

PRESENTACION

El Vicerrectorado y el Departamento de Investigación, Postgrado e Interacción Social (DIPGIS) de la Universidad Mayor de San Andrés, como unidad encargada de la coordinación, planificación y priorización del desarrollo de actividades de investigación, postgrado e interacción social. Ha emitido la Convocatorias para la presentación de “PROYECTOS CONCURSABLES DE INVESTIGACIÓN, INNOVACION Y DESARROLLO TECNOLÓGICO E INTERACCIÓN SOCIAL” en las gestiones 2007 y 2010, las cuales fueron financiados con recursos del Impuestos Directo a los Hidrocarburos IDH 2007 - 2008 – 2009- 2010.

Los objetivos de la Convocatoria, fueron;

- ✓ Fomentar la investigación con calidad científica y pertinencia social, a través del financiamiento de proyectos de investigación científica, desarrollo tecnológico e interacción social que se enmarquen en el apoyo y aumento de la competitividad de los sectores económico-sociales del país, así como de la mejora de la calidad de vida de su población.
- ✓ Promover la vinculación de la UMSA con la Sociedad (Empresas pública y/o privada ligada al desarrollo de productos, procesos y servicios) para la innovación a través de la Investigación e Interacción Social de sus unidades académicas.

Para el logro de los objetivos propuestos, se han financiado proyectos en las siguientes categorías:

- a) Investigación e Interacción Social
- b) Innovación Tecnológica y Desarrollo Productivo
- c) Investigación Científica

Las líneas de investigación que fueron financiadas con recursos del IDH, son:

- | | | |
|--|--|---|
| • Agroalimentación | • Ciencias y Sociedad | • Desarrollo Tecnológico Industrial |
| • Desarrollo Territorial | • Salud | • Minería, Energía e Hidrocarburos |
| • Tecnologías de la Información y las Comunicaciones | • Medio Ambiente, Recursos Naturales y Biodiversidad | • Desarrollo Empresarial e Innovación e Instituciones Públicas y Privadas |

Este compendio, sistematiza los objetivos, métodos y resultados obtenidos por cada proyecto de investigación, describiendo de manera sucinta el aporte científico logrado por los equipos de trabajo conformado por Docentes y Estudiantes de la UMSA, en el desarrollo de cada proyecto.

De esta manera, la UMSA pone a consideración los resultados de una de sus responsabilidades más trascendentes, como es la de aportar al desarrollo de la sociedad con los conocimientos y capacidades de investigación de interacción que aquí se generan; se trata, en todo caso, de dar señales claras que esta institución de educación superior asume con absoluta seriedad sus compromisos al entregar, como contraparte, propuestas altamente solventes en ámbitos de la ciencia, la tecnología e innovación.

INACTIVACIÓN DEL BROMURO DE ETIDIO MEDIANTE ENERGIA SOLAR

COORDINADOR: MSc. Rolando Santos Sánchez Montaña

PARTICIPANTES: Irahola S. Pablo, Natividad M. Paz García

UNIDAD EJECUTORA: Carrera de Bioquímica y SELADIS

El bromuro de etidio (BE) es un compuesto que se utiliza para observar ácidos nucleicos por su capacidad fluorescente, luego de ser utilizado su desechado es muy importante, ya que es un compuesto mutágeno, lo que hace que sea potencialmente peligroso para los seres vivos.

En este proyecto se utilizó luz ultravioleta germicida y rayos solares para inactivar al BE, determinando el tiempo en el que pierde su capacidad de intercalante entre las bases del DNA mediante su incapacidad de fluorescer. Para luego proponer un modelo de un aparato piloto descontaminador, que se pueda utilizar en los laboratorios. Se utilizó BE a 2 ug/ml (que representa 4 veces la concentración utilizada rutinariamente en laboratorios), el mismo que se irradió a diferentes tiempos con luz ultravioleta germicida (LUV) y luz solar.

Luego éste BE irradiado se utilizó para teñir geles en los que se corrió electroforéticamente extractos de DNA a diferentes concentraciones para comprobar la capacidad fluorescente del BE, mediante la medición de la pérdida de capacidad fluorescente o pérdida de sensibilidad de detección de DNA (sensibilidad: 1 ng de DNA), así se evidenció la pérdida de fluorescencia o inactivación del BE a 67 minutos con irradiación con LUV y 224,8 min (3,74 h) con irradiación solar. Sin embargo, asumiendo que la ausencia de fluorescencia no confirma que el BE no interacciones intercalándose entre las bases de DNA (manteniendo su peligrosidad), se hizo pruebas de competitividad, tiñendo geles tratados con BE irradiado nuevamente con BE no irradiado, se observó la reaparición de fluorescencia lo que indica que entre las bases del DNA no había la molécula anterior (no hubo intercalación del BE irradiado).

Además, se hizo un barrido de absorbancia a diferentes longitudes de onda para observar cambios en los picos de absorción del BE en las que no se observó fenómenos de ipsocromía ni batocromía evidentes que diferencie ambas moléculas, únicamente se encontró picos variables a 210, 265 y 480 nm, siendo el máximo descenso de absorbancia a 270 nm.

Sobre la base de estos resultados se diseñó un descontaminador piloto, el mismo que es un recipiente de plástico de 29 x 42 x 23 cm para irradiar el BE utilizado, ya sea en geles o en soluciones, a fin de evitar el escape al medio ambiente de los gases producidos por el calentamiento de las soluciones se añadió un tubo de salida de gases cargado con 85 g de carbón activado que representa 42.500 m² de superficie de adsorción; se construyeron tres descontaminadores que se entregaron para su prueba a los laboratorios de SELADIS, Instituto de Biología Molecular y Biotecnología y la Carrera de Bioquímica. Si bien el bromuro de etidio pierde la capacidad de fluorescer no se tiene aun evidencias contundentes de que haya perdido su capacidad mutagénica, para lo cual se propone que el siguiente paso sea demostrar su inactivación en un sistema vivo como es el uso de bacterias mediante el test de Ames.

EVALUACION DE LA CAPACIDAD MUTAGÉNICA DEL BROMURO DE ETIDIO IRRADIADO CON LUZ ULTRAVIOLETA Y LUZ SOLAR, MEDIANTE EL TEST DE AMES

COORDINADOR: MSc. Rolando Santos Sánchez Montaña

PARTICIPANTES: Irahola Schmeisser Pablo Alfredo, Callejas Icuña Marisol Tatiana.

UNIDAD EJECUTORA: Carrera de Bioquímica

La principal forma de detección de la presencia de ácidos nucleicos es mediante la tinción con agentes intercalantes como el bromuro de etidio (BE), que es común en laboratorios donde se detectan ácidos nucleicos para la enseñanza, investigación y servicio. Los geles, las soluciones, los equipos, instrumentos y envases contaminados con BE no son tratados adecuadamente, lo que repercute en el medio ambiente y en forma directa a todas las personas que trabajan en estas instituciones.

Actualmente se tienen protocolos de desactivación del BE, en los que se deben utilizar reactivos que representan un costo adicional. En un trabajo anterior se demostró que la luz ultravioleta y la radiación solar son capaces a diferentes tiempo de producir la pérdida de la capacidad de fluorescer del BE, evidenciando además la pérdida de capacidad de intercalación en el DNA, sin embargo, la pérdida de tales propiedades no se pueden extrapolar a la capacidad mutagénica del BE, debido a que podría simplemente haber perdido su capacidad fluorescente y aun tenga la capacidad de intercalarse al DNA, y mantenga su capacidad mutagénica.

El test de Ames es uno de los métodos recomendados por diferentes organizaciones de distintos países para la evaluación de la mutagenicidad de productos químicos, fitosanitarios, farmacéuticos, alimentarios, muestras ambientales, etc. Este ensayo detecta principalmente la inducción de mutaciones puntuales, sea sustitución, adición o deleción de uno o pocos pares de bases. Es un ensayo de primer nivel en el que se utilizan diferentes cepas bacterianas de *Salmonella typhimurium* que tiene una mutación en el operón histidina, lo que les confiere un fenotipo auxotrófico para la histidina.

El test de Ames fue utilizado en estudios de detección de mutágenos en orina de fumadores y contaminación ocupacional con citostáticos. Este test se basa en tratar cepas his- con diferentes dosis de la muestra y cuantificar el número de colonias que reversion al fenotipo salvaje. Se detecta una relación respuesta dosis y comparando con la reversión espontánea. Existe una amplia base de datos que demuestra que muchos compuestos químicos positivos en este ensayo lo son también en otros de nivel superior, lo que argumenta su utilidad. En el presente trabajo se probará la capacidad mutagénica del BE sometido a diferentes tiempos de irradiación con luz ultravioleta y luz solar. Se utilizó soluciones de BE a una concentración 2 a 0,125 ug/ml, irradiadas a 2 y 4 horas con luz ultravioleta y luz solar, respectivamente (la concentración de BE que se utiliza en laboratorio es de 0,5 ug/ml). Se utilizó la cepa TA-98 sobre la que se hizo actuar el BE irradiado y como controles positivos el BE no irradiado y 2 aminofluoreno (0,5 ug/ml), para luego efectuar el recuento de las colonias revertantes inducidas y espontaneas.

La capacidad mutagénica se compruebe mediante el Índice de Mutagenicidad (IM) que se calcula por el cociente entre el número de colonias revertantes inducidos por el compuesto sospechoso y el número de colonias revertantes espontáneos en un medio libre de mutágenos, se considera como compuesto mutagenico cuando el valor de IM es mayor a 2. El IM del BE no irradiado y del 2 aminofluoreno fue bastante alto (incontable). El BE irradiado con LUV a 4 horas llega a presentar un IM menor a 2 (umbral mutagénico). Lo interesante es que con luz solar el BE no muestra actividad mutagénica ni siquiera a 2 horas, superando a la irradiación con LUV, esta respuesta podemos interpretar de dos formas: primero que la luz solar sea mucho mas inactivante que la luz ultravioleta y segundo, que la evaporación de la solución de BE ha provocado una respuesta equivocada en el test de Ames. Considerando la primera interpretación, de acuerdo a reportes del Laboratorio de Física de la Atmosfera de la UMSA, en los meses agosto y septiembre en los que se llevó a cabo la irradiación del BE, presenta generalmente un mayor Índice de UV solar en los últimos años, lo que puede haber influido a que el BE se inactive con luz solar con mayor eficacia que con luz UV de lámpara germicida. Por otro lado, sin descartar el anterior punto de vista puede que la solución de BE se haya evaporado en cantidad suficiente que haya disminuido su concentración, a pesar que la irradiación se la efectuó en forma refrigerada para que no caliente la solución.

IDENTIFICACIÓN DE CEPAS RESISTENTES DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS APLICANDO LA TÉCNICA PCR A TIEMPO REAL

COORDINADORA: Dra. Angélica María Espada Silva

CORREO ELECTRÓNICO: angelicaespada@yahoo.com.ar

PARTICIPANTES: Dr. Marcos Conde, Dra. Hilda Aspillaga

UNIDAD EJECUTORA: Instituto SELADIS

La resistencia a los fármacos antituberculosos surge como un nuevo desafío a nivel mundial y especialmente en países en vías de desarrollo como Bolivia. Las estadísticas muestran que es un problema en crecimiento en Las Américas. Según la OPS para el 2005 se notificaron 227.616 casos nuevos de tuberculosis pulmonar; de los cuales se realizaron 17.447 (7,8%) pruebas de Sensibilidad y resistencia, encontrándose 310 (1,7%) casos de TB MDR con relación al 2004 que fue del 1,5%.

El objetivo principal aplicar la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en Tiempo Real TR, para detectar cepas resistentes de Mycobacterium tuberculosis, a Rifampicina (RIF), Isoniacida (INH) y Etambutol (EMH), en corto tiempo, con alta sensibilidad, baja complejidad y alta reproducibilidad, por ser estos antibióticos parte del tratamiento antituberculoso estandarizado, además de la pirazinamida (PZA). Actualmente los pacientes con tuberculosis, deben someterse a un tratamiento que no siempre resulta ser efectivo, debido al incremento de cepas resistentes de Mycobacterium tuberculosis, esta resistencia actualmente es determinada laboratorialmente en un lapso tres meses o más, Por tal motivo es de gran importancia la implementación de técnicas que permitan una detección rápida de Mycobacterium tuberculosis resistente en muestras clínicas, así como también en cepas aisladas en cultivo.

Se trabajo en el Instituto SELADIS con el Sistema de PCR en TR StepOne de Applied Biosystems por ser un equipo de PCR más versátil utilizado en la actualidad, con capacidad de analizar hasta 48 muestras simultáneamente, detectar tres secuencias en una misma muestra, utilizando un volumen mínimo de 10 microlitros, en un tiempo comprendido entre 45 minutos a dos horas por corrida.

Para aplicación de esta nueva tecnología se trabajo en la optimización de los protocolos PCR, para la identificación de Mycobacterium tuberculosis usando un par de primers y una sonda marcada con el fluorocromo FAM (sonda TaqMan MGB), específicos del complejo M. tuberculosis, para amplificar un segmento de 363 pares de bases presentes en el gen rpoB.

Para esto se emplearon reactivos que se mezclan en la Mix PCR, aspecto importante debido a que para el PCR -TR el Mix PCR ya viene en un kit, y el costo supera en 10 veces al del Mix preparado en el laboratorio. Como templado se emplearon ADN de cepas de M. tuberculosis.

Para identificación de mutaciones causantes de resistencia se utilizo un par de primers y dos sondas que identifican mutaciones presentes en el gen rpoB, dentro de un segmento de 81 pares de bases, segmento que ha sido reportado como responsable de causar resistencia a Rifampicina. La sonda rpoB524-529 marcada con FAM detecta mutaciones en los codones 524 a 529 y rpoB529-533 marcada con VIC detecta mutaciones en los codones 529 a 533.

A su vez se emplearon dos pares de primers con sus respectivas sondas, una marcada con FAM para detectar mutación en el codón 315 del gen katG que determina resistencia a Isoniacida y otra sonda marcada con VIC para detectar mutación el codón 306 del gen embB que determina resistencia a Etambutol.

Se realizo el estudio con 40 cepas resistentes de Mycobacterium tuberculosis, procedentes del Laboratorio de Referencia en Tuberculosis del INLASA, fenotipificadas resistentes a Rifampicina, Isoniacida y Etambutol, por el método de las Proporciones de Canetti y el la Nitrataasa, correspondiendo 19 a Santa Cruz, 16 a Cochabamba, 4 a La Paz y 1 de Tarija y 50 muestras de esputo de pacientes con tuberculosis del Instituto Nacional del Tórax de La Paz, para identificar la presencia de M.tuberculosis por PCR -TR.

Las 40 cepas analizadas por PCR- TR, fueron confirmadas de ser del Complejo M. tuberculosis usando la sonda Tb control, obteniendo CT de 20 a 22, indicativo de que se trabajo con buena cantidad de ADN micobacteriano.

Para la especificidad de la PCR, se empleo ADN de cepas de Escherichia coli ATCC 25993, Serratia marsescens, Proteus mirabilis, y Pseudomona aeruginosa en las cuales no se obtuvieron curvas de amplificación en la PCR, lo que demuestra una especificidad del 100%.

En las pruebas de resistencia, se encontraron 6 cepas con mutación en el codón 315 del gen katG y 3 con mutación en el codón 306 del gen embB. En el gen rpoB no se obtuvieron amplificaciones de PCR, por lo que no se puede indicar si hubieron o no mutaciones en este gen.

Para las 50 muestras clínicas de esputo con resultado positivo de baciloscopia, se detectó la presencia de M. tuberculosis por PCR en Tiempo Real en 36 de las muestras.

Los resultados permiten observar que las pruebas moleculares son específicas, sensibles, y tienen muy buena aplicación para la detección de resistencia de M. tuberculosis. Pero existen limitaciones como son los mecanismos de resistencia que presentan los bacilos, las múltiples mutaciones presentes en los genes, además de que en la actualidad no se han determinado todas las mutaciones que pueden causar resistencia.

**IMPLEMENTACIÓN DE SISTEMA
DE GESTIÓN DE CALIDAD EN EL INSTITUTO SELADIS COMO
MEJORAMIENTO CONTÍNUO DE CALIDAD**

COORDINADORA: Dra. Zorka Mayrena Castillo Vacano

PARTICIPANTES: Dra. Sara Pérez L., Dra. Heidy García, Dra. Agélica Espada, Dr. Fernando Sossa

UNIDAD EJECUTORA: Instituto SELADIS

La medicina moderna ha incorporado una preocupación creciente por la calidad, entendida como poder asegurar al paciente cuáles pueden ser sus expectativas dentro de un margen de variación aceptado como esperable.

Dentro de este concepto de Calidad se encuentra el de Gestión de la Calidad, que se define como el conjunto de acciones o actividades coordinadas para establecer la Política y los Objetivos de Calidad, y para la consecución de dichos objetivos, los que son necesarios para proporcionar la confianza de que un servicio satisfará las expectativas de los clientes.

El sistema de calidad abarca todos los componentes y recursos de la organización, incluidos el suministro, manejo y mantenimiento de los artículos que se utilizarán en los procesos: equipos y materiales. En un laboratorio, equipos y materiales críticos, junto con su gestión adecuada, son requisitos para un funcionamiento seguro y fiable. Los equipos y materiales utilizados deben ser capaces de operar de modo uniforme dentro de los límites y estándares establecidos. Tienen que haber sido calificados y validados con el fin de prevenir el incumplimiento de las especificaciones de calidad requeridas.

Por esta razones el Instituto SELADIS en busca de satisfacer las expectativas del cliente y mejorar la calidad de sus procesos implementó un SGC dentro de normas conocidas y cuya meta final es la de certificar el Instituto.

Objetivo General

- Realizar la implementación del SGC en el Instituto SELADIS

Metodología

- Se realizó el análisis y diagnóstico situacional del Instituto para determinar el grado de cumplimiento de requisitos especificados según

la norma ISO 9001:2000 y NB-ISO 15189:2005

- Se coordinó la formación del personal en relación a la aplicación de normas de calidad,
- Se elaboraron documentos requeridos por la norma NB-ISO 15189:2005 y documentos requeridos por el Instituto. Se elaboró el formato de la documentación.
- Se aplicó el programa de calibración y mantenimiento de equipos e instrumentos
- Se aplicó los formularios elaborados en la fase de implantación del SGC.
- Se realizó una fase de auditorías internas a todo el SGC
- Se realizó evaluación de funcionamiento del SGC en base a indicadores definidos en la documentación elaborada según requisitos de calidad

Resultados

En el análisis de situación se observó que al no existir un SGC en el Instituto, los requerimientos de la NB-ISO 15189:2005 no se cumplían. Es así que se llevaron a cabo las siguientes actividades:

- Se realizaron 3 cursos de sensibilización y capacitación en Sistemas de Gestión de Calidad (Sensibilización en SGC, Documentación en SGC y Auditorías Internas) con aprobación de todos los jefes y responsables de laboratorio y áreas administrativas.
- En la fase de implantación se elaboraron los siguientes documentos requeridos por la norma de referencia:
 - Control de Documentos
 - Control de Registros
 - Auditorías Internas
 - Formato de los Documentos
 - Acciones Correctivas
 - Acciones Preventivas
- Se construyó la política de calidad y los objetivos de calidad del Instituto, Misión y Visión Institucional.
- El personal del Instituto elaboró los documentos requeridos por el Instituto:
 - Manual de Procedimientos Operativos Generales de cada laboratorio
 - Manual de Procedimientos Operativos Específicos de las áreas administrativas y de apoyo del Instituto.
 - Manual de Procedimientos Operativos Específicos de cada laboratorio

(se completó los mismos)

- Manual de Bioseguridad del Instituto y de cada laboratorio
 - Manual de Funciones del Instituto
 - Reglamento Interno del Instituto
 - Reglamento Interno de Funcionamiento de Comisiones (Comisión de Calidad y Técnica, de Enseñanza, de Servicios, de Bioseguridad y de Investigación)
 - Instructivos de Limpieza de Infraestructura, de Mantenimiento y Limpieza de Equipos, de Preparación de Reactivos, de Trabajo del Personal, de funcionamiento de equipos, de Recepción y Toma de Muestras)
 - Formularios específicos y generales para cada laboratorio y área administrativa y de apoyo del Instituto.
- Se realizó una auditoría a todo el SGC en todas las áreas, encontrándose observaciones y no conformidades menores que se corrigieron en un 90%.
 - Se tiene una sistemática de control y resguardo de la documentación y los registros.
 - Se entregó a responsables de área y de laboratorio sus documentos respectivos aprobados para su aplicación.
 - Se aplicó el programa de calibración y mantenimiento de equipos e instrumentos enviando equipos a IBMETRO para calibración y otros equipos fueron reparados.
 - Se tiene en resguardo la documentación elaborada en medio magnético como físico.
 - Se aplican los formularios respectivos para cada área.
 - Se hizo la evaluación del funcionamiento del SGC en base a indicadores definidos.

Conclusiones

Se implementó el SGC en el Instituto con la elaboración de toda la documentación requerida, se aplican los formularios respectivos, se hace seguimiento a la satisfacción del cliente, se espera contar con personal exclusivo del SGC para lograr la evaluación constante del sistema en todos sus aspectos.

INVESTIGACIONES ORIENTADAS A LA VALORACIÓN/VALIDACIÓN DE FARMACOPEAS TRADICIONALES LOCALES POCO CONOCIDAS

COORDINADOR: Alberto José Giménez Turba Ph. D.

CO-COORDINADOR: Esther Ninoska Flores Quisbert Ph. D.

UNIDAD EJECUTORA: Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas (IIFB)

El Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas (IIFB), de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, (RES. HCU 009/88, 5/Febrero/1988) está conformado por cuatro áreas temáticas de investigación: Química Farmacéutica; Farmacología; Biotecnología y Bioquímica Molecular (RES. HCF 242/09, 29/Julio/2009). Todas las áreas cuentan con manuales de técnicas de investigación y funcionamiento, como parte de los mecanismos de control de calidad de las investigaciones, aspectos que han permitido conseguir financiamientos nacionales e internacionales y conseguir el sólido desarrollo, de sus investigaciones, que se ve reflejado en el número de proyectos financiados, así como la calidad de sus publicaciones en formas de: Libros; Manuales; Tesis; Tesinas y Artículos Científicos en revistas nacionales e internacionales.

El Área de Química Farmacéutica (AQF), está compuesta de cuatro unidades de investigación: Química de Productos Naturales; Desarrollo de Formulaciones Farmacéuticas; Evaluaciones Biológicas y Biotecnología Vegetal, sus trabajos se centran en estudios sobre plantas medicinales antiparasitarias descritas en farmacopeas tradicionales locales y poco conocidas, con investigaciones orientadas al descubrimiento de nuevos principios activos que puedan ser utilizados en el tratamiento de enfermedades parasitarias desatendidas como: Las Leishmaniasis (*Leishmania spp*); El Paludismo (*Plasmodium falciparum*); El Mal de Chagas (*Trypanosoma cruzi*) y Las Parasitosis Intestinales (*Giardia spp*).

Antecedentes

El IIFB inició sus estudios sobre farmacopeas tradicionales locales, en 1993, con donaciones de la Fundación Alexander von Humboldt-Stiftung

(AvH-Stiftung, Alemania). Estas primeras donaciones le permitieron, entre 1993-96, acceder a dineros, para hacer estudios etnobotánicos y etnofarmacológicos de farmacopeas tradicionales, a través del Fondo Nacional para el Medio Ambiente (FONAMA-EIA, Bolivia). Durante este proyecto se realizaron inventarios etnobotánicos de especies vegetales utilizadas por: Los Chacobo, (Alto Ivon, Beni); Los Mosekene (Santa Ana, Covendo y Muchanes, La Paz) y Los Raqaypampeños, (Valle de Mizque, Cochabamba). Se evaluaron biológicamente todas las plantas colectadas (aprox. 600 especies). Entre 1996-99, el AQF-IIFB consiguió fondos para documentar las especies vegetales utilizadas por comunidades Tacana (norte del Departamento de La Paz), Llevando adelante el inventario de 247 especies vegetales, se evaluaron biológica y químicamente algunas plantas utilizadas como medicinales (150 especies) . El proyecto generó dos libros que son hoy en día, para el AQF-IIFB, la base de las investigaciones, en campo y laboratorio, orientadas a valorar y validar la farmacopea Tacana.

Estos trabajos fueron la base para integrarnos a la Red Iberoamericana de Investigación del CYTED (1998-2009), en la cual el AQF-IIFB, entre 2000-03, se hizo cargo de la coordinación del Proyecto CYTED X.5 "Antiparasitarios" que contó con la participación de 18 laboratorios de 10 países (Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, España, Guatemala, México, Panamá, Paraguay y Perú). Este proyecto permitió seleccionar especies comunes de interés regional, plantas de la familia Piper, y nos permitió iniciar estudios sobre la especie amazónica Galipea longiflora (Evanta), por su uso tradicional en la cura de las leishmaniasis. Entre los años 2001-04, el AQF-IIFB, integro un proyecto multilateral de la OEA (Argentina, Bolivia, Colombia, Costa Rica, Guatemala y Panamá) En este proyecto se generó una base de datos sobre estudios botánicos, biológicos, farmacológicos y químicos con información conjunta de cerca de 150 especies de plantas utilizadas en las farmacopeas, de diversos grupos étnicos, utilizadas en tratamientos de afecciones de la piel, malaria, leishmania, Chagas y cáncer. El proyecto permitió identificar la necesidad de profundizar en los estudios químicos y biológicos sobre la Galipea longiflora, y a abordar temas de validación pre-clínica así como de sostenibilidad para el aprovechamiento de esta importante planta antiparasitaria.

Entre 2003-07, los estudios de sostenibilidad para la producción de alcaloides leishmanicidas de Galipea longiflora, han incluido técnicas de biotecnología vegetal, a través del proyecto JEAI-Bioleish, que ha permitido la adaptación, in vitro, de esta especie medicinal para la generación de biomasa y la producción de los principios activos, demostrando que esta especie amazónica puede ser sujeto de estudios de producción bajo condiciones de laboratorio si se consiguen mayores fondos para este fin.

Estudios de valoración-validación de la Farmacopea Tacana

La especie Galipea longiflora (Evanta) es un árbol, de entre 9 a 12 metros de altura, que se distribuye en los bosques tropicales de los últimos contrafuertes andinos de los departamentos del Beni y La Paz, también conocida como Yuruma Huana Epuna, por los Tacana; Ivab'ta por los Mosekenes y Tantac por los Tsimane, entre estas etnias tiene el nombre común de Evanta y se le asignan usos tradicionales en casos de: Diarreas; Disentería; Parásitos intestinales; Debilidad en niños y bebés; Enflaquecimiento; Fortificante para adultos y Espundia.

Sobre la base de los antecedentes descritos, el AQF-IIFB obtuvo fondos a través de los proyectos UMSA-IDH 2007 con el proyecto "Caracterización química, biológica y farmacológica de los alcaloides totales de Galipea longiflora (Evanta) para el tratamiento de las leishmaniasis" (08-2008al 09-2009). En el proyecto se logró la caracterización química, de los principios activos mediante técnicas de cromatografía y espectroscopía , la evaluación biológica, en cultivos de parásitos y se determinaron valores de la IC50 de los alcaloides totales sobre cepas nativas y de referencia de leishmania (promastigotes y amastigotes) , se consiguió la obtención de parámetros toxicocinéticos en reactivos biológicos y se desarrollaron estudios de farmacotécnica que han permitido desarrollar formulaciones farmacéuticas, utilizando los principios activos totales de esta planta, que están siendo utilizadas en evaluaciones clínicas con el apoyo de la cooperación Sueca.

Los datos científicos acumulados, sobre la Evanta, permitieron obtener el Aval del Comité Nacional de Bioética con el fin de iniciar estudios clínicos, en Junio del 2007, para el tratamiento de la leishmaniasis y su valoración

frente al tratamiento de primera línea el Glucantime en el Hospital de Palos Blancos, a través del proyecto: “Enfermedades Infecciosas, Nuevas Estrategias Terapéuticas: Evanta en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea” dentro del programa UMSA-ASDI/SAREC, Subprograma Salud (2007-12). Entre los resultados más destacables del proyecto se encuentra la actividad inmunomoduladora y gastroprotectora de los principios activos , que de alguna manera han permitido justificar la eficacia cercana al 75% en la curación de los casos tratados y documentar una falta de efectos adversos de las formulaciones, a base de Evanta, a diferencia del Glucantime que presenta una elevada toxicidad hepática, nefrotoxicidad y arritmias cardíacas.

Más recientemente, en base a los resultados obtenidos en los estudios clínicos frente a la leishmaniasis cutánea, y sobre la base de los usos tradicionales, en el tratamiento de las parasitosis intestinales, el AQF-IIFB, ha conseguido fondos del Programa UMSA-IDH 2009 y 2011 para los Proyectos “Desparasitación de Niños en Escuelas Rurales I y II” (03-2010 al 12-2011) y (04-2012 al 12-2013) , que se centran en estudios de validación de campo de la Evanta (2010-13) dirigidos al desarrollo de trabajos piloto experimentales en desparasitación de población infantil (entre inicial a quinto básico) en la Escuela Charcas II, utilizando jarabes de Evanta y valorando frente al tratamiento de primera línea del Ministerio de Salud y Deportes, Mebendazol. Al mismo tiempo ejecutamos un diagnóstico, de los niveles de incidencia de parasitosis intestinal en niños de las escuelas en las zonas de La Cascada y El Sillar, dado que representan comunidades en eco regiones diferentes pero la misma zona geográfica del Departamento de La Paz, las tres escuelas pertenecen al núcleo de Inicua. Los resultados preliminares indican parasitemia en el total de las muestras por protozoarios y una infección concomitante con helmintos en casi el 50% de las muestras de todos los niños, con una media cercana a 5 parásitos por niño, y que los jarabes de Evanta presentan una eficacia en la eliminación de helmintos cercana al 60% (frente a un 70% del Mebendazol pero a 1,200mg, siendo que la dosis recomendada es de 500mg, dosis con una eficacia inferior al 40%). Al mismo tiempo la Evanta mostro valores del orden del 49% para protozoarios (frente a valores inferiores al 40% para Mebendazol). Nuestros estudios están aún en curso y aún no es pertinente llegar a conclusiones

definitivas, pero los resultados preliminares son prometedores y obligan a pensar en la importancia de iniciar e implementar sistemas de producción para un desarrollo y uso sostenible de esta maravillosa planta medicinal utilizada por los Tacana, Mosekene y Tsimane.

Conclusiones

Tomando en consideración los trabajos realizados sobre la *Galipea longiflora* (Evanta) y sobre la base de las investigaciones de valoración-validación de la Farmacopea Tradicional Tacana que viene realizando el AQF-IIFB, la UMSA el 01 de Octubre de 2010, ha distinguido al Señor Don Rogelio Chuqui Crespo, con el Título de Doctor Honoris Causa, primer sabio nativo reconocido por nuestra casa de estudios superiores, a manera de reconocimiento de los Derechos de Propiedad Intelectual de los Pueblos Tacana y nativos, con la firme intención de hacer notar la importancia de realizar estudios de las farmacopeas locales poco conocidas, ya que las diversas etnias mantienen un profundo conocimiento de la biodiversidad, conocimiento que se ve amenazado por el serio problema de extinción ligado a los procesos de aculturización de las sociedades nativas y la destrucción del medio ambiente en los países en vías de desarrollo, conocimiento que, científicamente evaluado, puede ayudarnos a definir el potencial de nuestra biodiversidad y aportar soluciones alternativas a enfermedades predominantes en nuestro medio.

Agradecimientos

Diversas agencias internacionales y nacionales han colaborado en el desarrollo de los estudios de farmacopeas tradicionales en el IIFB, siendo las más relevantes: AvH-Stiftung (Alemania); Proyectos del programa UMSA-Asdi/SAREC (Suecia); Proyectos UMSA-DIPGIS-IDH 2007-2011; Proyectos FONAMA EIA (USA-Bolivia); International Foundation of Sciences (IFS, Suecia); Cooperación Francesa JEA (IRD, Francia); Agencia Española de Cooperación Iberoamericana (AECI, España); Programa de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED, Iberoamérica); Organización de los Estados Americanos (OEA, Washington); Secretaria Ejecutiva del Convenio Andrés Bello (SECAB, Colombia), Proyectos IIFB-UMSA-OPS/OMS (Red RAPMA).

**EVALUACIÓN QUÍMICA Y TRATAMIENTO BIOLÓGICO
(BIORREMEDIACIÓN Y BIODEGRADACIÓN)
DE DRENAJES ÁCIDOS DE LA MINA
MACHACAMARQUITA-POOPÓ-ORURO COMO
MODELO DE TRATAMIENTO AMBIENTAL**

COORDINADORA: Maria Teresa Alvarez Aliaga Ph. D.

CO-COORDINADORA: Maria Eugenia Garcia Moreno Ph. D.

UNIDAD EJECUTORA: Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas (IIFB)

Bolivia es un país donde la actividad minera continúa siendo una de las actividades económicas más importantes, pero a la vez establece una de las principales fuentes de contaminación ambiental. Los drenajes ácidos de mina (DAM) constituyen la forma de contaminación minera más común ya que resultan de la oxidación natural de minerales sulfurados, tales como pirita, calcopirita y otros, presentes en pasivos ambientales y diques de colas. Los DAM están caracterizados por acidez extrema, altas concentraciones de sulfatos y metales pesados disueltos, afectando de esta manera a masas de aguas mayores contaminando las mismas, produciendo como consecuencia la alteración del equilibrio ecológico y la muerte de entidades biológicas expuestas a estos contaminantes químicos presentes en estas aguas.

Las tecnologías convencionales disponibles de tratamiento de aguas contaminadas con metales pesados son también altamente contaminantes. Sin embargo, gracias a la innovación y evolución tecnológica adquirida en las últimas décadas se ha logrado la implementación de procesos biotecnológicos, siendo más eficaces el tratamiento de los metales y la remoción de la acidez con mínimo impacto ambiental. Los procesos biotecnológicos pasivos y activos ofrecen una alternativa menos costosa a las tecnologías convencionales. Dentro de estos, el empleo de procesos de biorremediación para la precipitación de metales pesados constituye una tecnología biológica ampliamente usada y de fácil aplicación. La biorremediación en este contexto, consiste en la precipitación insoluble de los sulfuros metálicos y la alcalinización del medio por el bicarbonato, donde las bacterias sulfato reductoras (BSR) producen este sulfuro de hidrogeno

y bicarbonato reduciendo sulfatos y oxidando la materia orgánica. En este sentido se pretende buscar alternativas de mitigación y control de la contaminación por metales pesados en los cuerpos de agua. El proyecto planteado ofrece esta alternativa factible, de bajo costo frente a los costosos tratamientos químicos usados actualmente. Sin embargo, es importante resaltar que la ayuda económica recibida a través de los proyectos financiados por la Agencia de Cooperación Sueca para el Desarrollo (ASDI) ha facilitado en gran magnitud el inicio y la prosecución de esta línea de investigación.

El presente trabajo contempla dos aspectos importantes: la determinación y caracterización física, química y microbiológica de la contaminación minera en los drenajes ácidos y, el estudio y planteamiento de procesos de Biorremediación de DAM.

Se han colectado muestras de aguas y sedimentos de diferentes puntos a lo largo del drenaje minero y de un cuerpo de agua adicional, usado como blanco. Dichas muestras fueron transportadas y tratadas de acuerdo a normas para dichos fines. El trabajo conjunto de los investigadores de los laboratorios del Instituto de Investigaciones Farmaco Bioquímicas y del Instituto de Investigaciones Químicas involucrados en este proyecto, ha permitido la puesta en marcha de protocolos de determinación de metales pesados por Espectrometría de Absorción Atómica, métodos volumétricos y espectrofotométricos y, el establecimiento de procesos de bioprecipitación de metales pesados a escala de laboratorio.

Mediante la caracterización química del DAM se ha logrado determinar la presencia de cationes y aniones. Cationes: Ca, Mg, Na, K, Fe, Mn, Cu, Cd, As, Zn y Pb (Determinación por Espectrometría de Absorción Atómica) y aniones: Alcalinidad (HCO_3^-), Cl^- , NO_3^- , SO_4^{2-} y PO_4^{3-} . (Determinación por métodos volumétricos y espectrofotométricos).

Se establecieron columnas de Winogradsky con las muestras de agua y lodo en condiciones ácidas. Luego del desarrollo de las comunidades microbianas, la zona sulfato reductora fue inoculada en condiciones anaerobias y pH 4 con distintas fuentes de carbono, entre ellas residuos agrícolas. Se establecieron 2 consorcios microbianos sulfato reductores

acidófilos, capaces de ser aplicados a biorreactores para la producción de sulfuro de hidrógeno en condiciones ácidas. El establecimiento de sistemas de bioremediación en dichas condiciones permitirá el tratamiento directo de drenajes ácidos de mina utilizando residuos agrícolas como materia orgánica oxidable.

Experimentos previos de bioprecipitación de metales pesados con sulfuro de hidrogeno demostraron una eficiencia de remoción mayor al 95% de los metales catiónicos divalentes presentes en cuerpos de agua contaminados. El aporte del presente proyecto es la obtención de consorcios microbianos acidófilos capaces de realizar la producción de sulfuro de hidrogeno a pH bajos, tal y como son las condiciones típicas del DAM y verificar la capacidad de remoción de metales a través de la bioprecipitación en condiciones extremas.

Las condiciones químicas y biológicas necesarias para la biorremediación a través de la bioprecipitación de metales pesados ha sido una vez más corroborada. Sin embargo, el establecimiento de procesos a mayor escala in situ son indispensables para lograr introducir esta tecnología de tratamiento ambiental en nuestro medio. Con dicho propósito, es necesario que entidades del Gobierno relacionadas con la minería, medio ambiente y aguas, y la Universidad desarrollen una cooperación estrecha que permita la implementación de dicha biotecnología.

PRODUCCIÓN DE ENZIMAS DE ORIGEN MICROBIANO PARA EL USO DEL SECTOR TEXTIL, AGRÍCOLA Y QUÍMICA FINA PURIFICACIÓN DE ENZIMAS HIDROLÍTICAS Y REDOX PRODUCIDAS POR MICROORGANISMOS DE LA DIVERSIDAD BOLIVIANA CON IMPACTOS EN PROCESOS INDUSTRIALES

COORDINADOR: Luis Enrique Terrazas Siles Ph. D. (†)

CO-COORDINADORA: María Teresa Álvarez Aliaga Ph. D.

UNIDAD EJECUTORA: Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas (IIFB)

Al ser las enzimas catalizadores de reacciones químicas, cumplen un papel facilitador en la bioconversión y biotransformación de sustratos o compuestos específicos, generando productos de interés en diferentes campos de la ciencia. Los sistemas enzimáticos microbianos suponen actualmente un importante potencial biotecnológico aplicable en numerosas industrias en el ámbito de las denominadas tecnologías limpias o tecnologías sostenibles. Las industrias son las más beneficiadas por la aplicación de estas enzimas, principalmente las industrias papeleras, textiles, agrícolas y de alimentos. Bolivia es un país diverso en áreas geográficas y cada una de ellas con abundante diversidad microbiana productora de una gran variedad de enzimas en condiciones algunas veces extremas, como ser altas o bajas temperaturas, elevada concentración salina, condiciones ácidas o alcalinas, etc. El estudio del potencial biotecnológico de la biodiversidad microbiana en cuanto se refiere a la producción de enzimas hidrolíticas y redox ha sido y está siendo gestionado gracias al soporte económico de parte del proyecto Biodiversidad Microbiana y Biotecnología patrocinado por la Agencia Sueca de Cooperación para el Desarrollo (ASDI). Este aporte ha contribuido en el aislamiento y selección de bacterias y hongos productores de enzimas.

Las enzimas más estudiadas por su potencial aplicación industrial son las hidrolasas y las enzimas redox. Dentro de las hidrolasas, potencialmente se encuentran las enzimas que degradan polímeros vegetales tales como la celulosa, hemicelulosa, almidón y pectina, por otro lado también existen enzimas hidrolíticas de proteínas y lípidos (proteasas y lipasas). Las enzimas redox, poseen la versatilidad de catalizar reacciones de oxidación y reducción y por lo general son altamente dependientes de la presencia de oxígeno.

en la reacción. De esta manera se tienen oxidasas, peroxidasas, enzimas ligninolíticas, entre otras.

Ambos proyectos IDH tuvieron el propósito de producir enzimas de origen microbiano tales como oxidasas, peroxidasa, celulasas, lipasas, proteasa, xilanasas, reductasas, deshidrogenadas y polimerasas para ser aplicadas en la industria textil, sector agrícola, industria de alimentos y química fina.

El xilano es uno de los polisacáridos más abundantes de la naturaleza su principal componente es la D-xilosa, su estructura no es homogénea y forma parte de las hemicelulosas presentes en la matriz amorfa de la pared celular vegetal. La degradación del xilano requiere de un complejo de enzimas que actúan de una manera cooperativa para convertir el xilano en sus constituyentes más simples. Las hemicelulasas bacterianas y en especial las xilanasas modifican y transforman la lignocelulosa y otros materiales de la pared celular vegetal. En este sentido se investigó la optimización de las condiciones de cultivo anaeróbico termófilo de la cepa bacteriana FT3 para aumentar la producción enzimática de xilanasas en un sistema libre e inmovilizado. Los resultados obtenidos y publicados de este proceso tiene la finalidad de facilitar la aplicación de xilanasas en por ejm el tratamiento del forraje lignocelulosico consumido por los animales rumiantes, facilitando de esta manera la digestión del mismo y por lo tanto la salud y tamaño de los animales. Los resultados concretos de esta investigación demuestran la degradación o hidrólisis de la paja de trigo cuando se aplican bacterias productoras de xilanasas inmovilizadas en perlas de alginato de calcio.

Por otro lado se logró la producción de enzimas proteolíticas y lipolíticas por parte de consorcios bacterianos. Dichos cultivos a mayor escala, facilitarían la producción estas enzimas para ser aplicadas en "bulk" no purificadas, en procesos de biorremediación de aguas contaminadas con efluentes industriales (textileras y curtiembres), o bien para el desgrasado y pelambre de cueros.

Los hongos Basidiomicetos conocidos como hongos de la podredumbre blanca son capaces de sintetizar enzimas redox, entre ellas las enzimas ligninolíticas, las mismas que han sido utilizadas en nuestras investigaciones para la decoloración de colorantes industriales, logrando así disminuir el impacto de la contaminación de estos colorantes en cuerpos de agua.

La industria textil emplea piedras pómez y oxidantes químicos para el desgaste de material textil, sin embargo este proceso rudimentario altamente contaminante puede ser reemplazado por la tecnología de enzimas. El presente estudio también evaluó la hidrólisis enzimática que se obtiene por resultado de la acción de enzimas celulolíticas de la cepa fungica IB-105 sobre telas de algodón. El fermento liofilizado permitió la liberación de glucosa después del tratamiento enzimático en la tela, obteniéndose como resultado la decoloración de la tela de jean, proceso conocido como Biodesgaste o Biostoning. Se prevé que los resultados puedan ser útiles para la industria textil de La Paz, una de las más importantes actividades de exportación del departamento. Por ejemplo, las enzimas podrían ser empleadas para el bioblanqueo, para el mejoramiento de la textura de las prendas de vestir y para matizar el color de los textiles.

Se trata de 2 proyectos de prefactibilidad de largo aliento que ha venido desarrollando subproyectos de innovación productiva y tecnológica. El paso que se quiere dar ahora es la producción a escala piloto, como una estrategia segura para la transferencia de la tecnología al sector productivo y sector privado.

**APLICACIÓN DE TECNOLOGÍA FITOFARMACÉUTICA
EN EL ESTUDIO DE UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
ARTICULARES A BASE DE EXTRACTOS
(*Buddleja coriacea*; *Xanthium spinosum*; *Senecio
graveolens*; *Urtica urens*)**

COORDINADOR: Eduardo Lucio Gonzáles Dávalos Ph. D.

PARTICIPANTES: Juan Luis Arias M., Wilma Strauss Z., Giovana Limachi V., Maria del Pilar Gutierrez D., Daly Apaza T., Rocio Loza A., Brenda Siñani C.

UNIDAD EJECUTORA: Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas, (IIEFB)

Introducción

El tratamiento de las enfermedades crónicas articulares, como la Artrosis, Artritis Reumatoide, Atritis de Charcot y otras, es de tipo paliativa, que alivia los síntomas de la enfermedad como el dolor, favorecen a mejorar aspectos como la conservación de la movilidad y la reducen al mínimo la incapacidad (Harrison, 2002). Los fármacos más utilizados son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) sin embargo estos también presentan serios efectos adversos.

La tecnología Fitofarmacéutica se desarrolla ya en una gran mayoría de Industrias Farmacéuticas Nacionales e Internacionales e implica una serie de procesos que van desde cultivo de la especie vegetal, estudios preclínicos de carácter farmacológico y toxicológico, estudio de sus componentes químicos, control de calidad del material vegetal como del producto, así como el desarrollo de formas farmacéuticas para llegar a lo que se denomina un Fitofarmaco, el cual para asegurar su eficacia como su seguridad deberá completar su estudio mediante la realización de ensayos de tipo clínico.

En este estudio se enfocan aspectos relacionados con el desarrollo de una alternativa terapéutica para el tratamiento de enfermedades articulares, empleando principalmente los extractos de las especies vegetales *Xanthium spinosum* (Amor seco); *Urtica urens* (Ortiga); *Baccharis latifolia*

(Chilka); *Buddleja coriacea* R. (Kiswara) y otras especies nativas de regiones andinas y valles interandinos de Bolivia, aplicando para ello los principios de la tecnología Fitofarmacéutica.

Metodología

Se realizan trabajos de campo para la recolección de las especies; procesos de secado y almacenamiento de material vegetal; técnicas para la valoración del control de calidad: screening fitoquímico, técnicas cromatográficas, determinación de humedad, cenizas, estabilidad de temperatura, determinaciones organolépticas, evaluación in vivo de la actividad antiinflamatoria y antiartrítica, desarrollo ungüentos y geles.

Resultados

Inicialmente se realizó la recolección de las especies la *Buddleja coriacea* R. de la localidad de San Juan de Huancollo, cercanías del Lago Titikaca, Prov. Manco Kappac, Dpto. de La Paz; el *Xanthium spinosum* se recolectó de la localidad de Taraco, cercanías de Tiahuanacu, Prov. Ingavi, Dpto. de La Paz; el *Senecio graveolens* del Dpto. de Oruro; *Urtica urens* de las afueras de la localidad de Viacha, Prov. Ingavi, Dpto. de La Paz. Se realizaron los herbarios y la autenticación a través del Herbario Nacional de Bolivia. El secado se realizó en estufa a 25°C con circulación de aire, el almacenamiento se realizó en recipientes plásticos con tapa hermética.

Se realizó el screening fitoquímico de las especies para la determinación de terpenos, diterpenos, alcaloides, cumarinas, saponinas, taninos y flavonoides encontrándose estos en diferente proporción de acuerdo a las diferentes especies estudiadas.

Se realizó la determinación de algunos parámetros del control de calidad de los extractos como: la determinación de humedad con resultados que van entre un rango de 7% a 10%, cenizas totales 4% – 14 %, cenizas solubles 0,5% - 1,5%, y elementos extraños 0,018% – 0.024%.

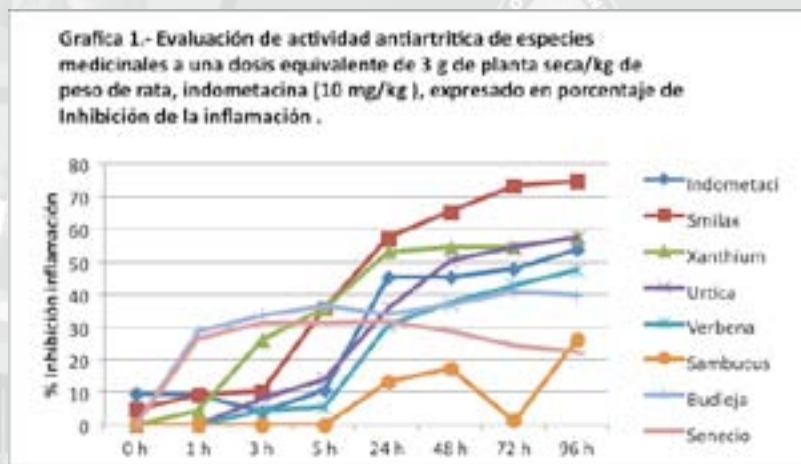
La evaluación de la actividad antiinflamatoria de los extractos en modelo de edema de pata mostro de manera general que los extractos de las especies *Buddleja* y *Senecio* muestran una inhibición de edema inflamatorio entre un 34% a 44%, obteniéndose para el grupo de diclofenaco sódico

una inhibición del 39% a 51%. En el modelo de edema de oreja los extractos hidroalcohólicos de Buddleja y Senecio mostraron una actividad antiinflamatoria entre 20% a 26% y la indometacina de un 35%.

Se evaluó la actividad antiartrítica a través del modelo de carragenina-ACF de los extractos Urtica urens y Senecio graveolens con un de inhibición del proceso de 45% a 55%, la Buddleja no presentó actividad.

y actividad antiartrítica mediante el modelo de inducción de artritis por Carragenina y Adjuvante Completo de Freund.

- Se ha equipado un laboratorio para realizar estudios de preformulación para productos naturales.
- Se ha capacitado recursos humanos en las áreas de Farmacología, control de calidad y desarrollo de preformulaciones
- Estudios complementarios de toxicidad permitirán contar con un producto para realizar estudios clínicos.
- En base a este trabajo se ha permitido proyectar como una necesidad la Maestría en Fitofarmacia.



Se desarrollaron preformulaciones de ungüentos, jarabes y geles, a los que también se les evaluó la actividad farmacológica. Se determinó que los geles brindan mejores facilidades técnicas a la elaboración de preformulaciones a base de extractos de plantas, y también mostraron una buena actividad antiartrítica 30% a 38%.

Conclusiones

- Se ha realizado estudios de control de calidad de la materia prima y formas farmacéuticas, datos que sirven para caracterizar a la especie.
- Se ha observado que los geles son las formas farmacéuticas con varias ventajas tecnológicas para la incorporación de los extractos de plantas.
- Se ha corroborado que los extractos y los geles de las plantas Xanthium spinosum, Buddleja coriacea; Urtica urens, Senecio canescens presentan moderada actividad antiinflamatoria por el modelo de edema de oreja

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD EN PLANTAS MEDICINALES

COORDINADOR: Eduardo Gonzales Dávalos Ph. D.

PARTICIPANTES: Juan Luis Arias M.; Rocio Loza A.; Giovana Limachi V.; Maria del Pilar Gutierrez D.; Vania Herrera; Ana Paula Jimenez D.; Martin Levandro T.

UNIDAD EJECUTORA: Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas (IIFB)

Introducción y Justificación

Con el objetivo de potenciar el uso de plantas medicinales así como el de contar con modelos que permitan cumplir con los requisitos normativos del ministerio de salud para productos naturales y dar continuidad y utilización práctica a las investigaciones que se vienen realizando se hace necesario que las plantas cuenten con estudios de toxicidad. Así mismo para lograr nuevas alternativas fitoterapéuticas es fundamental conocer el perfil de seguridad y eficacia de las especies vegetales, de acuerdo a la ley del medicamento 1785 y el tomo 14 del Min. Salud Previsión Social.

A nivel mundial el empleo de alternativas terapéuticas a base de plantas y de la medicina tradicional ha ocasionado una creciente atracción y atención por investigadores, empresarios, industria farmacéutica, laboratorios artesanales y de la población necesitada, debido a la efectividad observada y reportada así como otros factores étnicos culturales y comerciales.

De acuerdo a reportes expuestos en el I Encuentro de plantas medicinales en Bolivia (UMSA, nov. 2008) se refleja que en la Universidad Mayor de San Andrés se vienen investigando un número importante de especies vegetales, muchas de las cuales han iniciado sus estudios muchos años atrás, otras más recientes, reportando interesantes efectos farmacológicos (leishmanicidas, antimaláricos, antiinflamatorios, antiartríticos, antidepressivos,...); otras se encuentran en fase de formulaciones farmacéuticas, muy pocas en fase de estudios clínicos.

Para dar continuidad y utilización práctica a estas investigaciones que se vienen realizando en los Institutos de Investigación, Carreras y Facultades

de la UMSA se hace necesario que estas especies que presentarán actividad en estudios preclínicos, lleguen a la población se forma más segura y eficaz. En este proyecto se planteó realizar las evaluaciones de las siguientes especies: Baccharis latifolia Urtica urens, Xanthium spinosum, Buddleja coriacea, Satureja Boliviana las cuales ya cuentan con investigaciones avanzadas a través del apoyo financiero otorgado en años anteriores a los principales institutos y unidades de Investigación de la UMSA en esta área.

Métodos

Toxicidad por dosis única:

Según la comisión de las comunidades europeas una prueba de toxicidad aguda es un estudio cualitativo y cuantitativo de los fenómenos tóxicos que pueden derivarse de una administración única de la sustancia o sustancias activas contenidas en los extractos en las proporciones y en el estado fisicoquímico en que están presentes en el producto.

Dicho estudio abarca los signos observados, incluyendo las reacciones locales. El periodo de observación de los animales de experimentación será el necesario para demostrar el daño o la recuperación de los tejidos o los órganos; dicho periodo será generalmente de catorce días y no inferior a siete días, pero sin exponer a los animales a sufrimientos prolongados.

Toxicidad por administración continuada (toxicidad "subaguda" y "subcrónica")

Las pruebas de toxicidad por administración continua tendrán por objeto revelar las alteraciones funcionales o patológicas subsiguientes a la administración repetida de la sustancia activa o de la asociación de sustancias activas, y establecer las condiciones de aparición de dichas alteraciones en función de la posología.

De forma general, será conveniente realizar dos pruebas: a un corto plazo, de una duración de dos o cuatro semanas, y otra a largo plazo, cuya duración dependerá de las condiciones de aplicación clínica. Esta última prueba tendrá por objeto establecer los límites de inocuidad experimental del producto examinado y su duración habitual será de tres a seis meses.

Resultados

En este proyecto se realizó el estudio de la toxicidad in vivo; la evaluación de la actividad citotóxica in vitro en líneas celulares y células de sangre humana periférica; la valoración del control de calidad de las plantas como parámetros integrales de toxicidad, y la evaluación in vivo de los parámetros farmacológicos y de comportamiento de las especies: *Baccharis latifolia*, *Baccharis papillosa*, *Urtica urens*, *Satureja boliviana*, *Xanthium spinosum*. Los resultados de Toxicidad aguda y toxicidad subaguda, tras la administración de los diferentes extractos a dosis diferentes no mostraron mortalidad para ninguna de las especies vegetales; la evaluación citotóxica reveló que los extractos sometidos a estudio son potencialmente no tóxicos (> 1000 ug/ml), la valoración de calidad de las plantas como parámetros integrales de toxicidad reflejan valores dentro de lo establecido y cumplen con los requisitos de exigencia de calidad; los resultados sobre el comportamiento general en ratones después de la administración de extracto de *Baccharis latifolia* y *Baccharis papillosa* muestran efectos no significativos, los extractos hidroalcohólico de *Satureja boliviana* y *Urtica urens* tendrían un posible efecto depresor en las dosis que van desde 3000 a 5000 mg/Kg; la evaluación de la actividad farmacológica mostró que la *Baccharis latifolia*, *Baccharis papillosa*, *Satureja boliviana*, *Urtica urens*, *Phoradendrom trianae*, *Tripodanthus acutifolius* poseen actividad antiinflamatoria.

El trabajo realizado con los resultados de las especies estudiadas, permitirá proyectarlas con mayor facilidad hacia los estudios clínicos, así como también viabilizar la proyección para la elaboración de productos naturales terapéuticos con valor agregado por la industria farmacéutica, como su potenciación en su utilización por la población necesitada.

CARACTERIZACIÓN GENÉTICA Y FENOTÍPICA DE LA TRUCHA DORADA DEL LAGO TITICACA: NUEVAS LÍNEAS DE DESARROLLO PRODUCTIVO EN ACHACACHI

COORDINADORA: Susana Revollo Zepita Ph. D.

PARTICIPANTES: Julián Barra, Gilberto Carrasco, Luis del Castillo, Carlos Huaynapaco, Constancio Gutierrez, Leonor Mejia, Claudia Baptista, Josué Barral, Ximena Taborga, Mónica Sequeiros, Mario Mamani, Rufino Llamaca

UNIDAD EJECUTORA: Instituto SELADIS - LABINGEN

CONTRAPARTES:

- Autoridad Binacional Autónoma del Sistema Hídrico del Lago Titicaca, Río Desaguadero, Lago Poopó y Salar de Coipasa (ALT-TDPS)
- Alcaldía Municipal de Achacachi de la Provincia Omasuyos del Departamento de La Paz
- Instituto Nacional de Laboratorios, Ministerio de Salud y Deportes
- Cantón Chua Visalaya, Provincia Omasuyos del Departamento de La Paz

La trucha dorada producto de experimentaciones de triploidización a diversas profundidades, utilizando la presión natural de las aguas del Lago Titicaca, se caracteriza por ser un pez de un tamaño que oscila entre 60 a 80 cm con 3 a 5 Kilos de peso, crecimiento muy rápido, de carne suave y de gran versatilidad.

En el presente estudio hemos realizado la caracterización fenotípica de la trucha dorada a través de la determinación de sus características anatómicas, morfológicas, bromatológicas y químico moleculares.

Se han recolectado 28 especímenes de trucha dorada de entre 4 a 12 meses de edad, con un peso entre 1 a 3 kilos y de 45 a 56,8 cm de longitud.

Los parámetros anatómicos identificados basados en las mediciones de longitud de mandíbula, cabeza, diámetro de ojo, ancho/alto aleta caudal y diámetro de pedúnculo caudal, nos han permitido obtener resultados en promedio de 92,3 mm, 83 mm, 11,3 mm, 88,4 mm, 46,3 mm y 50,1 mm, respectivamente.

La identificación de determinantes nutricionales de la trucha dorada a través de la cuantificación de proteínas, calcio, Fosforo, y Vitamina A, cuyos parámetros encontrados en un promedio por cada espécimen, se establecen en 22.5 g, 21.99 mg, 217 mg y 102.4 ug, respectivamente, nos permiten confirmar el alto valor nutritivo en cuanto a estos elementos esenciales que ofrecen este tipo de especímenes del Lago Tititcaca.

Asimismo, la presencia de Ácidos grasos de invaluable calidad como son los ácidos grasos poliinsaturados de tipo Omega 3 y Omega 6 es remarcable como elementos exclusivos de estos especímenes, que están presentes en cantidades considerables. Se encontraron en promedio 33,3% ácidos grasos saturados, 40,9% ácidos grasos monoinsaturados, 14,24% ácidos grasos poliinsaturados (Omega 3) y 7,7% ácidos grasos poliinsaturados (omega 6).

Este tipo de ácidos grasos solo son encontrados habitualmente en especies de peces de mar a grandes profundidades, por lo que nuestros resultados nos permiten validar a la trucha dorada como un espécimen con dotes mayores de productividad alimenticia y valor nutritivo de alta calidad.

El análisis genético realizado a través de marcadores de ADN nuclear con las técnicas de Amplificación al Azar del ADN polimórfico (RAPD) y Amplificación de Secuencias Cortas Repetitivas en Tándem (STRs), nos ha permitido conocer un grado de polimorfismo considerable existente en esta especie. Estos resultados son la base de la determinación de su parentesco filogenético con la trucha arco iris habitual especie del Lago Titicaca.

Estos resultados nos han inducido a implementar una ecloserie de trucha dorada en Chua Visalaya, en la misma que se está realizando actualmente la producción de esta variante de especie con fines de producción industrial. Paralelamente, se ha instaurado un nuevo sistema de atracción turística a través de la implementación de la pesca de la trucha dorada en torneos deportivos internacionales, aportando de esta manera con una alternativa más de desarrollo económico para esta provincia.

CREACIÓN DE LA RED NACIONAL DE CENTROS DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE MEDICAMENTOS CIMBOL

COORDINADORA: Msc. Susy Machicado Estrada

UNIDAD EJECUTORA: Centro de Información y Documentación del Medicamento (CIDME)

En el contexto nacional de salud del Estado Plurinacional de Bolivia y haciendo un enfoque retrospectivo con relación a la información sobre medicamentos, podemos referirnos a la misma, como una temática reservada y relegada en el siglo pasado. La inquietud por brindar un servicio, que para ese entonces resultaba ser una idea desacertada, pues sólo se concebía la información de éstos, como la extractada de los libros para enseñanza académica exclusivamente, resultó en un inicio poco atractiva, para el personal de salud. El plantear la creación de un órgano que se hiciese cargo de manejar la temática de los medicamentos, tañía a un proyecto aparentemente vano, el cual se “suponía” iba a truncarse, por no ser una temática de trayectoria en nuestro país.

Crear un CIM?, era la pregunta del millón, para muchos solamente una “biblioteca” más, que reuniría características que la etimología le asigna, “lugar donde se guardan libros”. La verdadera función que desempeñan los CIM no podía ser comprendida a cabalidad, las controversias y oposiciones se sumaban y el futuro se presentaba incierto. Las opiniones equivocadas y apresuradas en su apreciación, concluían que sería una empresa con muy poco alcance, desconociendo todo el arsenal de actividades en beneficio de la comunidad, que acumula hasta nuestros días el Centro de Información y Documentación del Medicamento CIDME.

El trabajo de los CIM es arduo, pero apasionante a la vez, que brindado a la población por diferentes vías, se enfoca en el asesoramiento y difusión del Uso Racional del Medicamento (uso correcto y apropiado, el paciente tiene que recibir el medicamento adecuado y la dosis debida durante un periodo de tiempo suficiente, al menor costo para él y para la comunidad), mismo que es muy poco aplicado en nuestro medio, existiendo una práctica inadecuada del uso de los medicamentos. Por lo tanto ya no es posible realizar una terapéutica racional y segura sin una información adecuada de los problemas que el uso de medicamentos plantea. En este sentido se hace necesaria la creación de la Red de Centros de Información de Medicamentos, encargados de coadyuvar en el cumplimiento de la terapia y el uso correcto de los medicamentos.

EFFECTOS SOCIOCULTURALES GENÉTICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LAS MIGRACIONES POBLACIONALES HUMANAS

COORDINADORA: Susana Revollo Zepita Ph. D.

PARTICIPANTES: Cinthia Cuellar, Modesto Cuevas, Frida D' Rada, Antonio Mendia, Fanny Cardozo, Ximena Taborga, Rosío Buitrago, Mario Rodríguez, Nivardo Rodríguez

UNIDAD EJECUTORA: INSTITUTO SELADIS – LABINGEN

CONTRAPARTE: FUNDACIÓN SALUD RIO BENI, “Dr. Louis Netzer”, Rurrenabaque

La población de Bolivia, actualmente está constituida por una diversidad poblacional humana de orígenes diversos. Se admite que las Américas fueron pobladas hace aproximadamente 20.000 años por grupos asiáticos que cruzaron todo el estrecho de Behringen y hace 11.000 años estas poblaciones, alcanzaron el actual territorio boliviano. La región amazónica boliviana exhibe una considerable diversidad étnica, las poblaciones Tacanas, Mosestenes, y T'simanes, están asentadas en esta región entre otras. Sin embargo, poco se sabe sobre su origen y vida sociocultural de estas poblaciones. Desde el siglo 19 ha sido posible identificar migraciones humanas desde el sur de Bolivia hacia la región amazónica, por tanto se ha producido un flujo genético que ha dado lugar a una enorme diversificación, considerando que los primeros pobladores procedían de Asia y Europa. En el presente estudio se ha investigado los efectos socioculturales, genéticos y epidemiológicos de estas migraciones de poblaciones humanas.

Nuestros resultados sobre el componente sociocultural y epidemiológico, nos permiten decir, por una lado, que los T'simanes conservan muy bien sus hábitos y costumbres, su dieta no ha cambiado y su idioma es muy conservado entre sus habitantes, su principal factor de interferencia cultural es la presencias de iglesias protestantes que influyen negativamente en la cultura T'siman. Por su parte, el Pueblo Tacana atraviesa un fuerte proceso de pérdida de su identidad cultural partiendo desde la transformación de sus hábitos alimenticios a la pérdida de su lengua nativa. Asimismo, el Pueblo Mosesten, ha sufrido una fuerte y rápida transformación debido al turismo que se ha constituido en su principal actividad económica, esta

transformación se nota en sus nuevos hábitos alimenticios, prácticamente han abandonado la caza y la pesca y muchos de ellos son trilingües y guías. Su cultura se mantiene, pero solo de forma representativa o simbólica subordinada a la actividad turística. Por otro lado, los colonos pese a haber atravesado un difícil periodo de adaptación, debido sobre todo a las enfermedades tropicales y a los hábitos alimenticios, han logrado un alto grado de adaptabilidad a su nueva vida en la amazonía y gracias a su experiencia en organización sindical, han logrado muchas mejoras en salud, educación, vivienda, logrando ser después de diez años de asentamiento una de las comunidades más prósperas y ejemplares de la región.

En el estudio genético, se analizaron 41 individuos masculinos de cuatro grupos étnicos: Tacanas, Mosestenes, T'simanes, y Colonos. La extracción de DNA fue realizada a partir de 300 µl de sangre con el kit Wisard. Se examinaron 16 loci repetidos en tándem del cromosoma Y. Se utilizaron los marcadores de la línea Yfiler® de AmpFISTR®: DYS456, DYS389-I, DYS390, DYS389-II, DYS458, DYS19, DYS385, DYS393, DYS391, DYS439, DYS635, DYS392, Y-GATA-H4, DYS437, DYS438, y DYS448. El producto de la amplificación por PCR fue analizado usando un analizador genético ABI 3130 de Applied Biosystems®.

Los resultados nos han permitido identificar muy poca diferencia entre los grupos étnicos, ya que las personas de diferentes etnias tienden a entremezclarse y no se observa ninguna agrupación genética estrictamente definida como grupo étnico diferenciado.

Sin embargo, construido un árbol genético NJ que toma en cuenta más que las poblaciones, los individuos como unidades de análisis (Figura 1), se puede observar una diferencia entre los grupos étnicos con niveles de valores de (p) significativos. Estos resultados sugieren que estos grupos étnicos aunque están estrechamente relacionados, son distintos entre sí como unidades reproductivas y muestran una tendencia a la endogamia.

Estos estudios son de gran valor para el conocimiento básico de estas poblaciones y también como un marco adecuado para el estudio de la susceptibilidad genética a las enfermedades transmisibles que están proliferando en estas áreas (leishmaniasis, malaria, dengue, otras).



Figura 1: Árbol Genético NJ tomando cada individuo como unidad de análisis.

En el estudio genético, se analizaron 41 individuos masculinos de cuatro grupos étnicos: Tacanas, Mosestenes, T'simanes, y Colonos. La extracción de DNA fue realizada a partir de 300 μ l de sangre con el kit Wisard. Se examinaron 16 loci repetidos en tándem del cromosoma Y. Se utilizaron los marcadores de la línea Yfiler® de AmpFISTR®: DYS456, DYS389-I, DYS390, DYS389-II, DYS458, DYS19, DYS385, DYS393, DYS391, DYS439, DYS635, DYS392, Y-GATA-H4, DYS437, DYS438, y DYS448. El producto de la amplificación por PCR fue analizado usando un analizador genético ABI 3130 de Applied Biosystems®.

Los resultados nos han permitido identificar muy poca diferencia entre los grupos étnicos, ya que las personas de diferentes etnias tienden a entremezclarse y no se observa ninguna agrupación genética estrictamente definida como grupo étnico diferenciado.

Sin embargo, construido un árbol genético NJ que toma en cuenta más que las poblaciones, los individuos como unidades de análisis (Figura 1), se puede observar una diferencia entre los grupos étnicos con niveles de valores de (p) significativos. Estos resultados sugieren que estos grupos étnicos aunque están estrechamente relacionados, son distintos entre sí como unidades reproductivas y muestran una tendencia a la endogamia.

Estos estudios son de gran valor para el conocimiento básico de estas poblaciones y también como un marco adecuado para el estudio de la susceptibilidad genética a las enfermedades transmisibles que están proliferando en estas áreas (leishmaniasis, malaria, dengue, otras).

