técnicas moleculares; la PFGE tipo 1 que la identificó como toxina tipo III Norteamérica (NAP-1), el análisis de restricción enzimática la identifica como tipo BI y por último una técnica de PCR la clasifica como ribotipo 027.

De ahí surge la clasificación NAP1/BI/027 (Bujanda Leis, 2008).

El mecanismo posible de la producción en exceso de toxinas por NAP1/BI/027 sería una delección parcial en el gen *tcdC*, que codifica como un regulador de la expresión de las toxinas A y B. (Bujanda Leis, 2008) Las autoridades de la Caja de Seguro Social de Panamá confirmaron la existencia de una nueva cepa de nombre "NAP 027" de la bacteria *C. difficile*, por lo que han incrementado las medidas sanitarias en el hospital regional Rafael Hernández, ubicado en la provincia de Chiriquí. Erick Miranda, director institucional de la Caja de Seguro Social de Chiriquí, manifestó que desde el año 2003 en diferentes países del mundo apareció la nueva cepa NAP 027 de la bacteria *C. difficile*, la cual es muy virulenta y a raíz que la provincia de Chiriquí es un punto del libre tránsito y la aparición para el año 2008 en el hermano país de Costa Rica cuando se presentó su primer caso, no se descarta que sea esta la forma que haya llegado esta nueva cepa a Panamá. Ante la preocupación de la población de los casos de la bacteria *C. difficile*, las autoridades afirmaron que hasta el momento el reporte es de 46 casos, de ellos 17 con la cepa NAP1 027, 6 fallecidos, en edades de 39 a 81 años, el mayor incremento de casos apareció en el mes de octubre de este año con 18 personas infectadas. De los casos que han aparecido 11 se mantienen reclusos en el Hospital Regional, de los cuales 5 de ellos esperaban ser dados de alta próximamente. (La Prensa-Panamá, Noviembre 2012).

Nuestro estudio se plantea la necesidad de verificar el protocolo de diagnóstico de laboratorio, corriendo muestras en simultáneo que cumplan con los criterios de inclusión y con el protocolo de Flujo de muestra de Heces para Prueba de *C. difficile*, además de estandarizar la detección de las cepas *C. difficile* en Agar Selectivo y su posterior caracterización por métodos bioquímicos Vitek.

Las muestras que se procesaron en este estudio cumplen con criterios de inclusión válidos según las características sintomáticas de los pacientes y apoyadas en la clínica realizada por los médicos de nuestra institución. Nuestro principal objetivo es verificar nuestro

protocolo, calculando datos de sensibilidad y especificidad a manera de corroborar la información proporcionada por las casas comerciales que venden estas pruebas, y aprovechar los datos para validar y estandarizar la metodología convencional de cultivo en Agar de *C. difficile*.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS.

En este estudio se evaluaron muestras diarreicas de pacientes sintomáticos del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid durante los meses de Agosto a Octubre del 2012, en la Sección de Microbiología del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid. Tipo de estudio: Descriptivo- Retrospectivo. Se analizaron muestras diarreicas de pacientes sintomáticos del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid y hospitales de la red de la caja de CSS que enviaran muestras con solicitud. Las cuales fueron escogidas al azar un total 333 muestras de pacientes con sintomatología de diferentes salas del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid y hospitales de la red de la CSS.

Criterios para la Toma de Muestras

Criterios de Inclusión: Se incluyen todas las solicitudes de examen de heces por *C. difficile* de los pacientes de las diferentes salas del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid y de la red de la CSS. **Criterios de exclusión:** Se excluyen aquellas solicitudes que no sean referidas por el médico tratante y las muestras que no se presenten en condiciones adecuadas, ni debidamente identificadas.

METODOLOGÍA

Se recibieron las muestras diarreicas que llegaron en envases limpios de boca ancha, con suficiente cantidad de muestra, rotuladas con: nombre y cédula del paciente. La solicitud médica presentó los siguientes datos: fecha de recolección de la muestra, nombre, cédula y edad del paciente, lugar de procedencia, nombre y firma del médico tratante. Luego se introdujeron los datos al sistema informático de

recolección de datos (Copérnico) y se anotaron en nuestro formulario de recolección de datos. Detección de las toxinas A/B de *C. difficile* por el método ELFA. La prueba de ELFA (Elisa Linked Fluorescent Assay) es un método práctico que detecta la presencia de ambas toxinas, esta metodología combina el método inmunoenzimático tipo sandwich (ELISA) con una detección final por fluorescencia, la cual es proporcional a la cantidad de toxina presente en la muestra.

En el control de calidad se incluyen dos controles positivos y un control negativo en el equipo de VIDAS *C. difficile* toxin A&B, los cuales se analizan con cada calibración. Dichos controles se procesan igual que las muestras de los pacientes. El equipo solo analiza los valores de control del kit que estén identificados como C1, C2. No se pueden validar los resultados de las muestras si los valores de control se desvían de los valores esperados.

La calibración se realiza cuando se abre un nuevo lote, después de haber introducido las especificaciones del lote patrón. Se efectúa una recalibración cada 14 días. Esta operación le permitirá al sistema ajustar los datos de la curva de calibración a las posibles variaciones menores en la señal de la prueba a lo largo de la vida útil del equipo.

Se analiza por duplicado el estándar, que es identificado por S1. El valor del estándar está comprendido en los límites de RFV (relative fluorescence value) fijados por el equipo. Si no fuera el caso se repite la calibración. **Procedimiento:** Ver el Flujograma de Detección de Toxinas de *C. difficile*

Interpretación de los Resultados: se realizó considerando el valor del test para cada muestra que es interpretado por el sistema de la siguiente manera:

Valor del test: RFV paciente/ calibrador RFV
Dicho valor del test así como su interpretación aparecen en la hoja de resultados:

Valor de test i n t e r p r e t a c i ó n	
< 0,13	N e g a t i v o
≥ 0,13 a < 0,37	D u d o s o
≥ 0,37	P o s i t i v o

Xpert C. difficile EPI

El Cepheid Xpert® C. difficile/Epi Assay es una prueba cualitativa de diagnóstico in vitro para la detección rápida de secuencias del gen regulador de la toxina B y la identificación presuntiva de cepas 027/NAP1/BI de C. difficile toxinógeno de muestras de heces informes (líquidas o blandas) recogidas de pacientes con sospecha de infección por C. difficile (ICD). La identificación presuntiva de cepas 027/NAP1/BI de C. difficile se lleva a cabo mediante la detección de secuencias del gen regulador de la toxina binaria (CDT) y la eliminación de un solo par de bases en el nucleótido 117 del gen tcdC. El gen tcdC codifica para un regulador negativo en la producción de toxinas de C. difficile. La prueba se realiza en el Cepheid GeneXpert Dx System y utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real automatizada para detectar secuencias de genes de toxinas asociadas a C. difficile productor de toxinas.

Principios del procedimiento

El GeneXpert Dx System automatiza e integra la purificación de muestras, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de la secuencia diana en muestras simples o complejas mediante ensayos de PCR en tiempo real y PCR-transcriptasa inversa en tiempo real (q-PCR). (La RT-PCR en tiempo real se utiliza para ensayos que detectan ARN; el Xpert C. difficile/Epi Assay utiliza la PCR en tiempo real para detectar ADN.) El sistema está formado por un instrumento, ordenador personal y software precargado para realizar las pruebas y ver los resultados. El sistema requiere el uso de cartuchos desechables de un solo uso que contengan los reactivos para la PCR y alojen el proceso de la PCR. Al tratarse de cartuchos autónomos, se elimina la contaminación cruzada entre muestras. Xpert C. difficile/Epi Assay es una prueba de diagnóstico in vitro automatizada y rápida para la detección cualitativa de C. difficile productor de toxinas directamente a partir de muestras fecales informes (líquido o blandas) de pacientes con sospecha de infección por C. difficile (ICD). El ensayo detecta el gen de la toxina B (tcdB), el gen de la toxina binaria (CDT), y la eliminación de un solo par de bases en el

nucleótido 117 del gen que codifica para un regulador negativo de la producción de toxinas (tcdC f'117).



La presencia combinada de los genes que codifican la toxina B y la toxina binaria y la eliminación del tcdC f'117 se han asociado con una cepa hipervirulenta de C. difficile conocida como 027/NAP1/BI, que se ha relacionado con brotes patógenos graves en centros sanitarios de todo el mundo. Cada prueba incluye un control de procesamiento de muestras (CPM) y un control de comprobación de sondas (CCS).

Control de procesamiento de muestras (CPM) — Garantiza que la muestra se procesó correctamente. El CPM contiene esporas de Bacillus globigii en forma de una masa de esporas secas que se incluye en cada cartucho para verificar el procesamiento adecuado de las bacterias de la muestra. El CPM confirma que se ha producido la lisis de las bacterias y esporas de C. difficile, si los microorganismos están presentes, y verifica que el procesamiento de la muestra es adecuado. Aparte de lo anterior, este control detecta la inhibición asociada a la muestra del ensayo de PCR en tiempo real. El CPM deberá ser positivo en una muestra negativa, y puede ser negativo o positivo en una muestra positiva. El CPM pasa si cumple los criterios de aceptación validados.

Control de comprobación de sondas (CCS) — Antes de iniciar la reacción PCR, el GeneXpert Dx System mide la señal de fluorescencia de las sondas para monitorizar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. La comprobación de sondas pasa si cumple los criterios de aceptación asignados. **Controles externos** — Se pueden utilizar controles externos de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, estatales y nacionales, según corresponda.

Interpretación de los resultados:

A partir de las señales fluorescentes medidas y de los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra en la ventana View Results (Ver resultados). Los resultados posibles se resumen en la Tabla 1.

Resultado				Interpretación
Toxina B	Toxina binaria	tcdC	CPM	
+	+	+	+/-	<i>C. diff</i> toxinógeno POSITIVO 027-NAP1-BI PRESUNTO POSITIVO
+	+	-	+/-	<i>C. diff</i> toxinógeno POSITIVO 027-NAP1-BI PRESUNTO NEGATIVO
	-	+	+/-	
	-	-	+/-	
-	+	+	+	<i>C. diff</i> toxinógeno NEGATIVO 027-NAP1-BI PRESUNTO NEGATIVO
	+	-	+	
	-	+	+	
	-	-	+	

Resultados

tabla 2. Prevalencia observada de <i>C. difficile</i> toxigénico por grupo de edad *			
Grupo de Edad	N	Prevalencia de <i>C. difficile</i> toxinógeno(incluye 027/NAP1/BI)	Prevalencia de 027/NAP1/BI
mas de 90 años	7	28.6%	14.3%
31-40 años	20	25.0%	5.0%
51-60 años	29	13.8%	6.9%
0-20 años	9	11.1%	11.1%
21-30 años	21	9.5%	4.8%
71-80 años	34	8.8%	8.8%
sin edad en la boleta	104	8.7%	8.7%
61-70 años	49	8.2%	12.2%
81-90 años	34	5.9%	8.8%
41-50 años	25	4.0%	8.0%
total	332		
* Prevalencia basada en los resultados de Protocolo de Muestras			

Tabla 4. DATOS DE IMPORTANCIA RECAUDADOS DURANTE EL ANALISIS DE LOS DATOS. AGOSTO-OCTUBRE 2012 CHMDAAM					
Pacientes repetidos metodo ELFA	TOTAL	Dudosos repetidos	Positivos repetidos	Negativos repetidos	
	39	4	6	29	
Numero de pruebas ELFA gastadas en repeticiones	94	4	11	79	
	N	Dudosos	Positivos 027/NAP1/BI	Toxina B positiva. 027 negativo	Negativos
Resultados 027/NAP1/BI METODO PCR GENEXPERT CEPHEID	57	0	25	4	28
	N	Muestras positivas por ELFA y positivas por GeneXpert		Muestras positivas Por Elfa y Negativas por GeneXpert	
Muestras corridas por ambos metodos	58	20		5	

Discusión

Según los datos procesados en esta revisión del Protocolo seguido en nuestro laboratorio para procesar las muestras enviadas con solicitud del médico tratante con sospecha de CDI se han llegado a los siguientes resultados:

1. La prevalencia resultante en el periodo de tiempo analizado Agosto-Octubre 2012 CHMDAAM, muestra que nuestra población más colonizada y con CDI está en el grupo de edad de más de 90 años con un 28.6% y en esta misma población se ubica la mayor prevalencia de la cepa B1/NAP1/027 (resultados GeneXpert) con un 14.3%. Lo cual concuerda con estudios como Prospective study of Clostridium difficile infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates F. Barbut¹, P. Mastrantonio², M. Delme³, J. Brazier⁴, E. Kuijper⁵ and I. Poxton⁶, on behalf of the European Study Group on Clostridium difficile (ESGCD)*
2. Debido a que la prevalencia encontrada por grupos de edad supera el 10% en varios grupos de nuestro estudio, se puede afirmar que se encontraba un brote de CDI en las muestras analizadas, por lo que el método de screening y el Protocolo de detección de C. difficile en muestras de heces fue efectivo para captar los pacientes con CDI. Estudios más profundos serán necesarios para verificar el protocolo mencionado en épocas en donde la prevalencia de CDI es menor a 10%. Ver Tabla 2
3. Otro hallazgo encontrado fue la prevalencia por procedencia, en donde el mayor número de pacientes positivos para CDI estaban en las salas CIM/CIN, CICCIV, Pie Diabético, Pol Especializada, Medicina 6 y 6to KPC, ginecología, Transición, Neurocirugía, Hidratación, Urología, Sin procedencia, Medicina 5, geriatría, Urgencia, las cuales son solo 14 de las 40 salas estudiadas, lo cual indica claramente que el control de CDI por sala se ha dado efectivamente en el 65% de las salas. También cabe citar que en Hospitales como el Rafael Hernández la prevalencia alcanzo un 71.43% para la 027/NAP1/BI METODO PCR GENEXPERT CEPHEID.
4. Algunos ajustes serán necesarios en nuestro protocolo de detección, para disminuir el número de repeticiones de resultados NEGATIVOS de nuestro método de Screening, o bien buscar un método que aporte mejor sensibilidad y PPV para mayor IC de nuestro protocolo.
5. Las muestras con resultados 027/NAP1/BI METODO PCR GENEXPERT CEPHEID serán protocolizadas en un estudio posterior donde se realizarán las técnicas de confirmación molecular para la cepa en mención.

BIBLIOGRAFÍA

☒ Alderete P. Alba, 2011. Clostridium difficile: Prevalencia e importancia ecológica en animales domésticos y fauna salvaje. Madrid.

☒ Alvarez Miriam, et a. Revisión Diagnóstico microbiológico de las infecciones gastrointestinales. Universidad de Barcelona, España.2007.

☒ BD. 2005. Instrucciones de uso para medios en placa listos para usar: Clostridium Difficile Agar with 7% Sheep Blood.

☒ Biomérieux S.A. 2010.Inserto del equipo VIDAS ® C. Difficile Toxin A & B.

☒ Boletín laboratorio y vigilancia al día. Instituto de salud pública de chile - departamento de asuntos científicos. N° 11 / 15 de mayo de 2012.

☒ Briceño I. 2000. Diarrea asociada a Clostridium difficile: Evaluación de varios métodos de diagnóstico Revista de Chile. Pág.: 314.

☒ Bujandaa Luis, Cosme Angel. 2008. Progresos en Gastroenterología Diarrea asociada a Clostridium difficile. San Sebastián.

☒ Camacho Ortiz A, Ponce De León A, Sinfuentes J. 2009. Enfermedad asociada a Clostridium difficile en América Latina. Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México. Vol. 145 No. 3, páginas: 223-224.

☒ Departamento de Asuntos Científicos. 2012 Boletín Laboratorio y Vigilancia al Día Instituto de salud Pública de Chile. N° 11. Páginas: 1- 2.

☒ Diarrea post-antibiótico y colitis pseudomembranosa. 2006. [Http://www.salutms.cat/web/launcher.aspx?Id=119563](http://www.salutms.cat/web/launcher.aspx?Id=119563) Revisado 13/11/12.

☒ Esclapadez Beranbeu, 1992. Clostridium difficile. Características biológicas y metodología para el aislamiento, caracterización y detección de toxinas. Universidad de Murcia.

☒ Espino A. 2009. Nuevos desafíos en la colitis asociada a Clostridium difficile. Chile. Vol.: 20, N° 2. P: 105.

☒ González-García N, 2009. Diagnóstico, tratamiento y control de la infección causada por Clostridium difficile. Revista Española de Geriatria y Gerontología. Vol. N°: 40, Páginas: 310-312.

☒ Madrid E, Bouza S, Peláez G, Catalán A. Enfermedad asociada a Clostridium difficile. 1998. Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas-VIH. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

☒ Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Pfaller M. 2002. Microbiología Médica. 4ta edición, páginas: 344 - 346.

☒ Otero William. Prevalencia de diferentes tipos de colitis en personas adultas mayores. Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Fundación San Carlos, Bogotá, Colombia. 2009.

☒ Pazosa Rosario. Brote nosocomial de diarrea por Clostridium difficile en un servicio de cirugía vascular. Servicios de medicina Interna-Enfermedades Infecciosas y Servicio de Microbiología. Ourense. España.2003.

☒ [Http://www.critica.com.pa/hoy/hoyinterna.php?Edition_id=20121121&external_link=confirman_nueva_cepa_de_la_bacteria_clostridium_difficil2](http://www.critica.com.pa/hoy/hoyinterna.php?Edition_id=20121121&external_link=confirman_nueva_cepa_de_la_bacteria_clostridium_difficil2)

ÚNETE

Envía un correo electrónico a la dirección
conalacpanama@yahoo.es
para actualizar nuestra base de datos
y puedas recibir toda la información
del colegio de comunicados, actividades y congresos.

