



**Universidad  
Evangélica  
Boliviana**

**SER - SABER - SERVIR**

# **CIENCIA & CULTURA**

**INVESTIGACIÓN Y DIFUSIÓN DE SERVICIOS**

**7**

## **REVISTA CIENTIFICA "CIENCIA & CULTURA"**

### **Coordinación:**

Rosa María Castro Cavero, M.Sc.  
Responsable de Centro de Investigaciones  
y Extensión (CINEXT), UEB

### **Comité Científico y Editorial:**

Dr. Timoteo Sánchez, M.Sc.  
Rector, UEB

Marcela Valenzuela C. Ph.D.  
Vicerrectora, UEB

Sonia Cartagena, M.Sc.  
Coordinadora Académica, UEB

Martha Rosa Paz Burgos, MSc.  
Facultad de Comunicación y Cultura, UEB

Walter Rojas Guzmán, Lic.  
Facultad Ciencias de la Salud, UEB

Ariel Loza Vega, Ph.D.  
Facultad Agropecuaria y Veterinaria, UEB

Florentino Rocha Limón, M. Sc.  
Facultad Agropecuaria y Veterinaria, UEB

### **Revisores Internacionales invitados:**

Diego Gastón Faci, Ph.D.  
Universidad de Zaragoza (UZ)- España

Grazia del Negro, Ph.D.  
European Research Institute- Italia

Mariela R. Gómez Ponce, Ph.D.  
Universidad Internacional de La Rioja (UNIR) - España

**Diagramación y Diseño**  
Unidad de Comunicación UEB  
Santa Cruz /Bolivia 2020

**Oficina Editorial**  
**Ciencia & Cultura**  
Año 7 / No7 / Febrero 2020  
Universidad Evangélica Boliviana  
Tels. 3560990-3560991

# EDITORIAL

## Bioquímica y Farmacia: 25 años de compromiso con la excelencia

*Este número de Ciencia & Cultura se dedica a la carrera de Bioquímica y Farmacia, contando con artículos científicos elaborados por profesores e investigadores de la Universidad Evangélica Boliviana. La elección de esta área no es para menos, porque se ha cumplido un cuarto de siglo, desde que se impartió la primera clase que dio origen a la carrera de Bioquímica y Farmacia, convirtiéndose en la primera universidad que impartió esta especialidad en el Departamento de Santa Cruz. Todo este tiempo ha permitido una óptima preparación de todos los alumnos que pasan por las aulas y laboratorios de esta universidad, que este año cumple ya 40 años de vida.*

*A lo largo de este ejemplar de la revista, el lector podrá ver una muestra de esa formación e investigación, con cuatro artículos redactados por docentes e investigadores de la UEB. Los temas son diversos:*

- El desarrollo de una nueva forma de dosificación para el tratamiento de la migraña, que proporcione una respuesta terapéutica continua y uniforme, reduciendo el número de administraciones.*
- El uso de antimicrobianos en aves de corral, que en Bolivia tiene una alta resistencia antimicrobiana. El estudio evaluó el efecto del enrofloxacinó de distintas marcas y origen sobre cepas de E. coli aisladas de aves proporcionadas por la Asociación de Avicultores de Santa Cruz, a través de métodos in vitro por medio de desarrollo de sensidiscos.*
- La implementación de técnicas serológicas en la enfermedad de Chagas a mujeres que asistieron a su control prenatal durante un año en el Hospital Municipal de Mairana del Departamento de Santa Cruz. Este estudio logró detectar anticuerpos contra Trypanosoma cruzi mediante inmunocromatografía.*
- La resistencia antibiótica, problema emergente a nivel mundial presente en diversas bacterias, en especial en la Escherichia coli; que afecta a las infecciones en el tracto urinario, consideradas como uno de los principales problemas de salud pública médico, social y económico porque deterioran la salud de los pacientes.*

*Todos estos artículos son el resultado de ese compromiso de la carrera de Bioquímica y Farmacia con la investigación y formación de profesionales bioquímicos farmacéuticos con principios, valores y sólidos conocimientos en ciencia y tecnología, que puedan aportar a la salud, a través del diagnóstico clínico, desarrollo e innovación de productos farmacéuticos y para-farmacéuticos. Todo este trabajo siempre de acuerdo al método científico, conservando el medio ambiente y aprovechando los recursos naturales.*

*Ahora es tiempo de reflexionar para encarar otros retos, otros horizontes que nos lleven a constituir más alianzas estratégicas con instituciones nacionales y extranjeros que nos sitúen en el mapa científico internacional, asumiendo retos y contribuyendo a dar respuesta a grandes desafíos que afectan a la sociedad. Uno de estos retos es el tratamiento y prevención del Mal de Chagas, enfermedad endémica en 21 países de América Latina y al menos seis millones de personas infectadas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Bolivia, en proporción a su población, es el país con mayor número de enfermos: son más de 600.000 personas infectadas, según datos de la Coalición Chagas, y se estima que hay media anual de más de 8.000 nuevas infecciones por picadura de la vinchuca, el insecto portador del parásito Trypanosoma cruzi.*

*Estos enfermos si no logran el tratamiento adecuado mueren en medio del silencio y olvido. Habitualmente esta enfermedad no presenta síntomas hasta la fase crítica, años después de haberse producido la picadura y cuando la enfermedad ya no es tratable de forma etiológica, atacando sus causas. Es por ello que es tan importante su diagnóstico y atención temprana. Para hacer frente a este desafío, que afecta a la población boliviana, el Programa del Gobierno Departamental de Santa Cruz junto con la Carrera de Bioquímica y Farmacia de la UEB han firmado una alianza estratégica, dentro del marco del convenio de apoyo y colaboración interinstitucional de la UEB con el Servicio Departamental de Salud. Esta alianza dará lugar a la planificación en conjunto para realizar de campañas de diagnóstico de la enfermedad de Chagas y control post tratamiento.*

*Esta sinergia establece la realización de proyectos de investigación y permitirá la participación de la Carrera de Bioquímica y Farmacia de la UEB en alianzas con universidades extranjeras, que también están preocupadas por el avance de la enfermedad del Mal de Chagas, pues ahora ya se ha convertido en un desafío global. Con la migración, esta enfermedad se ha extendido también a países donde no existe la vinchuca o insecto portador. En Europa, la OMS estima que hay alrededor de 100.000 personas infectadas, debido a que ya traían la enfermedad o bien la transmitieron las madres a sus hijos.*

*Este es uno de los desafíos que actualmente se traduce en una de las líneas prioritarias de investigación de la carrera de Bioquímica y Farmacia de la UEB. A este reto le seguirán otros, siempre buscando respuesta a los problemas tanto nacionales como globales. Y darán lugar a proyectos, con artículos que se publicarán en otros números de Ciencia & Cultura, para que la comunidad científica los conozca, al igual que toda la sociedad.*

**Rosa Castro Cavero**

Jefe de Investigación en Universidad  
Evangélica Boliviana (CINEXT)

# INDICE DE ARTÍCULOS

<i>Desarrollo de un sistema de liberación controlada de flunarizina para el tratamiento de la migraña .....</i>	<b>07</b>
<i>Comparación de la actividad antimicrobiana del Enrofloxacino 10% de diferentes industrias farmacéuticas, frente cepas bacterias de E. colisp. por medio del desarrollo de sensidiscos.....</i>	<b>10</b>
<i>Seroprevalencia de Chagas en mujeres embarazadas mediante la aplicación de técnicas serológicas implementadas en el Hospital Municipal de Mairana.....</i>	<b>13</b>
<i>Resistencia antibiótica de Escherichia coli en urocultivos de pacientes extrahospitalarios.....</i>	<b>18</b>



## Desarrollo de un sistema de liberación controlada de flunarizina para el tratamiento de la migraña

Virginia Sandoval<sup>1,2</sup>  
sandovalcv@ueb.edu.bo  
Sofía Negro<sup>1</sup> y Emilia Barcia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Docentes investigadoras del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, España.

<sup>2</sup> Docente investigadora del Departamento de Bioquímica y Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Evangélica Boliviana.

### Resumen

El objetivo de esta investigación es el desarrollo de una nueva forma de dosificación para el tratamiento de la migraña, que proporcione una respuesta terapéutica continua y uniforme durante el tiempo deseado, reduciendo el número de administraciones.

**Materiales y métodos:** Se obtuvieron microesferas cargadas de clorhidrato de flunarizina utilizando polímeros PLGA 502 y PLGA 502H, mediante una emulsión O/A, empleando la técnica de evaporación de solvente. Se realizó un experimento con un diseño central compuesto rotacional para estudiar el efecto de dos variables independientes (cantidad de principio activo, relación de porcentajes de polímeros 502 y 502H), sobre las variables dependientes (rendimiento del proceso de microencapsulación, eficacia de encapsulación, constante de velocidad de liberación de orden cero y duración de la cinética de liberación de orden 0 en días).

Los resultados de este proyecto fueron que las dos variables no influyeron significativamente sobre el rendimiento del proceso de obtención de flunarizina y la eficacia de encapsulación. En cuanto a la constante de velocidad de liberación y duración de la cinética de orden cero, sí hubo diferencias significativas.

Por este motivo, en las microesferas con mayor proporción de principio activo y una mayor proporción de polímero más hidrosoluble (PLGA 502H), se ve favorecida la liberación de flunarizina, en comparación con las microesferas que incorporan menos cantidad de fármaco y/o que tienen una menor proporción del polímero más hidrofílico.

**Palabras claves:** microesferas degradables, diseño factorial PLG 50:50, clorhidrato de flunarizina, liberación sostenida.

### Abstract

**Objectives:** Development of a new dosage form for the treatment of migraine, which provides a continuous and uniform therapeutic response during the desired time, reducing the number of administrations. **Materials and methods:** Microspheres loaded with flunarizine hydrochloride were obtained using polymers PLGA 502 and PLGA 502H, using an O / A emulsion, using the solvent evaporation technique. An experiment was carried out with a rotational composite central design to study the effect of two independent variables (quantity of active principle, percentage of polymers 502 and 502H), on the dependent variables (performance of the microencapsulation process, efficiency of encapsulation, constant of zero order release rate and duration of the release kinetics of order 0 in days) **Results:** The two variables did not significantly influence the performance of the flunarizine obtaining process, encapsulation efficiency, in terms of the rate constant of release and duration of zero-order kinetics if

there were significant differences. **Conclusion:** Those microspheres with a higher proportion of active ingredient and a higher proportion of more water-soluble polymer (PLGA 502H) are favored with the release of flunarizine, in comparison with microspheres that incorporate less amount of drug and / or have a lower proportion of the more hydrophilic polymer.

**Keywords:** Biodegradable microspheres. Factorial design PLG 50:50. flunarizine hydrochloride. Sustained release.

### Introducción

La migraña es un trastorno neurológico crónico que produce ataques episódicos caracterizados por dolor, síntomas asociados y, a menudo, discapacidad temporal. Figura entre las enfermedades neurológicas más frecuentes en los últimos años (Pistoia F. 2013; Pozo-Rosich P. 2012), afectando a un significativo porcentaje de la población. También puede considerarse en nuestros días un importante problema de salud; en primer lugar, por su alta prevalencia y; en segundo, porque provoca una carga para los pacientes, la familia y la sociedad ([www.ihs-headache.org](http://www.ihs-headache.org)). De acuerdo a la frecuencia e intensidad de las crisis migrañosas, se recomienda el empleo de fármacos para la prevención, tales como los beta-bloqueantes, calcio antagonistas de receptores 5HT<sub>1</sub> de la serotonina (Evers S. y col. 2011).

La frecuencia de las migrañas es variable, no sólo entre los pacientes sino también para un mismo paciente en diferentes épocas de su vida. En general, una persona que padece de migrañas, suele tener entre una a cuatro crisis al mes, lo que da idea de la importancia que tiene este trastorno neurológico (Bunes y Edlow 2011). Tesis.

La flunarizina es un fármaco con acción bloqueante de los canales de calcio, con cierta acción antagonista de los receptores de dopamina tipo 2. Por su efecto calcio antagonista, se utiliza con éxito en el tratamiento profiláctico de la migraña. Perteneció al grupo de las difenilpiperazinas y actúa inhibiendo preferentemente el proceso contráctil de la musculatura lisa vascular, lo que se traduce en una vasodilatación arteriolar, con una reducción de la resistencia periférica.

El clorhidrato de flunarizina es el más eficaz dentro de los grupos de los antagonistas de calcio, junto con los betabloqueantes (nadol y propanolol). Son la principal opción del tratamiento preventivo de la migraña, debido a su elevada eficacia y baja incidencia de efectos secundarios. (Pascal J. 2011; Pringshein T y col 2012). Estos fármacos se comercializan en el mercado farmacéutico como preparados orales, con bajas biodisponibilidades debido a diversas causas: efecto de primer paso hepático y absorción incompleta en el tubo digestivo (Flores J. 2008).

Por ello, como hipótesis de partida, se planteó la posibilidad de utilizar la vía de administración parenteral para el tratamiento preventivo de la migraña. Se sugirió una novedosa formulación, que consiste en microesferas biodegradables de flunarizina, enfocada a conseguir la liberación del principio activo a una velocidad constante para mantener niveles terapéuticos durante el mayor tiempo posible, tras la administración de la mínima cantidad de microesferas.



## Materiales y métodos

Clorhidrato de flunarizina (Sigma - Aldrich); ácido poli-(láctico-co-glicólico) (Resomer® RG 502). (Sigma - Aldrich); ácido poli-(láctico-co-glicólico) (Resomer® RG 502H). (Sigma - Aldrich); alcohol polivinílico PM= 72000 Da (Merck). El agua se purificó mediante el sistema de filtración Milli-Q (Millipore, EE.UU); que se usó en la preparación de tampones y soluciones. Todos los reactivos y disolventes utilizados en los experimentos fueron de naturaleza analítica de grado HPLC (Pancreac; Barcelona, España).

### Preparación de las muestras:

Las microesferas de flunarizina se elaboran mediante la técnica de evaporación del solvente a partir de una emulsión O/A. La fase interna de la emulsión está compuesta por 1ml de diclorometano en el que se disuelven 400 mg de polímero (PLGA, a distintas proporciones de resomer 502® y resomer 502H®) y distintas cantidades de flunarizina. La fase externa de la emulsión está formada por una solución de PVA al 1% en agua destilada.

### Diseño factorial de los experimentos:

Los experimentos fueron realizados siguiendo un diseño experimental compuesto rotacional, con el fin de seleccionar la formulación que presente las mejores características de liberación del principio activo. Las variables seleccionadas fueron: cantidad de clorhidrato de flunarizina utilizada en la preparación de las microesferas (mg) y; relación entre los porcentajes de polímeros (PLGA 50:50= Resomer® 502/502H (%/%)).

A cada variable se le asignaron cinco niveles de variación, que se encuentran detallados en la Tabla 1. La cantidad de clorhidrato de flunarizina varió entre 40 y 280 mg y las proporciones de los polímeros, entre 25% 502H/75%502 y 100%502H. En todos los casos, la cantidad total de los polímeros fue de 400 mg y la velocidad de agitación se mantuvo constante a 3000 rpm.

Las respuestas estudiadas a partir del diseño experimental fueron las siguientes: Rendimiento del proceso de microencapsulación (%) (Y1); Eficacia de encapsulación (%) (Y1); Constante de velocidad de liberación de orden cero (0) ( $\mu\text{g}$  de flunarizina/10 mg de microesferas/día) (Y3); Duración de la cinética de liberación de orden 0 (días) (Y4).

Todas las formulaciones fueron preparadas por duplicado. Los datos fueron evaluados utilizando el software Statgraphics Plus 4.0®.

**Tabla 1**

*Niveles codificados y reales de las variables incluidas en el diseño*

Niveles de variación	Clorhidrato de flunarizina (mg)	Relación de porcentajes de polímeros (502H/502)
-1,414	40	25% 502H / 75% 502
-1	75	37% 502H / 63% 502
0	160	63% 502H / 37% 502
1	245	89% 502H / 11% 502
1,414	280	100% 502H

### Análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM):

Permite evaluar la superficie, morfología y tamaño de las formulaciones. Para ello se utilizó un microscopio de Joel-SM-600 (Japón). Las muestras se prepararon sobre una cinta de grafito en un soporte de aluminio.

Luego se procede a recubrir con oro de aproximadamente 15nm

durante 4 minutos; se introducen al microscopio electrónico de barrido; se observan diferentes campos a distintos aumentos y se toman fotografías.

### Análisis de difracción de rayos X:

Se emplea un difractómetro de polvo Philips® XPert, usando radiación Cu Ka (1,54052) y filtro de níquel. Se utiliza la técnica de ángulo de incidencia superficial, con una configuración de intervalo de  $2\theta$ . Los difractogramas han sido registrados entre  $5^\circ$  y  $50^\circ$ , usando tamaño de paso de  $0,04^\circ$  y un tiempo de paso de 1 segundo.

### Estudios de cesión in vitro:

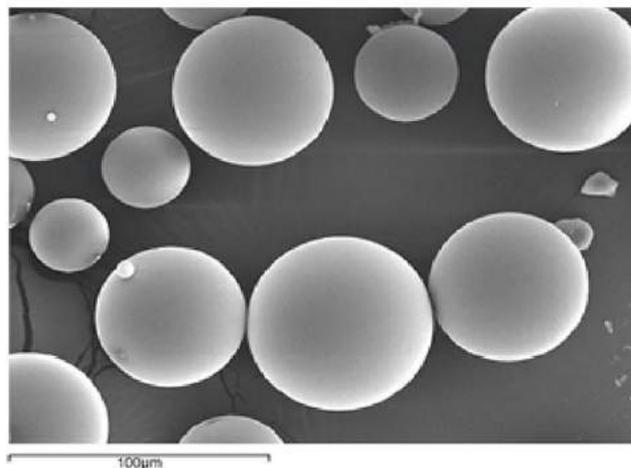
El estudio de cesión "in vitro" se lleva a cabo en condiciones "Sink". Se pesan 10 mg de flunarizina que se suspenden en 6 ml de tampón fosfato Sörensena pH 7,4; conteniendo un 1% de lauril fosfato sódico. El ensayo se efectuó a una temperatura de  $37^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ , manteniéndose con un movimiento constante de 100 agitaciones por minuto, durante el tiempo de duración del ensayo.

Las tomas de muestras se realizan a intervalos de tiempos preestablecidos, mediante la extracción de todo el volumen de tampón contenido en la muestra y reposición posterior con 6ml de tampón fosfato recién preparado. Una vez filtradas las muestras, se cuantifica por espectrofotometría de primera derivada a 268 nm. Se comprueba que, para dicho método, los resultados no difieren significativamente de los obtenidos por HPLC.

En todos los casos, los ensayos se realizan por duplicado.

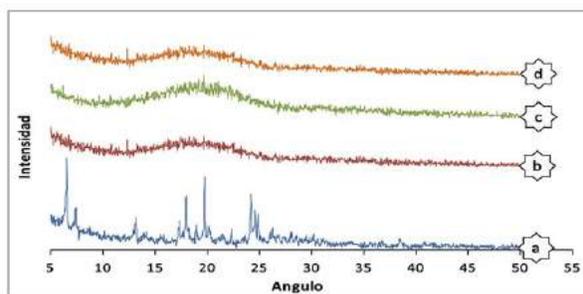
## Resultados

El análisis morfológico realizado mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) revela que las formulaciones del diseño experimental presentan una forma y superficie similar de apariencia esférica, superficie no rugosa y rígida; el tamaño de las microesferas en todos los casos es inferior a  $100 \mu\text{m}$ , lo que significa que no influye la cantidad de principio activo, ni las proporciones de polímeros.



**Figura 1.** Fotografía obtenidas al microscopio electrónico de barrido (SEM) de microesferas cargadas con clorhidrato de flunarizina

En el análisis por difracción de rayos X, se pudo observar que, en todas las formulaciones del diseño experimental, los análisis de difracción de rayos X, son muy similares a la del polímero. Esto indica que la flunarizina incorporada se encuentra al menos parcialmente disuelta en la matriz polimérica, en todas las formulaciones.



**Figura 2.** Difractogramas de rayos X obtenidos para el clorhidrato de flunarizina (a), polímero PLGA 502 (b), polímero PLGA 502H (c) y, microsferas preparadas con PLGA (75%502:25%502H) cargadas con clorhidrato de flunarizina(d).

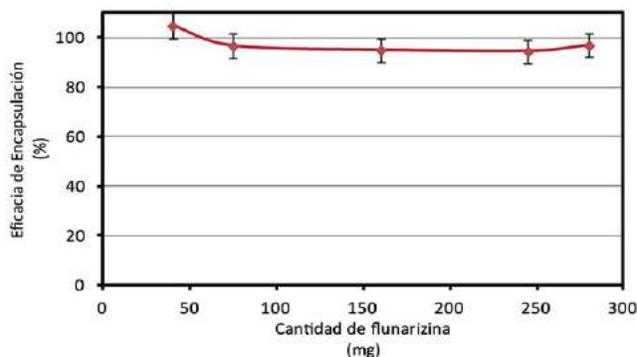
El siguiente paso consistió en evaluar los parámetros seleccionados en el diseño experimental para la optimización de la formulación (tabla 2). El rendimiento del proceso de obtención osciló entre el 75%± 2,3% y 94,1 ± 0,7%.

**Tabla 2**

Valores medios y desviaciones estándar de las respuestas evaluadas en el diseño experimental

Formulación	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>
1 (1:1)	90,5±1,1	96,9±2,9	303,1	7
2 (0:0)	88,0±1,0	95,4±2,8	203,2	11
3 (0:-1,41)	91,5±1,5	93,1±3,8	52,2	11
4 (-1,41; 0)	78,1±2,0	104,8±3,5	98,7	7
5 (-1,-1)	79,0±2,8	97,8±1,2	120,9	11
6 (0; 1,4)	92,5±0,8	98,1±1,9	177,6	9
7 (-1; 1)	75,5±2,3	95,6±1,7	153,9	9
8 (1,41; 0)	92,5±0,3	96,9±0,4	194,6	10
9 (1;-1)	94,1±0,7	92,2±1,7	178,4	14
10 (0;0)	92,0±1,9	93,7±2,7	192,7	9

Los valores de eficacia de encapsulación de las formulaciones de micropartículas de clorhidrato de flunarizina oscilaron entre 92,2% ± 1,70% y 104% ± 3,5% (tabla 3). No existen diferencias significativas en la eficacia de encapsulación de flunarizina, al incrementar el contenido de principio activo, figura 4.

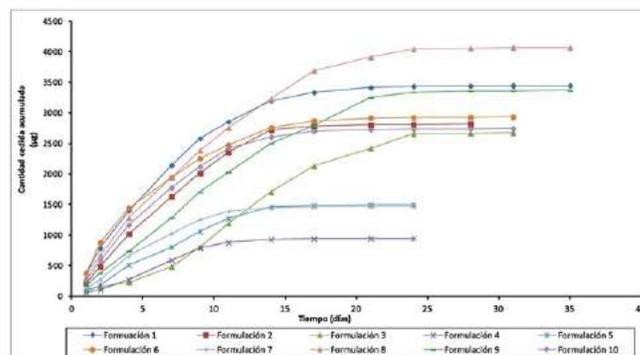


**Figura 4.** Eficacia de encapsulación del clorhidrato de flunarizina en las formulaciones obtenidas a partir del diseño experimental frente a la cantidad de clorhidrato de flunarizina.

#### Estudio de sesión in vitro:

Para todas las formulaciones ensayadas en el diseño, se observa una liberación inicial (burst) a las 24 horas. Esta osciló entre 62,28 µg/10 mg de microsferas a 380 µg/10 mg de microsferas, dependiendo de la formulación ensayada. Existe una variación significativa que estaría influenciada por la cantidad de flunarizina y la relación de polímeros (502/502H). En las microsferas con mayor proporción de

principio activo y con una mayor proporción de polímero más hidrosoluble (PLGA 502H), se favorecería la liberación de flunarizina. Con la formulación 9 se obtiene una cesión de orden cero durante 14 días; con un valor de constante de velocidad de 178µg/día/10mg de microsferas.



**Figura 5.** Perfiles medios de cesión del clorhidrato de flunarizina, expresados en cantidades, correspondientes a las formulaciones del diseño experimental.

#### Discusión

1. Se ha desarrollado un método de evaporación-extracción del solvente para la microencapsulación del clorhidrato de flunarizina, a partir de una emulsión O/A, utilizando como polímeros PLGA 502 y PLGA 502H. Las microsferas preparadas con PLGA 502 ceden menos de un 6% de principio durante la primera semana, aproximadamente; obteniéndose un 90% de cesión, al cabo de tres semanas. El empleo de PLGA 502H en la elaboración de las microsferas de flunarizina, utilizando mezclas de ambos polímeros a partir de un diseño experimental, resulta adecuado para el control de la liberación del principio activo.

2. La optimización de la formulación de microsferas de flunarizina, a partir de un diseño experimental, permitió establecer como formulación óptima aquella preparada con 244 mg de clorhidrato de flunarizina; 185 mg de PLGA 502H y; 215 mg de PLGA 502. Para esta formulación, la eficacia de encapsulación fue superior al 95%. Tuvo una velocidad de cesión del principio activo, de acuerdo a una cinética de orden cero, de 169 µg/día/10 mg de microsferas, durante las primeras dos semanas.

3. El método de evaporación del solvente, a partir de una emulsión simple de fase externa acuosa y utilizando una mezcla de PLGA 502H y PLGA 502, resulta adecuado para la microencapsulación del clorhidrato de flunarizina.

#### Referencias bibliográficas

Evers S. Afra J. Frese A. Goadsby PJ. Linde M. May A. et al. Drug treatment of migraine. En European Handbook of Neurological Management (2a ed). Publishing Ltd, Singapore 2011; pp. 159-178.

Pistoia F. Sacco S. Carolei A. Behavioral therapy for chronic migraine. Curr. Pain Headache Rep. 2013; 17(1):304.

Pozo-Rosich P. Chronic migraine: its epidemiology and impact. Rv. Neurol. 2012; 54 Suppl 2:53-11.

Pringsheim T. Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M. et al. Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can. J. Neurol. Sci. 2012; 39(2Suppl 2): S1-59.(www.ihs-headache.org).



# Comparación de la actividad antimicrobiana del enrofloxacino 10% de diferentes industrias farmacéuticas, frente cepas bacterias de *E. Colispp.* por medio del desarrollo de sensidiscos

Melby Castellón Gómez Lic. Medicina Veterinaria y Zootecnia UAGRM  
Lic. Bioquímica y Farmacia UEB  
Docente investigadora en Universidad Evangélica Boliviana • castellongm@ueb.edu.bo

Tutor: Percy Candia  
Docente en Universidad Evangélica Boliviana • percyandiarburton@hotmail.com

El uso de antimicrobianos en animales de producción se reconoce como una de las principales fuentes y causas del aumento de la resistencia bacteriana. En Bolivia, es alta la resistencia antimicrobiana en aves de corral, así como el desconocimiento de la magnitud en que los antimicrobianos administrados a estos animales generan resistencia bacteriana. Por este motivo, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del enrofloxacino de distintas marcas y origen sobre cepas de *E. coli* aisladas de aves proporcionadas por la Asociación de Avicultores de Santa Cruz, a través de métodos *in vitro* por medio de desarrollo de sensidiscos.

Se comparó la actividad antimicrobiana del Enrofloxacino al 10% a partir del método placa-disco-cultivo, mediante el desarrollo de sensidiscos con muestras de laboratorio de diferente procedencia. Se realizó la carga de los sensidiscos tal y como lo indica la National Committee for Clinical Laboratory Standards con 5 ug para Enrofloxacino de cada industria farmacéutica tanto nacionales como importadas. Se utilizó cepas de *Escherichia coli* spp proporcionado por el laboratorio de la Asociación de Avicultores de Santa Cruz (ADA) y *Escherichia coli* ATCC25922 (CENETROP) como modelos experimentales. El laboratorio A tuvo un halo de inhibición de 21,4 mm, siendo el único que cumple con lo establecido por norma que es  $\geq 21$  mm. El resto de las muestras estuvieron por debajo de los 21 mm y se observó que todas las muestras de Enrofloxacino al 10% tienen halos de inhibición  $> 21$  mm contra la cepa de *E. coli* ATCC25922.

Palabras clave: enrofloxacino, *E. coli*, sensidiscos, actividad antimicrobiana

## Introducción

El uso de antimicrobianos en animales de producción se reconoce como una de las principales fuentes y causas del aumento de la resistencia bacteriana (Acar, 2006). Según la Federal Agency for the Safety of the Food Chain (FASFC), en los sistemas de producción intensiva es frecuente la administración antimicrobiana a través del agua o del alimento a un gran número de animales en condiciones de alta densidad. (FASFC, 2013), así proveen ambientes apropiados para la emergencia, amplificación y diseminación de bacterias resistentes.

Existen diferentes factores predisponentes que provocan la resistencia microbiana, entre los que se encuentran el manejo inadecuado de antibióticos en el tratamiento terapéutico de animales en especial los de producción, la utilización de antibióticos como promotores de crecimiento en animales para consumo humano y el empleo de los mismos tipos de antibióticos en el tratamiento de seres humanos y animales. Esta inadecuada utilización de los antibióticos genera una presión sobre la población bacteriana que promueve diferentes procesos de selección y resistencia antimicrobiana.

La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), indica que, para determinar el estado de la resistencia bacteriana a distinta escala, los

programas de vigilancia deben evaluar los perfiles de sensibilidad *in vitro* de bacterias aisladas de animales productores de alimento y productos alimenticios de origen animal frente a diferentes antimicrobianos. (OIE, 2012). Para ello, existen distintas pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, como los métodos cuantitativos de dilución para determinar la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de un antimicrobiano y métodos cualitativos como el Kirby-Bauer que determinan si las bacterias son sensibles, resistentes o de sensibilidad intermedia, frente a distintos antimicrobianos (Moreno, 2011) el cual fue utilizado para el desarrollo de este trabajo.

En Bolivia no existen programas de vigilancia para evaluar los perfiles de sensibilidad de bacterias frente a antibacterianos en el área veterinaria y solo se han realizado investigaciones aisladas en distintas especies de animales, observándose en todas ellas niveles de resistencia a ciertos antimicrobianos.

Debido a la alta resistencia antimicrobiana en aves de corral, así como el desconocimiento de la magnitud en que los antimicrobianos administrados a estos animales generan resistencia bacteriana, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del enrofloxacino de distintas marcas y origen sobre cepas de *E. coli* aisladas de aves proporcionadas por la Asociación de Avicultores de Santa Cruz, a través de métodos *in vitro* por medio de desarrollo de sensidiscos.

Para la industria agropecuaria nacional resulta de vital importancia este tipo de estudios ya que por medio de éstos es posible determinar si un producto está cumpliendo con el fin para el cual ha sido desarrollado, garantizar al productor y población que es de calidad y sobre todo de confiabilidad terapéutica.

## Materiales y Método

### Recolección de datos

El estudio se llevó a cabo en dos fases: la primera, comprendió la realización de una encuesta a 30 farmacias veterinarias que proveen de antimicrobianos a productores y profesionales vinculados al área de pollos de engorde donde se identificó a la enrofloxacino como el antibiótico de elección en el 76,7% de los entrevistados, este resultado sirvió de base en la selección del antibiótico a investigar. Una segunda fase consistió en la recolección de las muestras, procesamiento y análisis.

### Método

El estudio planteó un plan de muestreo no probabilístico y por conveniencia, para lo cual la cantidad de farmacias veterinarias que comercializan el fármaco Enrofloxacino 10% fueron incluidas directamente en esta investigación. Se tomaron cinco muestras de Enrofloxacino 10% correspondientes a distintas industrias farmacéuticas, a los que se identificó como: laboratorio A, B, C, D, E. Se preparó diluciones de las mismas tal y como lo indica la norma.



Se emplearon discos de papel filtro Whatman N° 1 de 6 mm de diámetro de acuerdo a especificaciones de la FDA. Los discos se esterilizaron 20 minutos a 1 ¼ atmósfera y luego se secaron en cámara caliente (estufa). Una vez secos, se colocaron en orden sobre el dispositivo de llenado (una reja de alambre mosquitero estéril especialmente diseñada para este fin). Los discos se impregnaron en la solución preparada y fueron acomodados sobre el dispositivo de secado; se dejaron secar en la cámara de flujo laminar durante aproximadamente 25 minutos. Los discos se conservaron en frascos sellados con parafilm y en refrigeración a una temperatura de 4 a 5 ° C hasta el momento de usar.

La inoculación se hizo mediante una modificación al método de Kirby-Bauer. Se sembraron las cepas en medios de aislamiento primario que en este caso fue agar Mac Conkey (preparados de acuerdo a las especificaciones del fabricante), posteriormente se tomó el inóculo de cada una de las cepas y se colocaron en tubos con rosca que contenían 1 ml de solución salina 0,9% estéril.

Cuando se alcanzó una turbidez equivalente al estándar N° 0.5 del Nefelómetro de McFarland se sumergió un hisopo (estéril y seco) en la suspensión bacteriana (antes de retirarlo se eliminó el exceso del líquido haciendo rotar el hisopo contra la pared interna del tubo). Con este, se inoculó en las placas de agar Muller-Hinton, estríandola al menos en tres direcciones, dando vuelta la placa en ángulos de aproximadamente 60° luego de cada estría, procurando cubrir la superficie total del agar. Pasados 30 minutos de la siembra, se colocaron los discos impregnados y secos; se incubaron en estufa a 37°C por 24 horas. Posteriormente se observó si existe actividad antimicrobiana y se midieron las zonas de inhibición.

## Resultados

Los datos obtenidos (gráfico N°1) demuestran los halos de inhibición producidos por el Enrofloxacin de los laboratorios A, B, C, D, E y Estándar (T) frente a diferentes cepas de *E. coli* spp. (ADA) y *E. coli*

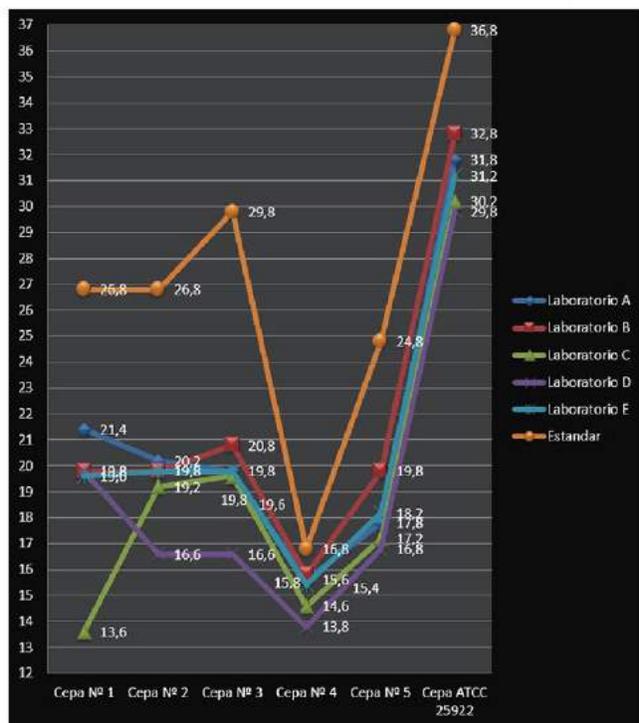


Gráfico N°1

ATCC25922 (CENETROP). Se observa que el Enrofloxacin tiene una actividad antimicrobiana más marcada frente a la *E. coli* ATCC25922 y poca actividad antimicrobiana frente a Cepas *E. coli* spp.

De las 5 muestras estudiadas, la única que mostró actividad antimicrobiana frente a Cepas de *E. coli* spp (ADA) con un halo de 21,4 mm fue la muestra A, demostrando que las bacterias son sensibles adicho fármaco. Según la norma del CLSI, esta debe ser de  $\geq 21$  mm de halo. El resto de las muestras están por debajo de lo establecido por norma.

Se debe resaltar que el enrofloxacin 10% de los diferentes laboratorios tienen una alta efectividad sobre las cepas de *E. coli* ATCC25922, tal y como lo demuestra el gráfico N°1

## Discusión

En datos obtenidos en el presente estudio el fármaco más usado para el tratamiento de infecciones en aves en Santa Cruz de la Sierra es el Enrofloxacin y según la Oficina de Transferencia de Tecnología adscrita a la Universidad Nacional Autónoma de México el Enrofloxacin afirma que el antimicrobiano más potente y uno de los más utilizados en medicina veterinaria, tanto para animales de compañía como para animales productores de alimentos es el Enrofloxacin.

Según Sumano y Gutiérrez del Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México D.F. hace más de dos décadas se introdujo a México y a gran parte de Latinoamérica el Enrofloxacin, un derivado fluorínico, considerado el antibacteriano más potente descubierto a la fecha en medicina veterinaria.

Su uso, inicialmente a dosis de 5 mg/kg/día de una presentación al 5% y más recientemente a dosis de 10 mg/kg/día de una presentación al 10%, sugiere el inicio de la aparición de resistencias bacterianas y de reducción de su eficacia clínica. Sin embargo, la proliferación de presenta

ciones similares de dudosa calidad, así como el uso clínico descuidado, en campo, de este antibacteriano puede contribuir, aún más que las resistencias bacterianas, a la disminución de la eficacia percibida (no demostrada) por el clínico. (Sumano y Gutiérrez, 2010).

Se ha estimado que la frecuencia de generación espontánea de resistencias bacterianas al Enrofloxacin es extraordinariamente baja; cuando más 1 bacteria por cada  $1 \times 10^{12}$  bacterias expuestas a una concentración subterapéutica genera una resistencia que no estará mediada por plásmidos. Empero, dados los factores mencionados, y considerando que es el fármaco más vendido en México, para tratamiento de enfermedades en aves vía el agua de bebida, la situación puede variar. Sin embargo, sobre esto no hay datos publicados disponibles en México. Sin embargo el presente trabajo muestra la alta resistencia de la *E. coli* spp. a este fármaco.

La necesidad de producir carne de pollo y huevo, han incrementado enormemente la demanda de Enrofloxacin. Empero, el vencimiento de la patente internacional y la caída de los costos del principio activo en el mercado abierto, han generado el surgimiento de aproximadamente 20 marcas de Enrofloxacin en el país, y la gran mayoría de ellas a costos muy accesibles con respecto a la marca original. La resultante es el uso desmedido de este recurso. De continuar su uso inadecuado y desordenado –en otras palabras, su abuso–, la reducción de la vida útil de este agente no estará muy distante, pues en cualquier momento se generarán problemas en salud pública. Como se observa en los resultados, este fármaco prácticamente ya no ejerce efectividad antibacteriana contra la *E. coli* lo cual debe dar una alerta para el uso racional de los antimicrobianos en la produc-



## ción avícola

En el comentario editorial de *Journal Infectious Diseases* de julio 2006 (Collignon and Angulo; 2006), se destacan los trabajos de Johnson et al 2006 y de Lautenbach et al 2006, quienes sugieren que el uso de antimicrobianos en animales de alimento, pueden ser responsables de una importante contribución al actual aumento de la resistencia observada para cepas *E. coli* en el mundo. Esta situación puede empeorar si genes que codifican para la resistencia a fluorocinolonas llegan a ser comunes sobre elementos genéticos transferibles, tales como plásmidos.

## Conclusiones

Se ha podido identificar que el antimicrobiano más utilizado para el tratamiento de las enfermedades bacterianas en aves es el Enrofloxacin (76,70%), el cual es comercializado en las distintas farmacias veterinarias de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra. Se pudo establecer que el origen del mismo es en el siguiente orden: argentino (50%), seguido por la de origen boliviano (23,3%), uruguayo (10%), peruano (10%) y brasilero (6,7%).

Se realizó ensayos para determinar la actividad antimicrobiana del Enrofloxacin 10% de 5 laboratorios diferentes, (identificados como laboratorio 1, Laboratorio 2, Laboratorio 3, Laboratorio 4 y Laboratorio 5) frente a cepas de *E. coli* spp. proporcionadas por el Laboratorio de la Asociación de Avicultores de Santa Cruz (ADA).

Se procedió a medir los halos de inhibición, de los cuales solo se observó que el Laboratorio A tuvo un halo de inhibición de 21,4 mm frente a la Cepa N° 1 de *E. coli* spp. Demostrando una medida aceptable según la Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI); en tanto que el resto de las muestras no llegó al diámetro del halo requerido para establecer que la bacteria era sensible a dichos fármacos.

Se logró demostrar la resistencia de las diferentes cepas bacterianas de la *E. coli* spp. (ADA) ante los distintos Laboratorios en estudio, mostrando halos de inhibición por debajo de lo que indica la Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) que es de  $\geq 21$  mm. Se pudo comprobar la efectividad de este antimicrobiano frente a la Cepa *E. coli* ATCC25922 (CENETROP) mostrando los siguientes halos de inhibición: Laboratorio A: 31,8 mm; Laboratorio B: 32,8 mm; Laboratorio C: 30,2mm; Laboratorio D: 29,8 mm; Laboratorio E: 31,2 mm y Estándar: 36,6 mm todos por encima de lo indicado por la Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) que es de  $\geq 21$  mm.

## Bibliografía

1. **OMS.** Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos (RAM). [online] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/index.html> [consulta 08/05/2017].
2. **Acar J.,** Moulin G. Antimicrobial resistance at farm level. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz. Cell* 128 (6): 1037-1050. 2006
3. **FASFC,** Federal Agency for the Safety of the Food Chain. Advice 19-2013 of the Scientific Committee of the FASFC on responsible use of antibacterial substances via group treatment of livestock and the effect on the selection of resistance. [online] [http://www.afsca.be/scientificcommittee/advice/\\_documents/Advice19-2013.pdf](http://www.afsca.be/scientificcommittee/advice/_documents/Advice19-2013.pdf) [consulta 21/09/2016]
4. **Houriet J.** Guía práctica de enfermedades más comunes en aves de corral (ponedoras y pollos). INTA EEA Cerro Azul, Misiones, Argentina. *Miscelánea* 58: 5-11. 2007

5. **AVMA,** American Veterinary Medical Association. American Association of Avian Pathologists Guidelines to Judicious Therapeutic Use of Antimicrobials in Poultry [en línea] <https://www.avma.org/KB/Policies/Pages/AAAP-Guidelines-to-Judicious-Therapeutic-Use-of-Antimicrobials-in-Poultry.aspx> [consulta 08/03/2016]

6. **OIE.** Organización Mundial de Sanidad. Capítulo 6.7: Armonización de los programas nacionales de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los agentes antimicrobianos En: Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE. Vigésima primera edición. Paris, Francia. P: 291-297. 2012.

7. **Moreno M.** Red de Vigilancia de Resistencias a Antimicrobianos. *Rev. Profesión Veterinaria* 71:38-44.

8. **OIE.** Organización Mundial de Sanidad animal. Resistencia a los Antimicrobianos. Hoja Informativa 2015. [en línea] [consulta 007/08/2016] [http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Media\\_Center/docs/pdf/Fact\\_sheets/ANTIBIO\\_ES.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Media_Center/docs/pdf/Fact_sheets/ANTIBIO_ES.pdf)

9. **Flores J.,** Farmacología Humana. España: ElsevierMasson; 2009.

10. **Lorenzo P.,** Moreno A., Lizasoain J., Leza J.C., Moro M.A., Portales A. Velásquez farmacología básica y clínica. 18ªed. España: Editorial Médica Panamericana; 2009.

11. **Mosquera J.M.,** Galdos P. Farmacología clínica para enfermeras. 4ª ed. España: Mac Graw Hill-Interamericana; 2010

12. **Copa A.N.,** Robles G.A. Verificación de potencia por valoración microbiológica de penicilina G Benzatinica y de Gentamicina Sulfato expedidas en farmacias de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra. Bolivia: UEB; 2001.

13. **Morón F.J.** Farmacología clínica. Cuba: Editorial ciencias medicas; 2005.

14. **Aristil P.M.** Manual de farmacología básica y clínica. 5ª ed. México: Mac Graw Hill-Interamericana S.A.; 2010.

15. **Hassouan M.K.** Desarrollo de nueva metodología analítica para la determinación de quinolonas en alimentos de origen animal [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, departamento de Química Analítica; 2006

16. **Otero J.L.,** Mestorino N., Errecalde J.O. Enrofloxacin una fluorocinolona de uso exclusivo en veterinaria parte I: Química, mecanismo de acción, actividad antimicrobiana y resistencia bacteriana. Parte II Farmacocinética y toxicidad. *Revista Analecta Veterinaria*; 2001

17. **Titos J.C.** Estudio de formulaciones convencionales y nuevas formulaciones de liberación retardada de enrofloxacin en la cabra. [Tesis doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia, Facultad de Veterinaria, Departamento de Farmacología; 2010.

# Seroprevalencia de Chagas en mujeres embarazadas mediante la aplicación de técnicas serológicas implementadas en el Hospital Municipal de Mairana

Autor: Limberg Vaca Dorado Lic. En Bioquímica UAGRM  
Msc Bioquímica mención Inmunología UAMS  
Docente de Bioquímica Universidad Evangélica Boliviana  
vacadlc@ueb.edu.bo

## Resumen

La implementación de técnicas serológicas en la enfermedad de Chagas a mujeres que asistieron a su control prenatal entre enero de 2007 a diciembre de 2008 en el Hospital Municipal de Mairana del Departamento de Santa Cruz, Bolivia.

El estudio serológico comprendió el tamizaje de todas las mujeres embarazadas que asistieron a su control prenatal, para detectar anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* mediante inmunocromatografía. Se hizo una segunda prueba serológica de HAI confirmatoria a todos los casos seropositivos. La prevalencia de enfermedad de Chagas en las 311 mujeres embarazadas estudiadas fue de 35% seropositivas y 65% seronegativas. El municipio de Mairana está considerado como zona endémica de la enfermedad de Chagas; con una prevalencia de 35%. En comparación con estudios realizados en otras zonas endémicas de Bolivia, este porcentaje es bajo. Entre los factores que podrían determinar estas diferencias se encuentra la edad; el estudio consideró a mujeres embarazadas comprendidas entre los 13 y los 43 años de edad.

Palabras clave: serología, enfermedad de Mal de chagas, Mairana, control prenatal, salud pública

## Introducción

En América Latina, la enfermedad de Chagas es el problema de salud pública más importante (MSPS, 2002). La identificación de esta enfermedad como una prioridad sanitaria de Bolivia, ha permitido incorporarla al Plan Estratégico de Salud (PES) del Ministerio de Salud y Deportes. Esta prioridad forma parte del Escudo Epidemiológico, junto a la malaria, tuberculosis, fiebre amarilla y dengue, entre otras enfermedades (MSPS, 2002).

El Programa Nacional de Control de la Enfermedad de Chagas en Bolivia se ha conformado a partir de la iniciativa del Cono Sur (1991). Inició su intervención a partir de 1997, con un progreso a nivel nacional (MSPS, 2003) en base a un financiamiento del Banco Interamericano de Desarrollo (BID) que contempla cinco componentes:

### 1.- Control vectorial:

- Línea base de comunidades y municipios no intervenidos.
- Monitoreo entomológico en comunidades y municipios intervenidos.
- Rociado de las viviendas con Deltametrina en 168 municipios endémicos, con dos ciclos cada 6 meses.
- Implementación de un sistema de vigilancia con puestos de información de vinchuca (PIV).

2.- Control de la transmisión transfusional. Tiene una cobertura no conocida y una seroprevalencia en bancos de sangre de 20,9% (Breniere et al., 1983).

3.- Diagnóstico y tratamiento de casos de menores de 5 años. Se identificaron 66 municipios con infección domiciliar en los que se instalará la red de laboratorios para obtención y procesamiento de

muestras.

4.- Educación a la comunidad mediante las normas IEC (Información, Educación, Comunicación), con 672.456 familias informadas y motivadas para realizar tareas de prevención y control.

5.- Monitoreo, evaluación e investigación. En Bolivia, la forma de transmisión transplacentaria (desde la madre infectada al feto), tiene elevada relevancia. Es una fuente continua de transmisión que no puede ser prevenida, dado que no debe medicarse a las gestantes. La transmisión vectorial y transfusional está siendo crecientemente controlada; por otro lado, el tratamiento precoz del niño infectado aumenta la probabilidad de curación parasitológica y serológica, evitando posteriores secuelas (MSPS, 2002).

Se reporta un aumento de la replicación de *T. cruzi* durante la gestación; la infección del feto puede ocurrir en cualquier momento del embarazo. Además, en cualquier estadio de la enfermedad se puede producir el pasaje transplacentario, siendo la madre asintomática en la mayoría de los casos (MSD, 2000).



### Hospital de Mairana

Antes del 2007, el Hospital de Mairana no contaba con las pruebas de laboratorio que permitieran realizar un diagnóstico prematuro de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas que asisten a su control en el hospital. La norma boliviana de salud NB-MSD-02-2000 (Mora et al., 1998), es parte de los esfuerzos por mejorar la calidad de vida de los habitantes de esta población.

Por todas esas razones, este trabajo tuvo los objetivos siguientes:

Implementar técnicas serológicas para el diagnóstico de la enferme-



dad de Chagas con vistas a determinar la prevalencia de esta enfermedad en mujeres embarazadas que asistieron al Hospital de Mairana en el período 2007-2008.

Evaluar la presencia de anticuerpos anti-Chagas en mujeres embarazadas que asistieron a su consulta prenatal, mediante una prueba inmunocromatográfica cualitativa para Chagas.

Confirmar la positividad de la prueba inmunocromatográfica para Chagas, mediante un ensayo de aglutinación indirecta confirmatoria.

### Método y muestra

El estudio se realizó en la población de Mairana, provincia Florida del Departamento de Santa Cruz, ubicada a 136 Km al oeste de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra. La población cuenta con aproximadamente 10382 habitantes (INE, 2000). La realización de la toma y procesamiento de las muestras se efectuó entre enero 2007 y diciembre del 2008.

### Población

La población de estudio estuvo compuesta por todas las mujeres embarazadas que acudieron a su control prenatal en el Hospital de Mairana. Para este trabajo, se utilizaron 311 muestras de suero de mujeres embarazadas, desde los 13 hasta los 43 años de edad.



Toma de muestra

La toma de muestra se realizó mediante punción venosa. Se extrajo a cada paciente 10 ml de sangre, colocando ese contenido en dos tubos, uno sin anticoagulante y el otro con anticoagulante. Tanto la toma de muestra como el procesamiento se realizaron en el laboratorio del Hospital de Mairana, cumpliendo las normas de bioseguridad establecidas para tal efecto.

### Obtención de suero

El suero se obtuvo incubando la sangre durante 10 minutos a 37 °C y, después, durante 4 horas a 10 °C. Se separó el coágulo con un palillo y se centrifugó a unas 2 000 rpm durante 10 minutos en una centrifuga. El suero se aspiró con pipeta automática y se utilizó de forma inmediata o se guardó a -20 °C, para su uso posterior. Todos los

sueros se conservaron, una vez ensayados, bien rotulados y bajo condiciones similares a las descritas. En cada una de estas etapas se cumplieron las normas de bioseguridad establecidas para este tipo de operación.

### Métodos de diagnóstico utilizados

Las muestras fueron procesadas mediante dos técnicas serológicas: una prueba inmunocromatográfica rápida para la detección de anticuerpos anti-Chagas y un ensayo de aglutinación indirecta semicuantitativa.

### Resultados

La enfermedad de Chagas es una parasitosis de amplia distribución geográfica en América Latina. Es endémica en ciertas áreas rurales de los países en donde existe la enfermedad. Constituye un problema de salud pública, principalmente en Brasil, Venezuela, Chile, Argentina, Uruguay, Bolivia, Perú y algunos países de Centro América (Botero y Restrepo, 1999).

La tradicional zona geográfica denominada "endémica de la enfermedad de Chagas en Bolivia", se basa en la dispersión de los triatomos y está comprendida entre 300 a 3000 m.s.n.m. La extensión territorial de esta endemia alcanza casi toda la superficie de los departamentos de Cochabamba, Chuquisaca, Santa Cruz y Tarija y, parcialmente, los departamentos de La Paz y Potosí. Se estima que son aproximadamente 3500000 personas que están en riesgo de contraer la enfermedad; de ellas, 1800000 están infectadas (MSPS, 2003).

La situación epidemiológica de la transmisión del *Trypanosoma cruzi* depende directamente de dos indicadores epidemiológicos básicos: la tasa de seroprevalencia de la infección chagásica en mujeres gestantes y la incidencia de la transmisión vertical (MSPS, 2002).

En Bolivia, la prevalencia oscila entre el 17% y el 81%; esta amplia dispersión de valores puede observarse dentro de una misma región geográfica, dependiendo de qué zona provienen las mujeres estudiadas: (1) ciudad, (2) zona peri urbana, (3) provincia y (4) grupos especiales (migrantes, trabajadores itinerantes). A los estudios de la ciudad (primer grupo) corresponden principalmente los menores valores de prevalencia. Lo contrario sucede con el grupo 4, de los migrantes y trabajadores itinerantes; a ellos corresponde la mayor prevalencia (Romeo, 1999). Estos estudios se realizaron hace más de 30 años. En los últimos años, la seroprevalencia de las mujeres embarazadas ha disminuido (MSPS, 2003), pero continúa siendo la más alta de Sur América (Schneider y col, 2004), justificando el establecimiento de un programa para identificar serológicamente a la embarazada y estudiar a todos los hijos.

Este trabajo se enmarca en la implementación de técnicas de diagnóstico serológico indirecto de Chagas por inmunocromatografía rápida y hemoaglutinación indirecta. Para ello se estudiaron 311 mujeres gestantes.

En el primer examen por inmunocromatografía hubo 103 casos positivos, 208 negativos y 6 indeterminados o dudosos.

La segunda prueba diagnóstica contempló la inhibición de la hemaglutinación. Cuando resultó positiva, se confirmó la presencia de anticuerpos anti Chagas y el diagnóstico quedó establecido. Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para diagnosticar una infección chagásica crónica, señalan que son necesarias dos pruebas serológicas que deben dar un resultado

concordante.

En esta investigación se evaluaron por HAI, tanto los casos positivos como los negativos y dudosos, determinados por la inmunocromatografía. Esto permitió confirmar los 103 casos positivos de presencia de anticuerpos anti Chagas y esclarecer los 6 casos indeterminados, arrojando un total de 109 resultados positivos (35 %) y reiterándose los casos negativos (65 %).

En la Tabla 1 se presenta la prevalencia serológica de Chagas en las mujeres gestantes estudiadas, distribuidas en grupos etáreos de 10-20 años, 21-30, 31-40 y mayores de 40 años. La positividad aumenta con la edad, según puede observarse en Tabla 1.

**Tabla 1**

Prevalencia serológica (hai) según el grupo etáreo de las mujeres embarazadas. Enero 2007 a diciembre 2008

Grupos etáreos (en años)	Total mujeres	HAI	
		# positivos	%
10 a 20	110	31	28
21 a 30	137	53	39
31 a 40	59	21	36
≥41	5	4	80
Total	311	109	35

En la Figura 1

Resultados de las pruebas serológicas para Chagas en 311 mujeres embarazadas que asistieron a su control prenatal en el Hospital de Mairana. Enero 2007 a diciembre 2008



### Discusión

La positividad serológica se basa en dos exámenes: inmunocromatografía y hemaglutinación indirecta. Esta última es una técnica de sensibilidad y especificidad elevada (Camargo, 1975). La sensibilidad se refiere a la capacidad que tiene un ensayo para identificar todos los casos positivos; la especificidad se refiere a su potencialidad para discriminar entre una reacción frente al analito de interés y una reactividad cruzada. Por lo general, ambas propiedades están interrelacionadas, ya que una mayor sensibilidad se logra a expensas de la especificidad y viceversa (Pico y col, 1998). La eficacia de una técnica serológica va a estar determinada por ambas propiedades. La hemaglutinación indirecta puede ser utilizada como prueba confirmatoria, porque cumple con la condición de tener sensibilidad y especificidad altas (Camargo, 1975).

La prevalencia de la infección chagásica en áreas endémicas boliviana

es del 40.3% (Valencia, 1990). Otros estudios realizados en Bolivia revelan que las tasas de seroprevalencia de *T. cruzi* en humanos se encuentran entre 40 y 80% en áreas endémicas, 21% en menores de 1 año, 34% en niños de 1 a 4 años, 49% en niños de 5 a 9 años y 87% en individuos menores de 45 años (SNS, 1994).

La Secretaría Nacional de Salud, en 1997, informó que la seroprevalencia de la infección chagásica en bancos de sangre era muy elevada: Santa Cruz (51%), Tarija (41%), Sucre (39%), Cochabamba (28%), Potosí (24%), Oruro (6%), La Paz (5%).

Otro estudio realizado en una zona endémica de la localidad de Muyupampa, provincia Luis Calvo del departamento de Chuquisaca, informó que la prevalencia serológica de la enfermedad de Chagas era de 72.3% (Gutiérrez, 1999).

En Bolivia, los indicadores epidemiológicos son los más elevados en América Latina: la tasa de seroprevalencia en mujeres embarazadas oscila entre 17% y 81%. Estas cifras dependen de diferentes factores y son dinámicos en el tiempo, con tendencia a disminuir al mejorar las condiciones de vida de las personas y por las medidas preventivas implementadas (MSD, 2000)

El municipio de Mairana está considerado zona endémica de la enfermedad de Chagas, con una prevalencia de 35%. En comparación con estudios realizados en otras zonas endémicas de Bolivia, es relativamente baja. Entre los factores que podrían determinar estas diferencias se encuentra la edad, ya que en este trabajo se estudiaron casos de mujeres embarazadas comprendidas entre los 13 a 43 años.

Otro factor que puede incidir es que la población de Mairana está bajo control vectorial. Se ha puesto en marcha un plan de lucha contra el vector. Las mejoras en los controles de los hemoderivados impulsados por la Iniciativa del Cono Sur (OMS)-, hanhecho posible la disminución de la incidencia de casos nuevos en áreas rurales y los producidos por transfusiones (OPS, 1999).

Los reportes actuales en Bolivia muestran que la tasa de transmisión congénita (TTC) en madres seropositivas, es en promedio de 5% a 6%.

La incidencia de casos congénitos (ICC) en toda la población de neonatos, depende de la proporción de madres seropositivas en toda la población.

Con base en la cifra promedio de 6% de TTC encontrada en Bolivia -tomando en cuenta que existen aproximadamente 156 recién nacidos por año de mujeres embarazadas, con una sero prevalencia en embarazadas de 35 %-, se estima que existirían aproximadamente 3 (tres) recién nacidos infectados en esta zona endémica de Mairana. La ICC es de 2.0%; la ICC a nivel nacional es de 2,1%. Diferentes autores han emitido sus estimaciones sobre recién nacidos infectados: Zuna (40) estima en 4.988; Schmuñis (Schmuñis, 2000) estima que son 1.662 y Brutus (Brutus et al., 2004) estima que son 4.140.

Con base en la cifra promedio de 6% de TTC encontrada en Bolivia -tomando en cuenta que existen aproximadamente 254.500 recién nacidos por año de mujeres embarazadas, con una sero prevalencia en embarazadas entre 10 a 15 %-, se estima que existirían aproximadamente entre 1520 a 2290 recién nacidos infectados en la zona endémica. Comparativamente, la ICC a nivel nacional sería de 2,1%. Diferentes autores han emitido sus estimaciones sobre recién nacidos infectados: Zuna (40) estima en 4.988; Schmunis (Schmuñis, 2000) calcula que son 1.662 y Brutus (Brutus et al., 2004) sostiene que son 4.140.



*Médicos y equipo de trabajo, junto a escolares.*

### Conclusión

Se pudo implementar técnicas serológicas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas con vistas a determinar la prevalencia de esta enfermedad en mujeres embarazadas que asistieron al Hospital de Mairana en el período 2007-2008.

Se evaluó la presencia de anticuerpos anti-Chagas en mujeres embarazadas que asistieron a su consulta prenatal, mediante una prueba inmunocromatográfica cualitativa para Chagas.

Se confirma la positividad de la prueba inmunocromatográfica para Chagas, mediante un ensayo de aglutinación indirecta confirmatoria.

### Bibliografía

Azogue, E., Darras, CH. (1981) Transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en Santa Cruz- Bolivia – I – Epidemiología (1), Boletín Informativo CENETROP11, 23-29.

Azogue, E., Urioste, G. (1985) Transmisión congénita de la enfermedad de Chagas: III Aspectos clínicos y anatómicos del recién nacido. Boletín. Santa Cruz-Bolivia,

Azogue, E., La Fuente, Darras, CH. (1985) Congenital Chagas disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings, Transactions of the Royal Society of

Azogue, E., Darras, C. (1991) Estudio prospectivo de la enfermedad de Chagas en recién nacidos con infección placentaria por Trypanosomacruzi (Santa Cruz Bolivia), Rev. Soc. Brasileira de Med. Tropical24(2): 105-109.

Azogue, E., Darras, CH. (1995) Chagas Congénito en Bolivia: estudio comparativo de la eficacia y el costo de los métodos de diagnóstico, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical28(1): 39-43.

Azogue, E. (1999) Tratamiento de la enfermedad de Chagas congénito con Nifurtimox y Benznidazol. Una experiencia en Santa Cruz Bolivia, Rev. Inst. Med. Sucre LXIV115: 39-43.

Bittencourt, A., Barbosa, H. (1972) Incidencia da transmissão congeni-

ta da doença do Chagas em abortos, Revista de Instituto Medico Tropical de Sao Paulo14(3): 257-259.

Bittencourt, A., Barbosa, H. (1972) Importancia do estudo do feto macerado para o diagnostico da forma congenita da doença de Chagas, Revista de Instituto Medico Tropical de Sao Paulo14(6): 260-263.

Bittencourt, A., Barbosa, H., Santos, I., Ramos, M. (1974) Incidencia de transmissão congenita da doença de Chagas em partos a termo, Revista de Instituto Medico Tropical de Sao Paulo16(4): 197-199.

Bittencourt, A. (1985) Doença de Chagas congénita como un problema de saúde pública, Ann. Soc. Belge. Med. Trop65(1): 103-106.

Brenière, S., Bailly, M., Carrasco, R., Carlier, I. (1983) Transmission transplacentaire des anticorps anti-Trypanosomacruzi, Cah. ORSTOM, ser. Ent. Méd. Et Parasitol, 21(3): 139-140.

Brutus, L., Schneider, D., Postigo, J., Santalla, J., Mollinedo, S. 2004 Evaluación de las prevalencias y de las consecuencias de la enfermedad de Chagas y del paludismo en mujeres embarazadas en el hospital de Bermejo. Tarija, Informe Técnico, 22.

Brutus, L., Schneider, D., Postigo, J., Salas, N., Santalla, J., Mollinedo, S. 2004 Evaluación de la prevalencia de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas y de la enfermedad de Chagas congénita en el hospital de Yacuiba. Tarija, Informe Técnico, 25.

Camargo M., 1975. Serología Diagnosis of Chagas disease, OPS, publicación científica N° 318: 206 – 211.

Carlier, Y., Torrico, F. 2003 Congenital infection with Trypanosomacruzi: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 36(6), 767-771.

Chagas, C. 1913 Les formes nerveuses d'une nouvelle Trypanosomiase, Nouv. Iconogr. Salpet, 26(1).

Chagas, C. 1949 Nova entidade morbida do homem. Resumo geral dos estudos setiológicos e clínicos, Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 3(17).

Chapuis, Y., Amurrio, L., Jiménez, J., Montecinos, J. Enfermedad de Chagas aguda en la infancia, en La Enfermedad de Chagas de Alfredo



Romero Dávalos, 333-375.

David Botero, Marco Restrepo. Parasitosis Humana. 3° Ed. Corporación para investigaciones biológicas. Medellín, Colombia. 1998.

Freilij, H., Muller, L., Gonzales, S. 1983 Direct Micromethod for Diagnosis of Acute and Congenital Chagas' Disease, *Journal of Clinical Microbiology*, 18 (2), 327- 330.

Freilij, H., Altcheh, J., Storino, R. 1994 Chagas congénito, In Storino, R., Freilij, H. 1994 Enfermedad de Chagas, Doyma, 67-278.

García, A., Bahamonde, I., Verdugo, S., Correa, J., Pastene, O., Solari, A., Tassara, R., Lorca, M. 2001 Infección transplacentaria por Trypanosomacruzi: Situación en Chile, *Revista médica de Chile*, 129(3).

Jijena, J., Frias, M., Reynolds, I., Rengel, D., Ajata, J.P., Aguado, N. 2002 Chagas Congénito, Hospital San Juan de Dios-Tarija, Manuscrito. Ministerio de Salud y Previsión Social, 1998-2002 Programa para el control y la eliminación de la enfermedad de Chagas en Bolivia.

Ministerio de Salud y Previsión Social, 2003 Programa Nacional de Control de Chagas, Informe de actividades.

Ministerio de Salud y Deportes. Atención a la Mujer y al Recién Nacido. Norma Boliviana de Salud NB-MSD-02-2000. La Paz-Bolivia.

Ministerio de Salud y deportes (MSD), 2006. Manual de normas técnicas y operativas para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad crónica reciente infantil. Bolivia.

Mora, M., Barrio, A., Nasser, J. (1998) Aporte de las técnicas de biología molecular al diagnóstico de la enfermedad de Chagas, *Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires* 19, 76-80.

OPS-OMS, 1998 Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas – conclusiones de una consulta técnica, *Fundación Oswaldo Cruz*.

Pico MC, Giralдино I, Otero A (1998) Inmunoensayos. En: *Inmunología Experimental*, 1ra edición. Editorial Félix Valera, La Habana, Cuba: p. 120-130.

Recacochea, M., De Muynck, A., Zuna, H., Rivero, A., Romero, A., Bermúdez, H., Melgar, B., Ribera, B. 1979, Estudio epidemiológico, clínico y terapéutico del Chagas Agudo en Santa Cruz-Bolivia,

*Boletín Informativo CENETROP*, 5, 2-16.

Reyes, M., Lorca, M., Muñoz, P., Frasc, A. 1990 Fetal IgG specificities against Trypanosomacruzi antigens in infected newborns, *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 2846-2850.

Romero, A., De Muynck, A., Zuna, H., Garron, A., Gianella, A., Prado, J., Ribera, B. 1977 Infección y morbilidad Chagásica en Gutierrez e Ipita, *Bol. Inf. CENETROP*; 3(3,4), 45-56.

Schneider, D., Luna, S., Duran, P., Santalla, J., Laura, M., Brutus, L., Mollinedo, S. 2004 Método microhematocrito (variedad INLASA), Informe Técnico La Paz, 23.

Schneider D., Brutus L., Santalla J., Romero M., Vargas F., Mollinedo S. 2004 Comparación de varios Kits ELISA comerciales para el diagnóstico enfermedad de Chagas y aportes de las pruebas rápidas de diagnóstico mediante técnica de inmunocromatografía, Informe Técnico 26. Santa Cruz-Bolivia.

Secretaria nacional de salud (SNS), 2000. Informe epidemiológico de Enfermedad de Chagas en Bolivia.

Sosa, S., Segura, E. 1999 Tratamiento de la infección por Trypanosomacruzi en fase indeterminada. Experiencia y normatización actual en la Argentina, *Medicina*, 59(2), 166-170.

Torrico, F., Alonso-Vega, C., Suarez, E., Rodríguez, P., Torrico, M., Dramaix, M., Truyens, C., Carlier, Y. 2004 Maternal Trypanosomacruzi-infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70(2), 201-209.

Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Conclusiones de una Consulta Técnica. Documento OPS /HCP /HCT /140 /1999.

Wincker, P., Bosseno, M., Britto, C., Yaksic, N., Cardoso, M., Médicis, C., Brenière, S. High correlation between Chagas' disease serology and PCR-based detection of Trypanosomacruzi kinetoplast DNA in Bolivia children living in an endemic area, *FEMS Microbiology Letters*, 124, 419-424.

Zuna, H. 1991 Magnitud e importancia de la enfermedad de Chagas en Bolivia, *Boletín Informativo CENETROP*, 15, 25-38



# Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en urocultivos de pacientes extrahospitalarios

Autor: Lourdes Ninón Saavedra Herrera 1,2,  
saavedradl@ueb.edu.bo

1 Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Evangelica Boliviana. Santa Cruz - Bolivia.

2 Unidad de Postgrado, Facultad de Ciencias de la Salud Humana, Universidad Autónoma Gabriel René Moreno. Santa Cruz - Bolivia.

## Resumen

La resistencia antibiótica es un problema emergente a nivel mundial presente en diversas bacterias, en especial en la *Escherichia coli*, que tiene altos porcentajes de resistencia hacia amoxicilina-clavulánico, trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina, cefotaxima, cefalexina, nitrofurantoina, gentamicina, ácido nalidíxico, y ciprofloxacina. Esto supone grandes complicaciones en el tratamiento antibiótico cuando éste es requerido. El aumento de resistencia antibiótica se debe a la adquisición de diferentes mecanismos moleculares de resistencia mediante mutaciones puntuales a nivel cromosómico o transferencia horizontal de material genético entre especies relacionadas o diferentes, (ROSSI MA., GALAS,2009).

En la Red de Centros de Prosalud se analizaron los resultados de urocultivos positivos para *Escherichia coli* Uropatogénica obtenidos de muestras enviadas desde diez centros de atención médica de primer nivel y de una clínica de tercer nivel en Santa Cruz, entre 2007 y 2014. A través de un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal, se revisaron 6.439 urocultivos, con cepas de *Escherichia Coli* que mostraron resistencia baja para amikacina (1,61%); nitrofurantoina (7,7 %); ceftriaxona (26,3 %); amoxicilina/clavulánico (28.75 %), gentamicina (34.8%); cefalexina (29.75%) y resistencia elevada para ampicilina, (84,5 %), trimetoprim- sulfametoxazol (70.6 %) y ciprofloxacina (47,8 %). *Escherichia coli* uropatogénica de la comunidad no presenta resistencia a imipenem (0,0%). Conocer los mecanismos de resistencia implicados, como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud, permitirá optimizar la vigilancia de resistencia y las políticas de control y uso de antibióticos a nivel nacional.

Palabras claves: Resistencia bacteriana a antibióticos; Agentes antibacterianos; *Escherichia coli* uropatogénica.

Las infecciones en el tracto urinario son consideradas como uno de los problemas de salud pública médico, social y económico porque deterioran la salud de los pacientes.

Las bacterias responsables de estas enfermedades muchas veces presentan resistencia a los antibióticos utilizados; siendo, en muchos casos, responsables de una morbilidad que prolonga la permanencia en el hospital, aumentan los costos directos del cuidado de los pacientes en perjuicio de la economía familiar e incrementan la mortalidad con el riesgo adicional para la salud de la comunidad hospitalaria y la comunidad en general. Todo este problema de salud pública está dado por el mal uso de los antibióticos, por automedicación y por el abuso en la prescripción antibiótica (3.Daza RM., 2012).

Las infecciones del tracto urinario constituyen la patología infecciosa más frecuente en la consulta ambulatoria, especialmente en personas del sexo femenino.

El incremento de la resistencia a los antibióticos y la diseminación de

las bacterias resistentes se ven favorecidos por las fuertes presiones selectivas derivadas de la utilización en forma excesiva e inapropiada de estas drogas; tanto en medicina humana y veterinaria, como en las prácticas agrícolas de amplios sectores de la población mundial. Por lo expuesto, es necesario conocer los patrones de sensibilidad de las bacterias que ocasionan este tipo de infecciones. Estos patrones pueden variar en distintas zonas e –incluso– en una misma área geográfica con el paso del tiempo, según investigaciones realizadas en hospitales de Europa y América Latina. Santa Cruz carece de datos publicados sobre estudios que analicen la evolución de la sensibilidad antibiótica de *Escherichia coli*, en enfermos con infecciones del tracto urinario diagnosticadas en la comunidad.

Este estudio proporciona datos necesarios para diseñar protocolos de tratamiento empírico, individualizados en función a la resistencia bacteriana encontrada en pacientes ambulatorios con infección del tracto urinario, producidas por esta bacteria.

## Objetivos

1. Analizar los resultados laboratoriales obtenidos en urocultivos positivos con aislamiento de *Escherichia coli* de pacientes ambulatorios, para determinar la evolución de resistencia antimicrobiana en el periodo 2007 al 2014, en Santa Cruz, Bolivia.
2. Identificar los antibióticos más utilizados en el tratamiento de infecciones del tracto urinario por automedicación en la población en general.
3. Establecer los antibióticos prescritos por médicos como tratamiento de infección del tracto urinario en la red de establecimientos de Prosalud.
4. Conocer los porcentajes de resistencia de *Escherichia coli* en los urocultivos, reportados en la red de establecimientos de Prosalud, en un periodo de 7 años.
5. Comparar los porcentajes de resistencia de *Escherichia coli* frente a los antibióticos usados como tratamiento de infección del tracto urinario a nivel internacional.

## Marco conceptual

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las enfermedades infecciosas que afecta a hombres y mujeres de diferentes grupos de edad. El principal agente etiológico es *Escherichia coli* uropatogénica, que se asocia con el 80% de las infecciones urinarias registradas. (Casellas J. M, 2004).

Las infecciones del tracto urinario asociadas con esta bacteria son: uretritis, cistitis y pielonefritis (Sociedad Argentina de Infectología. Buenos Aires, 2011). Aunque el tracto urinario humano presenta varios mecanismos antimicrobianos, *Escherichia coli* presenta diversos mecanismos que le permiten persistir en el sistema urinario del hospedero, fenómeno que está relacionado con la recurrencia y cronicidad del padecimiento. Finalmente, *Escherichia coli* posee el potencial para convertirse en un patógeno epidemiológicamente importante, por el incremento en el aislamiento de cepas multiresis-



tentes a los antimicrobianos (Rosenthal, 2002).

Para conocer el comportamiento de esta bacteria es estrictamente necesario realizar un antibiograma, con el objetivo de medir la sensibilidad o resistencia frente a uno o varios antibióticos.

La utilidad del antibiograma es para orientar las decisiones terapéuticas individuales y seguir la evolución de la resistencia bacteriana. Gracias a este seguimiento epidemiológico a escala de un servicio, un centro de atención médica, una región o un país, es posible adaptar la antibioterapia empírica, revisar regularmente los espectros clínicos de los antibióticos y adoptar ciertas decisiones sanitarias, como el establecimiento de programas de prevención de infecciones en los hospitales. (Zaske, 2013).

En los últimos años la producción de nuevos antibióticos ha disminuido de forma considerable, lo que conlleva a consecuencias impredecibles para la salud humana. (Jiménez, y col. 2000).

En el presente estudio se elaboró el perfil de resistencia de *Escherichia coli* uropatógena a partir de los datos aportados del Programa Whonet 5.5. Se analizó los resultados obtenidos de urocultivos positivos con aislamiento de *Escherichia coli*, de pacientes que acudieron a la consulta médica en la red de centros Prosalud, compuesta por 11 centros de atención médica y una clínica de segundo nivel en Santa Cruz.

El proyecto de investigación se efectuó con carácter retrospectivo, durante un período de 7 años y comprendió desde enero de 2007 hasta enero de 2014. La investigación se realizó en el laboratorio de Bacteriología de la Red de centros Prosalud, que se encuentra en la Av. Prefecto Rivas, de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra.

El trabajo de investigación se centró en los siguientes aspectos:

•Antibióticos: Se analizaron detalladamente los once antibióticos testados en urocultivos y utilizados en las cepas de *Escherichia coli* uropatógena (amoxicilina-clavulánico, trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina, ciprofloxacina, ácido nalidíxico, nitrofurantoina, amikacina, gentamicina, cefalotina).

•Resistencia bacteriana. Un nuevo informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) –el primero de carácter mundial acerca de la resistencia a los antimicrobianos y, en particular, a los antibióticos– revela que esta grave amenaza ha dejado de ser una previsión para el futuro y es ya en todas las regiones del mundo una realidad. Puede afectar a personas de diferentes edades en cualquier país. La resistencia que se produce cuando las bacterias sufren cambios, hace que los antibióticos dejen de funcionar como tratamiento para las infecciones; esto es una gran amenaza para la salud pública (Schneider, 2001).

### Materiales y métodos

Se analizaron datos de sensibilidad de *Escherichia coli* aislados en urocultivos de pacientes con ITU diagnosticadas en la comunidad (consulta ambulatoria de establecimientos de Prosalud), en el periodo enero 2007 a diciembre del 2014. La muestra estuvo representada por 6. 439 muestras provenientes de pacientes con infección urinaria, cuyo análisis microbiológico de la orina resultó positivo para la bacteria *Escherichia coli* uropatógena.

Las unidades de la población del estudio fueron pacientes de ambos sexos de todas las edades, cuyos exámenes de laboratorio fueron realizados en la Red de Centros de Prosalud durante un período de siete años. Este estudio comprende una población finita, por lo que se podrá acceder a todos los datos estadísticos del programa

WHONET 5.5; para monitorizar la resistencia bacteriana en el mismo centro de salud (Rossi, A. y Tokumoto., 1999).

Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes:

1. Se estudiaron todas las cepas de *Escherichia coli* aisladas en urocultivos.
2. Pacientes de ambos sexos.
3. Pacientes con sospecha clínica y confirmación microbiológica de infección de tracto urinario inferior o superior.
4. Pacientes cuyo diagnóstico clínico fue realizado en la comunidad; la confirmación microbiológica se realizó en el laboratorio de referencia de la Red de Centros de Prosalud.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes cuyos resultados microbiológicos confirmaron otras bacterias presentes en la muestra.
2. Resultados microbiológicos de pacientes hospitalizados.
3. Pacientes que aún no habían recibido tratamiento con antibióticos.

Se realizó una búsqueda retrospectiva de todos los aislamientos de cultivos de orina a partir del año 2007 al 2014 en el programa WHONET 5.5. En esta base de datos de la Red de centros de Prosalud, se recopilan los resultados de la totalidad de los cultivos institucionales. Una vez obtenidos estos resultados de urocultivos de muestras de pacientes extrahospitalarios, se analizó la evolución de la resistencia de *Escherichia coli* frente a distintos antibióticos en el periodo de estudio.

Para obtener datos sobre la compra de antibióticos por automedicación para infección urinaria, se aplicó una encuesta a farmacéuticos de la zona Pampa de la Isla. Se realizó una revisión de recetas prescritas por los médicos de Prosalud en las farmacias de la institución, para conocer la frecuencia de prescripción de antibióticos para infección del tracto urinario en pacientes extra hospitalarios. Se elaboró un cuadro comparativo de resistencia bacteriana por *Escherichia coli* de pacientes con infección del tracto urinario, atendidos en Prosalud vs. Estudios de resistencia en otros países.

Durante el periodo de estudio, ingresaron al laboratorio de Prosalud un total de 14. 308 muestras de orina, de las cuales 6. 349 (45 %) dieron cultivos positivos; *Escherichia coli*.

### Resultados:

El uso indiscriminado de antibióticos en la automedicación se ve favorecido por la permisividad que existe en Bolivia al respecto, es muy fácil conseguir un antibiótico a pesar de que la legislación exige que se dispensen con receta médica. De esta manera, se utilizan erróneamente, en dosis y tiempos inadecuados y muchas veces sin una enfermedad bacteriana que lo justifique. Por otra parte la excesiva fe en la capacidad cuasi milagrosa de cura de los antibióticos, unida a su accesibilidad y publicidad, determina que la población consuma medicamentos, muchas veces, sin control de profesionales sanitarios. Muchos de los antibióticos prescritos por los profesionales médicos responden a esquemas de tratamiento para infecciones del tracto urinario de gestiones pasadas.



En los protocolos se menciona a trimetoprim-sulfametoxazol y amoxicilina como medicamentos de primera línea para esta patología. Ambos antibióticos presentan niveles elevados de resistencia actualmente a cepas de *Escherichia coli*, 70% para el primero y 84% para el segundo. Lamentablemente, no se actualizan los esquemas de tratamiento de los protocolos oficiales del Ministerio de Salud, y se continúa utilizando esos productos, a pesar de que ya no tienen utilidad en el tratamiento de esas patologías.

Otro factor importante para la prescripción elevada de las quinolonas es la promoción que realizan los laboratorios farmacéuticos, que muestran con sesgos estadísticos la eficacia de estos productos frente a la *Escherichia coli*. Esta información es la que muchos profesionales leen y es una manera de actualizarse.

La falta de difusión de los perfiles de resistencia de los antibióticos frente a *Escherichia coli* es otro factor que incide en la prescripción continua de antibióticos que tienen resistencia elevada a cepas de *Escherichia coli*, observamos también que antibióticos que no son prescritos regularmente por los profesionales médicos, las cepas de *Escherichia coli* presentan baja resistencia, nitrofurantoina no aparece registrada en las recetas médicas y presenta una resistencia de 7,7%; porcentaje muy bajo, comparado con otros antibióticos frecuentemente recetados como las quinolonas que tienen 47,8% de resistencia, datos que confirman que los profesionales no conocen los perfiles de resistencia de los antibióticos.

La prescripción de los antibióticos con alta resistencia a las cepas de *Escherichia coli* ocasiona gastos elevados a los pacientes, porque deben cambiar a otros antibióticos sensibles pero de costo mayor, con el consiguiente incremento de los días de enfermedad y su probable incidencia laboral.

**Tabla 1**

Medicamentos prescritos por médicos para infección del tracto urinario. Red de establecimientos de Prosalud. Santa Cruz, agosto 2014

Antibióticos	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
<i>Norfloxacina 400 mg</i>	150	55,97%
<i>Trimetropim-sulfametoxazol</i>	80	29,85%
<i>Amoxicilina- a.clavulánico</i>	50	18,66%
<i>Ampicilina 500 mg</i>	40	14,93%
<i>Gentamicina 80 mg</i>	40	14,93%
<i>Ácido nalidixico</i>	46	17,16%
<i>Cefotaxima</i>	34	12,69%
<i>Total recetas</i>	268	

médicos en pacientes ambulatorios.

En la revisión de las recetas no se ha hecho diferencias entre médicos generales y médicos especialistas (pediatras, ginecólogos, médicos internistas, urólogos y otros); factor que puede ayudar a comprender el nivel de actualización de los profesionales.

Llama la atención que los profesionales médicos no prescriben nitrofurantoina, antibiótico utilizado hace años para tratamiento de las infecciones del tracto urinario.

**Tabla 2**

Medicamentos utilizados en la infección urinaria. Farmacias privadas de la zona de Pampa de La Isla. Santa Cruz, junio 2014

Antibióticos	Frecuencia Absoluta	Frecuencia relativa
<i>Norfloxacina 400 mg</i>	63	21,36%
<i>Ampicilina 500 mg</i>	54	18,31%
<i>Trimetropim-sulfametoxazol</i>	37	12,54%
<i>Gentamicina 80 mg</i>	22	7,46%
<i>Amoxicilina 1 gr</i>	50	16,95%
<i>Ciprofloxacina 500 mg</i>	59	20,00%
<i>Fenazopiridina</i>	10	3,39%
<i>Total</i>	295	

El cuadro muestra que la población que acude a las farmacias para adquirir antibióticos como tratamiento para infecciones urinarias, no necesita receta médica para comprar el medicamento. Se puede observar que tanto la ciprofloxacina como norfloxacina son parte de las quinolonas más dispensadas para esta infección. Esto representa que el 41% de los antibióticos; le siguen la ampicilina y amoxicilina con 35%. Estos dos tipos de antibióticos son los más requeridos por la población para tratar las infección del tracto urinario.

**Tabla 3**

Porcentaje de resistencia de cepas de *Escherichia coli* a antibióticos testados en urocultivos de pacientes ambulatorios. Red de establecimientos de PROSALUD, Santa Cruz. Gestiones 2007 al 2014.

En el cuadro se observa el comportamiento de la resistencia de cepas de *Escherichia coli* uropatógena a los diferentes antibióticos en los últimos 7 años (2007 al 2014) en infección del tracto urinario. La ampicilina (AMP) muestra un comportamiento estable de resistencia de cepas de *Escherichia coli*, con ligero incremento el último año 2014 a 89%, con un promedio de 84% en los 7 años de estudio. Este porcentaje de resistencia es elevado, comparado con otros antibióticos utilizados en el tratamiento de las ITU.

Trimetropim-sulfametoxazol (SXT) presenta porcentajes variables en el transcurso del estudio, que van desde 60% a 80%, con un promedio de 70.6% de resistencia. Este es un porcentaje también elevado para un medicamento considerado como de primera línea para tratamiento de la ITU.

Amoxicilina- ácido clavulánico (AMC) muestra un comportamiento de ligero incremento de resistencia antibiótica en los últimos años que alcanza a 45% , en la gestión 2013 y con un promedio de resistencia de 28.75%, en los 7 años de estudio, indicador que posibilita utilizar este medicamento en tratamiento de infecciones del tracto urinario.

Ciprofloxacina (CIPRO) muestra un incremento de la resistencia estos últimos años, con variaciones importantes entre gestiones, que alcanza a 60% en algunos casos; con un promedio de 47.8%. Esta situación indica prudencia en la utilización de este antibiótico en los casos de ITU.

Gentamicina (GENTA) presenta un incremento en la resistencia—especialmente en los últimos años—de 48% y 41%, con un promedio de 34.8%. Es notorio el incremento en relación a los primeros años del estudio; se trata de un antibiótico que lentamente está perdiendo sensibilidad a las cepas de *Escherichia coli* uropatógena.



Gestion	Cant.	Amp	Sxt	Amc	A. Nal	Cipro	Genta	Amk	Nit	Cef	Ctx	Imp
Año								1.1%				0.0%
2007	375	83,50%	74,00%	16,40%	45,70%	37,30%	23,60%		9,10%	16,00%	6,40%	
Año								0.5%				0.0%
2008	395	84,90%	80,10%	21,60%	46,10%	34,50%	26,30%		7,60%	25,20%	12,40%	
Año								0.8%				0.0%
2009	483	84,60%	74,80%	19,90%	49,90%	40,40%	28,30%		6,90%	28,70%	19,90%	
Año								0.7%				0.0%
2010	541	77,00%	71,70%	26,40%	50,30%	55,60%	30,60%		6,90%	29,40%	26,40%	
Año								1.3%				0.0%
2011	874	91,40%	70,80%	34,70%	57,10%	46,70%	37,80%		8,40%	38,20%	34,70%	
Año								1.5%				0.0%
2012	905	85,00%	61,20%	37,00%	64,50%	57,40%	43,20%		9,30%	32,40%	37,00%	
Año								3%				0.0%
2013	1.200	80,00%	60,00%	45,00%	75,00%	60,00%	48,00%		7,80%	34,00%	45,00%	
Año								4%				0.0%
2014	1.666	89,70%	73,30%	29,50%	63,50%	51,30%	41,20%		5,90%	34,50%	29,50%	
Promedio	6439	84,50%	70,60%	28,75%	56,50%	47,80%	34,80%	1.61%	7,75%	29,75%	26,37%	0.0%

Amikacina (AMK) presenta niveles más bajos de resistencia frente a la *Escherichia coli* uropatógena de la comunidad, con un ligero aumento en los dos últimos años, con un promedio de 1,61% en los ocho años de seguimiento.

Nitrofurantoina (NITRO) muestra niveles de resistencia baja. Tiene un promedio de 7,7%; es uno de los antibióticos con mejores posibilidades de éxito en el tratamiento de ITU.

Cefalexina (CEF) presenta un incremento en la resistencia de *Escherichia coli*, en los últimos años con 34% frente a un 16% al inicio del estudio. Presenta un 29,7% como promedio de resistencia, es un antibiótico que está comenzando a ser utilizado con mayor frecuencia por los profesionales médicos.

Imipenem (IMP). *Escherichia coli* uropatógena de la comunidad, muestra sensibilidad el 100% hasta el año 2014 frente a esta molécula.

Tabla 4

Comparación de resistencia bacteriana de *Escherichia coli* encontrada en pacientes ambulatorios de la red de Prosalud con estudios internacionales

**Estudio: Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. Monterrey. Nuevo León, México 2009.**

Amx	Amc	Sxt	Norf	Amp	Amk	Genta	Nitro
67,20%	-----	59,20%	68%	87%	22%	32%	3%

**Estudio: *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia Hospital General Básico de la Defensa San Carlos. Laboratorio de Microbiología. San Fernando. Cádiz. España. Diciembre 201.**

Amx	Amc	Sxt	Norf	Amp	Amk	Genta	Nitro
100%	38,25%	50%	---	60%	23%	14%	7%

**Estudio: Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a los principales agentes antimicrobianos. Rev. Méd. Urug. vol.26 no.1 Montevideo mar. 2010.**

Amx	Amc	Sxt	Norf	Amp	Amk	Genta	Nitro
64%	25%	70%	45%	68%	16%	22%	---

**Estudio: Niveles de resistencia a quinolonas y otros antimicrobianos en cepas de *Escherichia coli* comensales en niños de la zona periurbana de Lima, Perú. Rev. perú. med. exp. Salud pública v.29 n.1 Lima mar. 2012.**

Amx	Amc	Sxt	Norf	Amp	Amk	Genta	Nitro
62,60%	47%	48,60%	54%	73%	26%	32%	6%



**Estudio: Resistencia Bacteriana en Cepas de Escherichia coli, en El Salvador. Dr. Eduardo Suárez C. Dirección de Enfermedades Infecciosas, Ministerio de Salud, 2014.**

Amx	Amc	Sxt	Norf	Amp	Amk	Genta	Nitro
84%	67%	63,40%	63%	61%	13%	19%	4%

**Estudio: Resistencia Bacteriana en ITU de la comunidad en mujeres embarazadas, en Brasil. Rev. Méd. Bras. vol.22 no.1 San Pablo Dirección de Enfermedades Infecciosas, Ministerio de Salud, 2014.**

Amx	Amc	Sxt	Norf	Amp	Amk	Genta	Nitro
89%	67%	77%	48%	85,30%	17%	13%	6%

**Estudio: Resistencia bacteriana de Escheria Coli uropatógena en pacientes ambulatorios atendidos en la red de establecimientos de PROSALUD 2014.**

Amx	Amc	Sxt	Norf	Amp	Amk	Genta	Nitro
---	28,75%	70,60%	47,80%	89,70%	---	34,80%	7,45%

En el cuadro 4 se muestra un comparativo de estudios internacionales de resistencia de cepas de Escherichia coli a antibióticos. La amoxicilina en el estudio de Cadiz España, muestra una resistencia de 100% en Brasil, la Escherichia coli presenta un 89% de resistencia en mujeres embarazadas con ITU, seguido por el estudio de El Salvador con 84%, que son los porcentajes más altos encontrados. Los otros estudios de México, Uruguay y Perú muestran porcentajes similares: entre 62 y 67% de resistencia.

El antibiótico amoxicilina más ácido clavulánico presenta porcentajes elevados de 67% de resistencia en los estudios realizados en Brasil y El Salvador, mientras que la investigación en Perú presenta un 48% de resistencia. España refiere 38,25% y Uruguay reporta 25%, el porcentaje más bajo de resistencia.

Prosalud indica un 28,75% de resistencia en la ciudad de Santa Cruz, aspecto que indica que este antibiótico tiene un índice de resistencia bajo con respecto a los otros países. Trimetoprim-sulfametoxazol presenta niveles elevados de resistencia. El más alto refiere el estudio de Brasil con 77%, le sigue Uruguay con 70%, El Salvador muestra un 63,4%, México reporta 59,2%, España indica 50% y Perú con 48,60%; son porcentajes altos de resistencia. Prosalud informa 70,6%, similar a lo reportado en Uruguay y Brasil.

Norfloxacin reporta también niveles altos de resistencia. El estudio de España muestra un porcentaje de 68%, seguido de El Salvador con 63%, Perú indica un 54%, mientras que Brasil y Uruguay reportan 45 y 48%. Prosalud indica 47,8%, manteniendo los niveles de Brasil y Uruguay.

La amikacina mantiene niveles relativamente bajos de resistencia a

cepas de Escherichia coli. La investigación de Perú reporta el porcentaje más alto, con 26%. Luego están los reportes de España y México, con 23% y 22%. Algo más bajo están Brasil y Uruguay, con 17% y 16%, mientras que El Salvador reporta 13%. Prosalud no testea este antibiótico.

Ampicilina es otro antibiótico que presenta elevados niveles de resistencia a cepas de Escherichia coli. Los porcentajes más elevados los reportan las investigaciones de México y Brasil con 87% y 85% de resistencia. Perú reporta 73%, mientras que Uruguay indica 68%; El Salvador 61% y España menciona 60%. Prosalud reporta 89,7%, uno de los más altos porcentajes de resistencia.

Gentamicina reporta niveles bajos de resistencia a cepas de Escherichia coli, México y Perú tienen el porcentaje más alto con 32% de resistencia. Uruguay reporta el 22%, mientras que El Salvador menciona 19%. Brasil y España reportan 13 y 14% de resistencia. Prosalud informa de 34,8% de resistencia, el más alto de los estudios presentados.

La nitrofurantoina presenta niveles de resistencia más baja a cepas de Escherichia coli. España reporta 7%, luego Brasil y Perú con 6%, El Salvador con 4%, México con 3%, Uruguay no reporta resistencia. Prosalud informa un 34,8%.

Discusión de los resultados

Los reportes anuales de Prosalud sobre la resistencia de cepas de Escherichia coli a los antibióticos en patologías de infecciones del tracto urinario extrahospitalarias, registra una elevada resistencia bacteriana en el transcurso de los años.

Las tasas de sensibilidad reportadas por Prosalud son similares a las encontradas en los estudios internacionales recientes, en donde se muestra una tendencia a la resistencia a trimetoprim sulfametoxazol y ampicilina; además de alta sensibilidad a nitrofurantoina.

La nitrofurantoina podría ser ideal para tratamiento empírico de la ITU comunitaria no complicada: alcanza buenas concentraciones, tiene baja resistencia y se administra fácilmente durante 7 a 10 días. Las altas tasas de sensibilidad de Escherichia coli a amoxicilina más ácido clavulánico (28,75%), nitrofurantoina (7,7%) y cefalexina (29,1%) se consideran favorables.

El análisis de resistencia por antibióticos muestra que la ampicilina y la amoxicilina no son buenas opciones para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias en Prosalud. Esto puede afectar incluso su selección como antibiótico de elección para las mujeres embarazadas.

De acuerdo con 'ResistanceMap', la resistencia de la E. coli es alta y creciente para muchos tipos de antibióticos. Pero en una comparación global, la India tiene las tasas más elevadas de resistencia a casi todos los antibióticos utilizados para tratarla. Con todo, las opciones de tratamiento son cada vez más limitadas; en un mundo globalizado, con modernas rutas de comercio y alto volumen de tráfico aéreo, las enfermedades emergentes en un lado del mundo se pueden diseminar prácticamente por todo el planeta en tiempo real.

En Bolivia, los antibióticos se pueden comprar fácilmente y sin receta en las farmacias y tiendas. «Un aumento desenfrenado en el uso de antibióticos es una amenaza importante para la salud pública, sobre todo cuando no hay supervisión sobre la prescripción apropiada», dijo Laxminarayan. «El uso de antibióticos desemboca en una resistencia a los mismos».



Dada la importancia de esta patología y a que es tan común y frecuente su presentación en la práctica médica, se hace indispensable para el médico conocer debidamente los gérmenes locales y los patrones de resistencia a antimicrobianos. Con ese conocimiento, podrá presentar la mejor opción terapéutica a sus pacientes y ayudará a disminuir la presión selectiva que se hace a las bacterias, ocasionada por la formulación antibiótica empírica.

### Conclusiones

Se puede concluir que, en pacientes del primer nivel de atención de Prosalud con diagnóstico de ITU, los microorganismos más frecuentemente implicados fueron *E. coli*; sensibles especialmente a nitrofurantoina, amoxicilina más ácido clavulánico, gentamicina y ceftriaxona. Han mostrado ser resistentes principalmente a ampicilina, amoxicilina y trimetoprim sulfametoxazol, con recomendación de prudencia en el uso de quinolonas. Es indispensable reiterar la importancia del análisis completo del urocultivo, que comprende el recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) y el antibiograma para garantizar una toma adecuada de la decisión terapéutica.

### Bibliografía

Casellas Jm, Guzmán-Blanco M, Pino Me. "The sleeping giant: antimicrobial resistance". *Infect Dis Clin North Am* 8:29-45, 2004.

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: CLSI; 2009.

Daza RM. "Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria". *Inf Ter Nac Salud*. 22:57-67, 2012.

Jiménez A; Giordani J; Botta C; Salamazo M. y col. "Estudio de consumo de antibióticos de hospitales generales de Rosario: 1999-2000". V

Jornadas de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Ministerio de Desarrollo Social y Salud. Gobierno de Mendoza. 21-23 de septiembre, 2000.

Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, Sociedad Argentina de Infectología, Asociación Argentina de Enfermeros en Control de Infecciones. Infección del Sitio Quirúrgico. Guías para la prevención. 2008 [acceso 12 de abril de 2012]; Disponible en: <http://www.sati.org.ar/files/infectologia/2008-Recomendaciones-Infeccion-del-Sitio-Quirurgico.pdf>.

Rosenthal Vd, Guzmán S, Migone O. Costos y días extra de las infecciones nosocomiales en unidades de cuidados intensivos en Argentina. Casos apareados en una cohorte prospectiva". En: IV Congreso Panamericano de Control de Infecciones y epidemiología hospitalaria. Cancún, Q Roo. Trabajo científico D-58, 2002.

Rossi Ma, Galas M, Corso A. XIII Curso intensivo de actualización en antimicrobianos. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS. Dr. Carlos G. Malbrán. Servicio Antimicrobianos, 2009.

Rossi, A; Tokumoto, M; Galas, M; Soloaga, R; Corso A. y Red Nacional de Laboratorios que participan en el Programa WHONET. "Vigilancia de la resistencia a los antibacterianos en Argentina. Programa WHONET, 2007-1996" *Rev. Panam. Salud Pública*, 6(4): 234-41, 1999.

SchneiderHerbert P, Vice-President, AGRIVET Consultants, Windhoek, Namibia. Reunión de la OMS para tratar los Aspectos Internacionales de la Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos. Ginebra, 11 y 12 de enero de 2011.

Zaske DE, Cipolle RJ, Rotschafer JC, Solem LD, Mosier NR, Strate RG. Gentamicin pharmacokinetics in 1,640 patients: method for control of serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar;21(3):407

# OFERTA ACADÉMICA

**Medicina**

**Nutrición y Dietética**

**Enfermería**

**Laboratorio Clínico**

**Bioquímica y Farmacia**

**Medicina Veterinaria y Zootecnia**

**Ing. Agropecuaria**

**Administración General**

**Auditoría**

**Inglés**

**Comunicación Multimedia Estratégica**

**Música**

**Psicología**

**Teología**

**Ing. Electrónica**

**Ing. de Sistemas**

**Ing. en Redes y Telecomunicaciones**

**Ing. Electromecánica**

**CAMPUS UEB:** Av. Moscú entre 5to y 6to anillo • Tel. 3560990 - 3561197

FAX: 3560992 • Casilla N° 4027 - uebmail@ueb.edu.bo

 **universidad evangelica boliviana**