

ALGUNOS ASPECTOS DE LA AUTOMATIZACION EN EL CAMPO DE LA MICROBIOLOGIA ^{1, 2}

Carl-Göran Hedén ³

En este trabajo se señalan algunos medios auxiliares para las prácticas de laboratorio descentralizadas y, por considerarlas necesidades de importancia general, se abordan específicamente las pruebas de resistencia a los antibióticos, la identificación de microorganismos y el examen para determinar la presencia de anticuerpos.

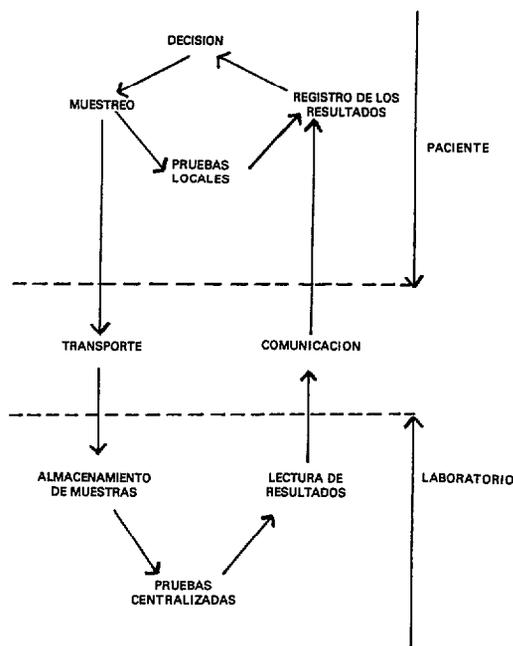
Introducción

En todo el mundo los laboratorios de microbiología se enfrentan con el problema del rápido aumento del costo de la mano de obra, con horarios de trabajo más reducidos y con una cantidad creciente de muestras. Este último aspecto tiende a requerir más tiempo como resultado del rápido y generalizado empleo de operaciones de selección sencillas, las cuales se practican cerca del paciente a fin de ofrecer respuestas simples y eliminar los casos negativos. Existen razones más que suficientes para que los microbiólogos sigan el camino de los químicos, así por ejemplo: 1) el aumento del contenido potencial de información de equipos sencillos destinados al uso descentralizado y 2) el uso de la automatización y la mecanización como medio para incrementar la capacidad de los grandes laboratorios centrales.

El equilibrio entre estos dos factores depende, naturalmente, de las condiciones locales, donde los recursos financieros y los medios de transporte constituyen parámetros decisivos. Si la red de transporte y comunicaciones es eficaz, se podrá reducir la brecha que hay entre el paciente y el laboratorio (figura 1), al paso que la inversión en

instrumentos refinados resulta lógica, sobre todo cuando abundan los recursos financieros y es apropiado el servicio que prestan los instrumentos. Por el contrario, en un país necesitado, donde las distancias son considerables y los servicios de salud pública no pueden avanzar al ritmo del crecimiento de la población, habrá que recurrir esencialmente a las pruebas locales practicadas por el personal paramédico. Sin embargo, aun en este caso, los grandes centros

FIGURA 1—La brecha que existe entre paciente y laboratorio.



¹ Trabajo presentado en el Simposio para Evaluar la Automatización de los Laboratorios Clínicos en las Américas, celebrado en México, D.F., del 3 al 5 de marzo de 1976.

² El estudio a que se refiere este informe se llevó a cabo con subvenciones del Consejo de Suecia para el Desarrollo Técnico y la Fundación Marcus y Marianne Wallenberg.

³ Instituto Karolinska y Consejo de Investigaciones Médicas, Estocolmo, Suecia.

urbanos necesitarán, además, equipo moderno automatizado.

El microbiólogo que toma en consideración la situación demográfica de la mayoría de los países en desarrollo, así como las repercusiones epidemiológicas mundiales que ello puede acarrear, encuentra natural que la atención especial se dirija hacia la necesidad de disponer de métodos diagnósticos en las regiones del mundo que carecen de recursos. Y, naturalmente, este es el aspecto en que también se concentra la Organización Mundial de la Salud. Así, por ejemplo, la OMS encomendó a un grupo de expertos (1) que examinara los posibles efectos que tendrían en aquellos países todas las nuevas técnicas fisicoquímicas y optoelectrónicas que en años recientes se han venido aplicando en la microbiología (2-4). Los métodos de anticuerpos fluorescentes y de isótopos en la serología, la pirólisis, la cromatografía en fase gaseosa, la espectrografía de masas, la medición de la luminiscencia y de la impedancia en la bacteriología, para citar unos ejemplos, ofrecen enormes oportunidades, pero no se puede negar que, al mismo tiempo, encierran cierto riesgo de que la mecanización y la automatización acaben por convertirse en un fin. En realidad, gracias a la aplicación de esas técnicas, es dable destacar con qué frecuencia el tiempo que se gana, resulta ficticio si se tiene en cuenta todo el "retrocircuito" que se recorre desde que se toma la decisión sobre el muestreo hasta que se llega a la decisión terapéutica (figura 1). Probablemente la única manera de lograr la mejor selección consiste en proceder a un análisis de sistemas del caudal de material e información expresado en términos de costo-beneficio.

En los dos últimos años nuestro departamento ha dedicado un considerable esfuerzo a esas cuestiones, las que fueron abordadas mediante el examen de los métodos tradicionales desde el punto de vista de las posibles modificaciones que podrían introducirse

a través de la aplicación de varias técnicas modernas. Quisiera referirme a este trabajo, aun cuando solo se trate de uno de sus muchos enfoques interesantes, y que puede servir para ilustrar cuatro puntos de importancia general:

1. Los métodos tradicionales ofrecen un notable campo para el desarrollo de sistemas integrados, multifuncionales, siempre que se acepten ciertos cambios radicales.
2. El desarrollo de métodos simples puede requerir una instrumentación sumamente complicada.
3. El rápido desarrollo de nuevas técnicas de identificación, basadas en una taxonomía numérica, así como el ensayo y control de varios medios auxiliares modernos, exigen ineludiblemente la cooperación internacional.
4. La diferencia de diseño entre los prototipos de laboratorio y los instrumentos comerciales puede ser considerable, y debe reducirse mediante la participación del científico-inventor y el usuario, en las últimas etapas del diseño mismo.

Este último punto es importante para los administradores de ciencias que tienen a su cargo el estudio de financiación de los trabajos universitarios de desarrollo científico.

Algunos medios auxiliares para las prácticas de laboratorio descentralizadas

Si bien el orden de prioridad suele variar según los lugares, no se puede discutir el hecho de que las pruebas de resistencia a los antibióticos, la identificación de patógenos y el examen para determinar la presencia de anticuerpos parasitarios, son necesidades de importancia general. Se las considerará desde el punto de vista de la selección de un denominador medio que pudiera indicar cómo sería un equipo unificado, diseñado para satisfacer esas necesidades. Tal vez podría utilizarse conjuntamente con un instrumento de lectura sencillo, cuyo sistema tendría que reunir los requisitos siguientes:

- 1) Costo económico; 2) sencillez y seguridad de su empleo; 3) duración en almacenamiento; 4) diseño apropiado para ser fabricado

en países que no estén todavía plenamente industrializados.

Pruebas de resistencia a los antibióticos

Estas pruebas requieren, naturalmente, colonias individuales que deben aislarse primero en medios sólidos contenidos en placas de Petri. Nuestra atención debe concentrarse, por consiguiente, en estas últimas.

Si bien las placas de Petri se adaptan muy bien a la mano y al ojo humanos, la calidad de su superficie varía con el tiempo de almacenamiento, y la geometría dista mucho de ser ideal desde el punto de vista de la exploración óptica (5, 6).

Una manera lógica de economizar el uso de la superficie y de las sustancias químicas del medio consiste en transformar la placa de Petri redonda en una banda alargada de medio sólido. Si se elige este procedimiento para el cultivo de la muestra original, se obtiene también un punto de partida para un nuevo procedimiento de pruebas de resistencia a los antibióticos.

Con mucha frecuencia esas pruebas se basan en la medición de las zonas de inhibición alrededor de discos de papel impregnados con cantidades precisas de antibióticos. Esta técnica es interesante cuando se dispone de colonias como fuente de material a partir del cual se puede preparar un inóculo superficial uniforme, pero adolece de ciertos inconvenientes. Por ejemplo, puede ocurrir que las zonas disten mucho de ser circulares y que su diámetro esté determinado no solo por la sensibilidad sino también por la velocidad de difusión del antibiótico empleado, hecho que obliga a corregir la lectura con la ayuda de una curva de referencia. Sin embargo, su mayor inconveniente es la lentitud, ya que normalmente se requiere una incubación que dura de un día a otro para obtener una lectura fidedigna de zonas.

La técnica de la banda alargada nos ayudó a abordar esos problemas, ya sea porque la difusión es forzada a proceder

principalmente a lo largo de la banda (7) o bien porque ofrece la posibilidad de establecer un gradiente de concentración prolongada del antibiótico empleado (8). Particularmente este último procedimiento resulta interesante dado que ofrece la posibilidad de: 1) eliminar la influencia de la velocidad de difusión del antibiótico y 2) permitir la ejecución de una prueba de resistencia simultáneamente con el cultivo efectuado para aislar colonias individuales.

Es cierto que la muestra original requeriría el mismo número de bandas que el de los antibióticos utilizados, pero el tiempo que se ganaría con la medición de la superficie a lo largo de los gradientes que varias colonias podrían cubrir, compensaría esa exigencia en la mayoría de los casos.

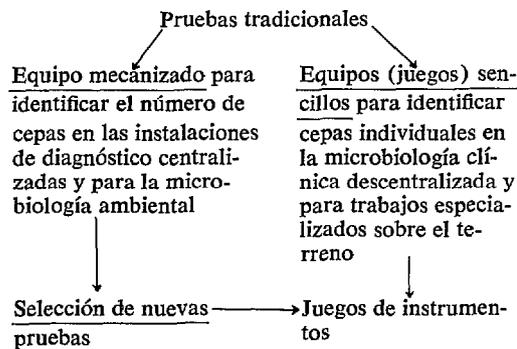
Técnicas de gran complejidad: un camino hacia la simplicidad en la identificación de microorganismos

Se dispone de un gran número de técnicas bioquímicas de identificación más o menos complicadas, pero en su mayoría están firmemente arraigadas a la tradición y su reproducibilidad no permite efectuar una distinción que trascienda mucho más allá de las respuestas más/menos. Con todo, se encuentran en el mercado equipos (o juegos) de biotipificación (API-20, Enterotubo, etc.), que han demostrado de manera convincente el poder de esa biotipificación, por ejemplo, en el grupo de las enterobacteriáceas (9-11). No obstante, la necesidad de recurrir a cambios de indicadores y al aspecto de los precipitados, etc., desafortunadamente limita la posibilidad de utilizar la gran diversidad de inhibidores de enzimas específicas y factores de multiplicación que podrían servir como instrumentos para extender la taxonomía numérica en la microbiología. Huelga decir que por largo tiempo ello seguiría siendo una ilusión si no fuera porque paulatinamente está surgiendo una estructura de cooperación internacional en ese campo (12). Pero su realización de-

pendará de una serie de "Centros de Recursos Microbiológicos (MIRCEN)", dedicados fundamentalmente a recoger cultivos, los cuales trabajan en estrecho contacto con un Banco Mundial de Datos en Brisbane. Sin duda, entonces se presentarán mejores oportunidades para llevar a cabo actividades coordinadas de identificación que con el tiempo generarán varios equipos especiales de identificación apropiados para importantes sectores de la microbiología diagnóstica, medicina veterinaria, ecología, etc. (figura 2). Ya existen instrumentos matemáticos para una selección de pruebas sistemáticas (13, 14), pero indudablemente se necesita un sistema muy mecanizado para manejar grandes cantidades de muestras, tanto desde el punto de vista de capacidad como de estandarización. Esto se ha convertido en el punto primordial que se abordará y que será descrito brevemente porque constituye un buen ejemplo de la paradoja que se produce frente al hecho de que una meta muy simple, como un equipo de identificación, pudiera exigir una compleja labor inicial para la selección de pruebas apropiadas. Igualmente sirve de ilustración del punto antes mencionado en el sentido de que puede haber una gran diferencia entre un prototipo de laboratorio y la versión definitiva de un instrumento.

El diseño 1 de la figura 3 constituye nuestro diseño de prototipo, el cual demostró nuestra afirmación de que el procedimiento

FIGURA 2—Una probable tendencia evolutiva.



general era correcto. Nos permitió también obtener considerable experiencia en cuanto a defectos de diseño, requisitos ópticos, necesidades de substratos, etc., pero fue de valor innegable por cuanto representaba la fase de diseño que solo funciona relativamente bien en manos de una persona experimentada que lo utiliza para preparar publicaciones científicas (5, 6, 15, 16). En realidad, si nos hubiéramos visto obligados a detenernos en esta fase, seguramente en el Instituto Karolinska no se habría dispuesto más que de un dispositivo útil, pero singular. Una de las importantes razones consistió en que tuvimos que dar tanta flexibilidad a la unidad, a fin de delinear los parámetros de diseño, que el costo de la fabricación hubiera sido prohibitivo. Naturalmente, cabe pensar que un fabricante pueda decidir emprender una producción de este tipo, pero tomando como base una larga e infortunada experiencia en materia de instrumentos, sabemos que sería un fracaso. La razón estriba en que varios años de experiencia directa con un procedimiento totalmente nuevo nunca puede transmitirse ni siquiera al grupo de ingenieros de diseño más capacitados. Este grupo puede lograr indudablemente el perfecto equilibrio entre la impulsión eléctrica y la neumática, entre la lógica mecánica y la electrónica, etc., y puede convertirse en un cuerpo muy modernizado. No obstante, raramente posee la preparación para introducir los cambios radicales que a menudo requiere un nuevo procedimiento, hecho que no es exclusivo de los instrumentos de laboratorio. En realidad, ello se observa en toda la tecnología médica y, a mi juicio, indica la presión abrumadora que ejerce el mercado que tiende a forzar la salida de productos nuevos del laboratorio que los prepara, aun antes de que se hayan satisfecho las necesidades más evidentes.

En nuestro caso tuvimos la fortuna de contar con recursos para convertir nuestra experiencia en un diseño definitivo, y si algún fabricante decidiera producirlo, le

reitero que su atención se limite al color y la configuración externa. El diseño 2 de la figura 3 muestra los cambios bastante radicales que hemos introducido con el fin de simplificar el aparato. En él se utilizarán ahora placas de plástico desechables preparadas con sustancias químicas secas distribuidas a todo lo largo (A). Una vez que se ha depositado sobre ellas la banda de agar (B) y se ha inoculado (C), se le coloca encima una "tapa" con separadores (D) que al presionarla contra el agar, lo segmenta durante el proceso. El nuevo dispositivo, que ya estamos terminando (figuras 4, 5 y 6) es radicalmente distinto del antiguo, y sus ventajas tal vez se comprenderán mejor examinando el cuadro 1. Esto serviría para ilustrar la importancia de proporcionar a un laboratorio de investigación—que empiece con ciertos conceptos básicos como el nuestro que consideró las propiedades ópticas de las superficies de gel—los recursos financieros para que sus esfuerzos logren un propósito intelectualmente satis-

factorio. No se pretende con esto considerar como concluyentes nuestros trabajos, pero creo que presentan buenas perspectivas en lo que se refiere a salvar la distancia entre los fenómenos microbiológicos lentos y las rápidas computadoras. Probablemente llegará el día en que un diseño 3 utilice plenamente la tecnología de la microcomputadora, pero tendrá que basarse en una enorme experiencia práctica. Por el momento, basta la capacidad actual de practicar 50 pruebas metabólicas en unas pocas horas en lotes de 250 cepas.

Conclusiones con respecto al diseño de un equipo de diagnóstico

Podría ya empezar a considerarse la posibilidad de convertir en alguna clase de equipo, nuestras experiencias en los ensayos de la resistencia a los antibióticos y la identificación bioquímica; con todo, no puedo entrar en detalles sobre la materia porque estamos todavía en el proceso de evaluar

CUADRO 1—Ventajas del nuevo dispositivo de identificación de patógenos con respecto al antiguo.

	Diseño I	Diseño II
Flexibilidad:	Alta	Mediana
Velocidad:	Baja	Alta
Electrónica y lógica:	Compleja	Simple
Costo:	Elevado	Bajo
Motor para la inoculación	—	+
" " manipular bloques de agar simples	—	+
" " ventilador estéril	+	+
" " cuchilla de agar	+	+
" " cortar segmentos de agar	+	+
" " " cuchilla" de segmentación	+	—
" " quitar el agar por succión	+	—
" " alimentar la placas en posición	+	—
Dispositivo para colocar en posición las bandas	+	—
Motor y embrague magnético para el transporte a lo largo de las bandas	+	—
Motor para alimentar las cintas de reactivo	+	—
Motor para cortar las cintas de reactivo	+	—
Motor para la dosificación del reactivo	—	+
Motor para producir cintas de fibra	+	—
Motor de impulsión para impregnar las bandas de fibra	+	—
Ventilador para la máquina de impregnación	+	—

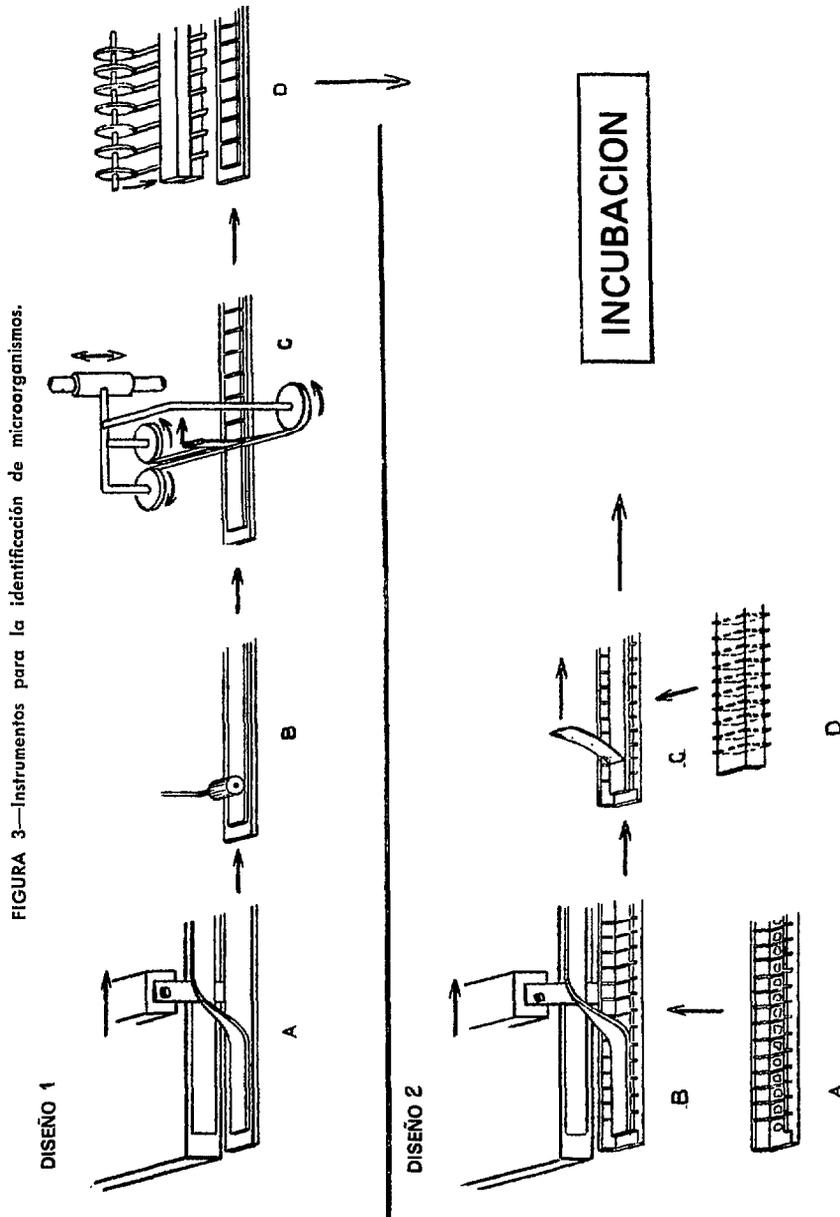
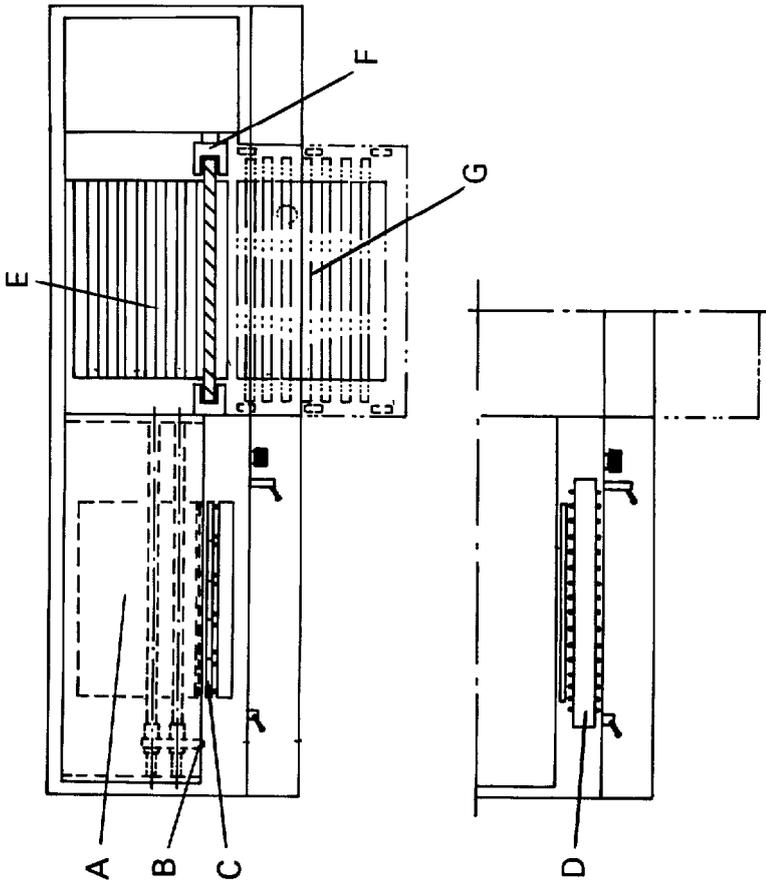


FIGURA 3—Instrumentos para la identificación de microorganismos.

Diseño 1: A. Bloque de agar horizontal cortado de un medio sólido. B. Inoculación de una banda móvil con un rodillo de cerámica que contiene la suspensión bacteriana. C. Banda gradualmente impulsada, subdividida por una doble "cuchilla" (cinta magnética corriente) que encierra el tubo de succión para hacer la ranura mediante la eliminación del agar. D. Deposición de bandas fibrosas impregnadas con varias sustancias químicas.

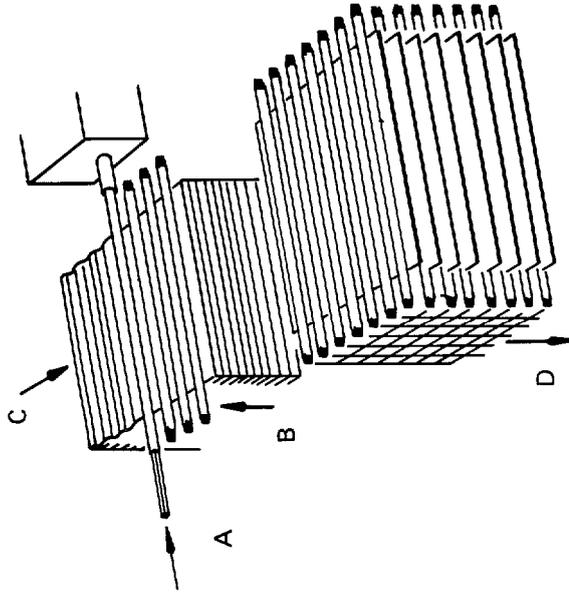
Diseño 2: A. Placas de plástico desechables para sustancias químicas desecadas. B. Medio sólido depositado en una placa preparada. C. Inoculación de una banda moviendo la tira fibrosa. D. Segmentación de la banda de agar con la "tapa" provista de separadores.

FIGURA 4



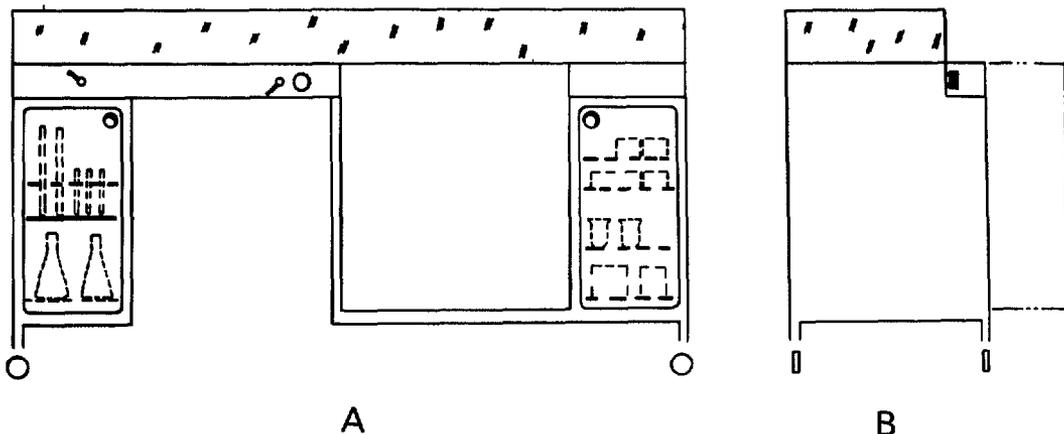
Modelo del diseño 2: A. Bloque de agar. B. Portacuchilla en la guía. C. Placas de plástico desechables con el mecanismo de manipulación. D. Dispositivo conectable para preparar placas con la serie de sustancias químicas deseadas. E. Bandeja para los tubos de revestimiento. F. Boquilla del dispositivo que prepara continuamente tubos de revestimiento. G. Bandeja llena.

FIGURA 5



Modelo de movimiento de las muestras en el diseño 2: A. Banda de agar en la placa alimentada en la bandeja de la gradilla B. Las bandejas avanzan gradualmente en dirección C y se recogen en dirección D.

FIGURA 6



Aspecto del diseño 2. A. Vista de frente. B. Vista lateral, posible configuración del aparato. (Véase la explicación en el texto.)

diversos procedimientos destinados a construir instrumentos sencillos de lectura electrónica, en los que la solución se determina mediante un ajuste, entre un costo bajo y el deseo de utilizar lo más plenamente posible los recientes adelantos en el campo de las minicomputadoras y las microcomputadoras. No obstante, me permito recordar los criterios de diseño (cuadro 2) y mostrar una posible configuración del equipo que estamos estudiando (figura 7).

Se deposita una banda de gel prefabricada (5) en un pedazo de cinta adhesiva (6) la cual está unida a la parte de abajo de un recipiente alargado desechable (1) con una superficie ranurada, y sobre la que se pueden practicar varias pruebas. La banda de gel solo contiene sustancias químicas de larga duración en condiciones de almacenamiento, pero se convierte en un medio completo cuando es depositada en la parte superior del recipiente de plástico donde se encuentran otras sustancias químicas secas (3) sobre la hilera de pequeñas plataformas, algunas de las cuales se utilizan como referencias básicas (2). Durante el almacenamiento se protegen con una tapa que en un lado está segmentada por unos separadores. Ahora bien, cuando se prepara la unidad para cultivos primarios simples, la banda de

gel inoculada se cubre con la tapa dada vuelta a fin de obtener una cobertura simple en la superficie de cultivo. Este lado de la tapa puede servir también para emplear el dispositivo para medir los diámetros de las zonas (concentraciones de antibióticos en el plasma, zonas de Manzini, etc.) o calcular la resistencia a los antibióticos en gradientes suaves. No obstante, en el caso de medición de antibióticos es probable que se prefiera utilizar el lado subdividido de la tapa, que convertiría la banda en una serie de bloques con concentraciones de antibióticos bien definidas. Naturalmente este procedimiento se emplearía también en el caso de la biotipificación y auxotipificación. Esta última, aplicada a los gonococos, ha demostrado ser muy apropiada para la mecanización con la ayuda de la técnica de bandas de agar.

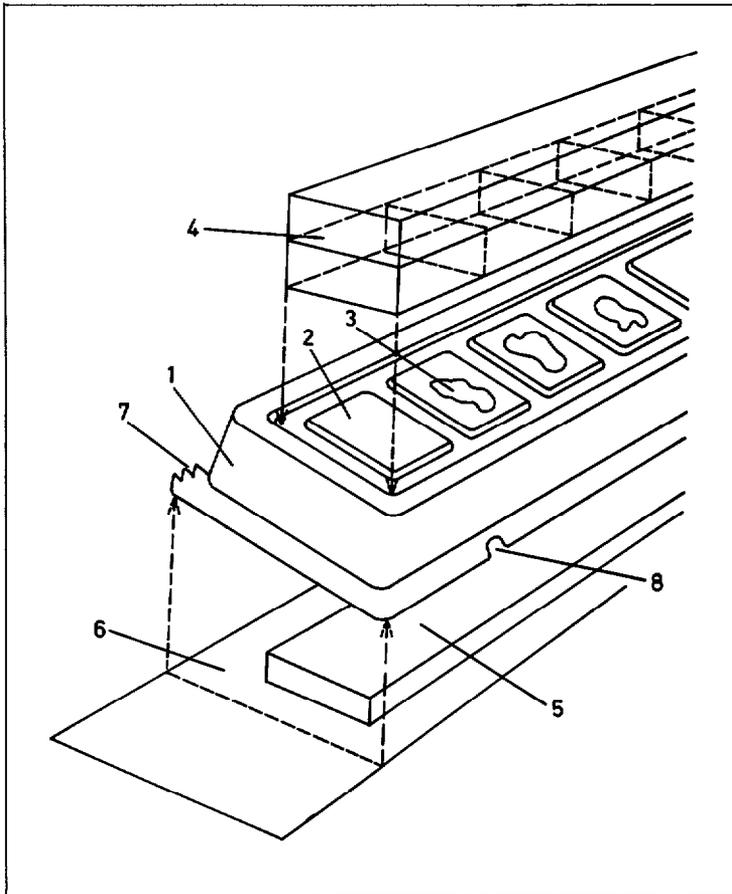
Aplicaciones serológicas

Huelga decir que todas las aplicaciones mencionadas dependen de la oportunidad que ofrezca la geometría de las bandas para medir con gran precisión el crecimiento superficial. No obstante, la configuración lineal ofrece también la posibilidad de extraer datos objetivos de reacciones sero-

CUADRO 2—Criterios de diseño para un equipo de diagnóstico.

1. El equipo debe ser desechable, muy económico, exento de riesgos en su manejo y fácil de fabricar en países que no han llegado a un nivel elevado de industrialización.
2. La identificación debe depender de la biotipificación dado que la serología constituiría una carga logística excesiva.
3. El diseño debe ser compatible con un sistema muy mecanizado, diseñado para la selección de pruebas por computadora con una gran eficacia de resolución taxonómica.
4. Se debe emplear la optoelectrónica moderna, siempre que el instrumento resulte tan económico y resistente como una calculadora de bolsillo o un aparato de radio a transistores.
5. Los mismos instrumentos, siempre que se empleen con reactivos apropiados, deberán permitir el cultivo primario, las pruebas de resistencia a los antibióticos y las valoraciones de la inmunosorción de enzimas marcadas (ELISA).

FIGURA 7—Posible configuración del equipo de diagnóstico en estudio.



lógicas de diversas clases. Existen ya numerosos dispositivos en este campo en el que se han automatizado satisfactoriamente muchas reacciones (véase, por ejemplo, la sección sobre pruebas inmunológicas rápidas en (2)). Si bien tengo entendido que es muy poco lo que se ha logrado en el diseño de instrumentos como para permitir que se verifiquen lecturas de mediciones de la multiplicación y serológicas. Para terminar, quisiera expresar mi firme convicción de que esos instrumentos son viables y que podrían ofrecer nuevos e interesantes procedimientos de simplificación. A este respecto es de particular interés el empleo de anticuerpos de enzimas marcadas, y no veo razón alguna, por ejemplo, de que un módulo subdividido como la tapa que se presenta en la figura 5 no pudiera servir de módulo de reacción para la prueba ELISA. El Dr. Tibor Illéni, de nuestro laboratorio, está investigando esas posibilidades, y no cabe duda de que, por ejemplo, los resultados obtenidos por la Dra. Huldts y sus colaboradores ofrecen buenas perspectivas para el uso de la técnica para los exámenes inmunológicos que incluyen anticuerpos contra enfermedades tan difundidas como la malaria y la esquistosomiasis.

Resumen

Los laboratorios de microbiología se enfrentan, en todo el mundo, con el problema del rápido aumento del costo de la mano de obra, con horarios de trabajo más reducidos y con una cantidad creciente de muestras. Se ha generalizado además, el empleo de operaciones de selección sencillas, las cuales se practican cerca del paciente a fin de ofrecer respuestas simples y eliminar los casos negativos. Se considera necesario llegar a un aumento del contenido potencial de información de equipos sencillos destinados al uso descentralizado y a la utilización de la automatización y la mecanización como medio para incrementar la capacidad

de los grandes laboratorios centrales, factores estos que dependen, naturalmente, de las condiciones locales.

La OMS, consciente de la necesidad de que las regiones del mundo carentes de recursos dispongan de métodos de diagnóstico, encomendó a un grupo de expertos que examinara los posibles efectos que tendrían en dichas regiones todas las nuevas técnicas fisicoquímicas y optoelectrónicas que se han venido aplicando recientemente en la microbiología.

Así, en los últimos años, en el Instituto Karolinska de Estocolmo, Suecia, se han examinado los métodos tradicionales y se han enfocado las posibles modificaciones que podrían introducirse con la aplicación de varias técnicas modernas. En este trabajo se señalan algunos de los medios auxiliares para las prácticas de laboratorio descentralizadas. Se considera la necesidad de un equipo unificado, diseñado para satisfacer pruebas de orden prioritario, tales como las de resistencia a los antibióticos, la identificación de patógenos y el examen para determinar la presencia de anticuerpos parasitarios.

Este trabajo pues, puede servir para ilustrar cuatro puntos de importancia general:

1. Los métodos tradicionales ofrecen un notable campo para el desarrollo de sistemas integrados, multifuncionales, siempre que se acepten algunos cambios radicales.

2. El desarrollo de métodos simples puede requerir una instrumentación sumamente complicada; sin embargo ya se podría considerar la posibilidad de convertir en alguna clase de equipo las experiencias del Instituto mencionado, en cuanto a los ensayos de la resistencia a los antibióticos y la identificación bioquímica, aun cuando no se puede entrar en detalles sobre la materia porque se está todavía en el proceso de evaluar diversos procedimientos para construir instrumentos sencillos de lectura electrónica, en los cuales la solución es un

ajuste entre un costo bajo y el deseo de utilizar lo más plenamente posible los adelantos modernos en el campo de las mini-computadoras y las microcomputadoras.

3. El rápido desarrollo de nuevas técnicas de identificación, basadas en una taxonomía numérica, así como el ensayo y control de varios medios auxiliares modernos, exigen

ineludiblemente la cooperación internacional.

4. La diferencia de diseño entre los prototipos de laboratorio y los instrumentos comerciales puede ser considerable, y debe reducirse mediante la participación del científico-inventor y el usuario, en las últimas etapas del diseño. □

REFERENCIAS

- (1) Hedén, C.-G., M. A. Mitz y C. E. D. Taylor *Automation and Rapid Methods in Medical Microbiology*. Informe de la OMS HLS/72.1, abril, 1972.
- (2) *Automation in Microbiology and Immunology*. Hedén, C.-G. y T. Illéni (eds.). Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1975.
- (3) *New Approaches to the Identification of Microorganisms*. Hedén, C.-G. y T. Illéni (eds.). Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1975.
- (4) *International Conference on Mechanized Microbiology Abstracts*. National Library, Ottawa, septiembre 10-12, 1975.
- (5) Hedén, C.-G. The Modular Approach to the Automation of the Microbiological Routines. En: Hedén, C.-G. y T. Illéni (eds.). *New Approaches to the Identification of Microorganisms*. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1975.
- (6) Illéni, T. Optical Analysis of Microbial Growth on Gel Media. En: *Methods in Microbiology*. J. R. Norris y D. W. Ribbons (eds.). Academic Press. (En prensa.)
- (7) Wretling, B., G. Goertz, T. Illéni, S. Lundell y B. Seger. Antibiotic Sensitivity Testing by Zone-Scanning of Agar Strips. En: *Automation in Microbiology and Immunology*. Hedén, C.-G. y T. Illéni (Eds.). Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1975.
- (8) Wretling, B., C.-G. Hedén y T. Illéni. En: Metod för samtidig resistensbedömning och morfologisk koloniidentifiering. Abstrakt 34. *Medicinska Riksstämman*, octubre de 1974.
- (9) Butler, D. A., C. M. Lobregat y T. L. Gavan. Reproducibility of the Analytab (API 20E) System. *J Clin Microbiol* 2: 322, 1975.
- (10) MacLowry, J. D., E. A. Robertson, L. Freeman, M. E. Lampson, L. Pestaner, R. L. Williams y C. H. Zierdt. Application of computers and computer diagnostic models in the clinical microbiology laboratory. Abstract 3-6. International Conference on Mechanized Microbiology. National Library, Ottawa, septiembre, 10-12, 1975.
- (11) Nord, C.-E., A. A. Lindberg y A. Dahlbäck. Evaluation of five test kits—API, Auxotab, Enterotube PathoTec and R/B—for identification of Enterobacteriaceae. *Med Micr Immunol* 159: 211, 1974.
- (12) Hedén, C.-G. Metabolic fingerprinting of microorganisms—a subject for international cooperation. Proc. 3rd International Conference on Culture Collections, Bombay, marzo 15-19, 1976. (En prensa.)
- (13) Sneath, P. H. A. y R. R. Sokal. *Numerical Taxonomy*. San Francisco: W. H. Freeman and Co., 1973.
- (14) Gyllenberg, H. G. y T. K. Niemelä. Basic Principles in Computer-Assisted Identification of Microorganisms. En: *New Approaches to the Identification of Microorganisms*. Hedén, C.-G. y T. Illéni (eds.). Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1975.
- (15) Hedén, C.-G. Instrumentation for the Biochemical Identification of Microorganisms. En: *Methods in Microbiology*. J. R. Norris y D. W. Ribbons (eds.). Academic Press. (En prensa.)
- (16) Kühn, I. Adaption of tests for automated numerical taxonomy. En: *Methods in Microbiology*. J. R. Norris y D. W. Ribbons (eds.). Academic Press. (En prensa.)

Some aspects of automation in microbiology (Summary)

Microbiologic laboratories all over the world face rising labor costs, shorter working hours, and growing numbers of samples submitted. At the same time, widespread use is being made of

basic screening procedures at the time of patient examination in order to get simple answers and rule out negative cases. Hence there is need to increase the potential information content of

simple kits suitable for decentralized use and also for the use of automation and mechanization as a means of broadening the capacity of the large central laboratories.

The World Health Organization, aware of the importance of availability of diagnostic resources in the various regions of the world, had an expert group look into the implications, for these regions, of the new physicochemical and optoelectronic techniques that have been applied recently in microbiology.

The Karolinska Institute in Stockholm, Sweden, has been studying traditional methods from the point of view of possible modifications that might be introduced by the application of various modern techniques. Some of the aids for decentralized laboratory practice are under study. The need for a standardized equipment to meet such priority needs as testing for antibiotic resistance, identification of pathogens, and screening for parasitic antibodies is examined.

This work serves to illustrate four points of overall importance:

1. The traditional methods offer considerable

opportunity for the development of integrated, multifunctional systems.

2. Although simple methods may require highly sophisticated instrumentation for their development, the possibility of using the experience of the Karolinska Institute to make some kind of kit might now be considered. No details can be given as yet; the work is only at the stage of evaluation of simple read-out electronic instruments, the solution being governed by a compromise between cost-saving considerations and desire to make the fullest possible use of the recent advances in the mini- and micro-computer field.

3. International cooperation is greatly needed for the rapid development of new identification techniques based on numerical taxonomy and for the testing and controlling of various new aids.

4. The design gap between laboratory prototypes and commercial instruments is quite large and should be reduced by participation of the scientist-inventor and the user in the final steps of design development.

Alguns aspectos da automação no campo da microbiologia (Resumo)

Em todo o mundo, os laboratórios de microbiologia enfrentam o problema do rápido aumento do custo da mão-de-obra, com menores horários de trabalho e maior quantidade de amostras. Além disso, generalizou-se o emprego de operações simplificadas de seleção, praticadas junto ao paciente a fim de oferecer respostas simples e eliminar os casos negativos. Considera-se necessário obter um aumento do conteúdo potencial de informação de equipamentos simples para uso descentralizado e ao emprego da automação e da mecanização como meios de incrementar a capacidade dos grandes laboratórios centrais, fatores esses que dependem, naturalmente, das condições locais.

Consciente da necessidade de métodos de diagnóstico nas regiões do mundo carentes de recursos, a OMS incumbiu um grupo de especialistas de examinar os efeitos que todas as novas técnicas físico-químicas e óptico-eletrônicas que se têm aplicado recentemente em microbiologia possivelmente exerceriam nessas regiões.

Assim, no Instituto Karolinska de Estocolmo, Suécia, vêm-se examinando nos últimos anos os métodos tradicionais e dando ênfase às modificações que poderiam ser introduzidas com a aplicação de diversas técnicas modernas.

Assinalam-se neste trabalho alguns métodos auxiliares para a prática descentralizada de laboratório. Considera-se a necessidade de um equipamento unificado, cujo desenho seja adequado para a realização de exames prioritários como os de resistência a antibióticos, identificação de agentes patogênicos e determinação da presença de anticorpos parasitários.

Portanto, este trabalho pode servir para ilustrar quatro pontos de importância geral:

1. Os métodos tradicionais oferecem um notável campo para o desenvolvimento de sistemas integrados multifuncionais, sempre que se aceitem certas modificações radicais.

2. O desenvolvimento de métodos simples pode requerer uma instrumentação sumamente complicada; contudo, já se poderia considerar a possibilidade de converter as experiências do mencionado Instituto em algum tipo de equipamento para as provas de resistência aos antibióticos e de identificação bioquímica, mesmo que não se possa entrar em detalhes sobre a matéria por se estar ainda em processo de avaliação de diversos procedimentos para a construção de instrumentos simples de leitura eletrônica, que apresentem como solução um ajustamento entre o baixo custo e o desejo de utilizar ao máximo

possível os modernos adiantamentos no campo dos minicomputadores e dos microcomputadores.

3. O rápido desenvolvimento de novas técnicas de identificação, baseadas numa taxionomia numérica, bom como a aplicação experimental e o controle de vários meios auxiliares moder-

nos, exigem claramente a cooperação internacional.

4. A diferença de desenho entre os protótipos de laboratório e os instrumentos comerciais pode ser considerável e deve ser reduzida mediante a participação do cientista inventor e do usuário nas etapas finais de desenho.

Quelques aspects de l'automatisation dans le domaine de la microbiologie (Résumé)

Dans le monde entier, les laboratoires de microbiologie se heurtent au problème de l'augmentation rapide du coût de la main-d'oeuvre, avec des horaires de travail plus réduits et un nombre croissant de spécimens. On a, en outre, généralisé l'emploi d'opérations simples de sélection, effectuées près du patient dans le but d'avoir des réponses succinctes, et d'éliminer les cas négatifs. Il s'est avéré nécessaire d'augmenter le contenu potentiel d'informations succinctes destinées à un usage décentralisé et d'utiliser l'automatisation et la mécanisation pour accroître la capacité des grands laboratoires centraux, en fonction naturellement des conditions locales.

Consciente de la nécessité pour les régions du monde manquant de ressources dans ce domaine, de disposer de moyens de diagnostic, l'OMS a chargé un groupe d'experts d'examiner les effets que pourraient avoir dans ces régions toutes les nouvelles techniques physicochimiques et optoélectroniques utilisées depuis tout récemment en microbiologie.

Ainsi, ces dernières années, l'Institut Karolinska de Stockholm, en Suède, a effectué une étude des méthodes traditionnelles et souligné les modifications qui pourraient être apportées avec l'application de diverses techniques modernes. Dans cet ouvrage, on trouve mention de certains des moyens auxiliaires à utiliser pour les laboratoires décentralisés. Il examine la nécessité d'une unification de l'équipement, utilisé pour les analyses de première urgence telles que celles sur la résistance aux antibiotiques, celles pour l'identification des pathogènes et les examens pour déterminer la présence d'anticorps parasitaires.

Cet ouvrage peut donc servir à illustrer quatre points revêtant une importance d'ordre général:

1. Les méthodes traditionnelles offrent des possibilités remarquables pour le développement de systèmes intégrés multifonctionnels, dans la mesure où elles acceptent certains changements radicaux.

2. La mise au point de méthodes simples peut exiger une instrumentation extrêmement compliquée; on pourrait donc envisager la possibilité de convertir dans certaines catégories d'équipement les expériences réalisées par l'Institut sus-mentionné, notamment les expériences sur la résistance aux antibiotiques et l'identification biochimique, même si l'on ne peut aborder le sujet en détails, parce que l'on est, néanmoins, en train d'évaluer cependant divers processus pour la construction d'instruments de lecture électronique peu encombrants, pour lesquels la solution est un compromis entre un coût peu élevé et le désir d'utiliser le plus possible les progrès de la technique moderne dans le domaine des mini-ordinateurs et des micro-ordinateurs.

3. Le développement rapide de nouvelles techniques d'identification, basées sur une taxonomie numérique, ainsi que l'expérimentation et le contrôle des divers moyens auxiliaires, exigent obligatoirement une coopération au niveau international.

4. La différence existant entre les prototypes de laboratoire et les appareils que l'on trouve dans le commerce peut être considérable, et, pour la réduire, il faudrait une plus grande participation aux dernières étapes du projet, du scientifique-inventeur et de l'utilisateur.