

Artículo original

Frecuencia de enterobacterias en individuos con sinusitis aislados de muestras nasofaríngeas.

Frequency of enterobacteria in individuals with sinusitis isolated from nasopharyngeal samples.

Hernández-Bastidas Vanessa¹, Rojas Clody², Alviárez Evelyn³, Oropeza, Ángel³, Montilla Rafael³, Hernández León².

¹Departamento de Farmacognosia y Medicamentos Orgánicos, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Mérida 5101, Venezuela. ^{2,3}Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida 5101. Venezuela.

Recibido: 10 de agosto de 2024—Aceptado: 15 de octubre de 2024

RESUMEN

La sinusitis es la inflamación de las membranas y mucosas de los senos paranasales con obstrucción de la ventilación y drenaje de los senos. La etiología de la sinusitis aguda es generalmente de origen infeccioso. Los agentes etiológicos más habituales son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificable, *Moraxella catarrhalis*. Sin embargo, estudios realizados han demostrado la presencia de especies de la familia Enterobacteriaceae en el tracto respiratorio superior. De acuerdo a esto, el presente trabajo se ejecutó con el objetivo de analizar la frecuencia de enterobacterias en individuos con sinusitis aisladas de muestras nasofaríngeas en el Laboratorio de Vacunas del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Se pudo constatar que la frecuencia de enterobacterias en muestras nasofaríngeas de pacientes con sinusitis fue de 32,97%, (OR=0,241 IC 95% 0,156-0,374), estadísticamente significativo, p-valor= 0,001. De los cuales, *Escherichia coli* prevaleció en 23,33% de las demás enterobacterias aisladas. Asimismo, se aislaron cocos grampositivos en 47,80%, de los cuales el 78,16% eran *Staphylococcus aureus*. Entre los Bacilos Gram Negativos No

Fermentadores (BGNNF) aislados, *Moraxella catarrhalis* creció en el 80% de los casos.

PALABRAS CLAVE

Sinusitis, enterobacterias, muestras nasofaríngeas, frecuencia, grampositivas, *Escherichia coli*, cultivos microbiológicos.

ABSTRACT

Sinusitis is inflammation of the membranes and mucous membranes of the paranasal sinuses with obstruction of ventilation and drainage of the sinuses. The etiology of acute sinusitis is generally infectious in origin. The most common etiological agents are: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* non-typeable, *Moraxella catarrhalis*. However, studies have shown the presence of species of the Enterobacteriaceae family in the upper respiratory tract. Accordingly, the present work was carried out with the objective of analyzing the frequency of enterobacteria in individuals with sinusitis isolated from nasopharyngeal samples in the Vaccine Laboratory of the Department of Microbiology and Parasitology of the Faculty of Pharmacy and Bioanalysis. It was found that the frequency of enterobacteria in nasopharyngeal samples from

patients with sinusitis was 32.97%, (OR=0.241 95% CI 0.156-0.374), statistically significant, p-value= 0.001. of which. *Escherichia coli* prevailed in 23.33% of the other isolated Enterobacteriaceae. Likewise, gram-positive cocci were isolated in 47.80%, of which 78.16% were *Staphylococcus aureus*. Among the not fermenters gram negative bacilli (BGNNF) isolates, *Moraxella catarrhalis* grew in 80% of the cases.

KEY WORDS

Sinusitis, enterobacteria, nasopharyngeal samples, frequency, gram-positive, *Escherichia coli*, microbiological cultures.

INTRODUCCIÓN

Las Infecciones Respiratorias (**IR**) comprenden un grupo heterogéneo de entidades clínicas que se caracterizan por su corta evolución, una etiología variada y la diversidad de síntomas clínicos. Particularmente, las Infecciones del Tracto Respiratorio Superior (**ITRS**) registran una elevada tasa de morbilidad, constituyéndose en una de las causas más frecuentes de visitas a los centros de atención primaria de salud.

Específicamente, la sinusitis, es la inflamación de las membranas y mucosas de los senos paranasales (senos maxilares, etmoidales, frontales y esfenoidal) con obstrucción de la ventilación y drenaje de los senos.

La etiología de las infecciones de la nasofaringe y la sinusitis aguda son generalmente de origen infeccioso [1]. Los agentes etiológicos más habituales son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificable, *Moraxella catarrhalis* [2].

No obstante, un 37% de infecciones son ocasionados por miembros de la familia Enterobacteriaceae; estos últimos suelen ser oportunistas y microbiota transitoria de vías respiratorias superiores, aunque su presencia a ese nivel no es bien entendida. Aunque, una de las especies que representa un gran peligro es *Klebsiella rhinoscleromatis*, ya que está asociada

con destrucción del tabique nasal y complicaciones del sistema respiratorio superior [3].

Por lo tanto, la sinusitis bacteriana es un problema de salud considerado en la actualidad dada su frecuencia. Ya que, en la mayoría de las infecciones respiratorias el médico no dispone de resultados microbiológicos, prescribiendo el tratamiento de forma empírica como terapia inmediata, la cual se establece en función de los microorganismos más probables y del conocimiento del patrón de sensibilidad a los antibióticos en cada área geográfica. Es por ello que el Laboratorio de Microbiología juega un papel fundamental a la hora de brindar un diagnóstico etiológico, así como ayuda y orientación en la terapéutica con los estudios de los patrones de resistencia de cepas, ya que su detección y aislamiento en muestras nasofaríngeas es de gran importancia. De acuerdo a esto, la presente investigación pretendió conocer la prevalencia de enterobacterias, como agente etiológico, en muestras nasofaríngeas en individuos con sinusitis [4].

MATERIALES Y MÉTODOS

Recolección de la muestra: Las muestras nasofaríngeas fueron obtenidas mediante un hisopo estéril, previamente humedecido en solución fisiológica estéril. Se tomó muestra nasal y faríngea por cada paciente que acudió a la consulta. Las muestras fueron transportadas al laboratorio en medio de Stuart, las cuales se inocularon directamente en los medios de cultivo al llegar al laboratorio

Aislamiento e identificación bacteriana: Las muestras se inocularon en agar sangre, agar MacConkey (MK) (HiMedia) y agar Manitol Salado (HiMedia) y luego se incubaron a 37°C por 18-24 horas; al cabo de este tiempo se revisaron las placas buscando colonias sugestivas de bacilos gramnegativos; se realizó la coloración de Gram. La identificación bacteriana se realizó mediante las siguientes pruebas: Oxidasa, Kligler (BBL), Lisina-hierro-agar (LIA, BBL), Motilidad-indol-ornitina (MIO, BBL), Urea y Citrato (HiMedia).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se analizaron 177 muestras nasofaríngeas provenientes de 92 pacientes con sinusitis que acudieron al consultorio del Laboratorio de Vacunas del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, desde enero de 2020 hasta noviembre de 2021.

De las 177 muestras nasofaríngeas, el 49,72% eran muestra nasal y el 50,28% eran faríngeas, de las cuales el 98,87% (175) tuvieron crecimiento bacteriano y 1,13% no desarrollaron crecimiento en los cultivos microbiológicos. De las muestras positivas se aislaron 182 tipos de microorganismos diferentes, correspondientes a cocos grampositivos, Bacilos Gramnegativos no fermentadores de la glucosa (BGNNF) y enterobacterias, en proporciones de 47,80; 19,23 y 32,97% respectivamente. En la Figura 1 se presentan los valores relativos de la distribución de los microorganismos aislados de las muestras nasofaríngeas de los pacientes con sinusitis.

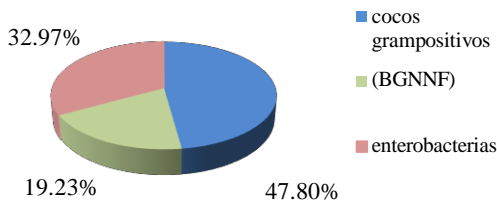


Fig. 1. Distribución de los microorganismos aislados de las muestras nasofaríngeas. (Fuente: Propia)

De acuerdo a los cocos grampositivos aislados, el 78,16% correspondían a *Staphylococcus aureus*, el 19,54% a *Staphylococcus sp* y el 2,30% a *Streptococcus beta hemolítico no A* (Figura 2).

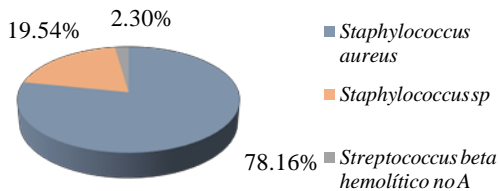


Fig. 2. Distribución de cocos Grampositivos aislados en muestras nasofaríngeas. (Fuente:propia)

En la Figura 3 se muestran las frecuencias absolutas de la distribución de cocos grampositivos aislados según el tipo de microorganismo y tipo de

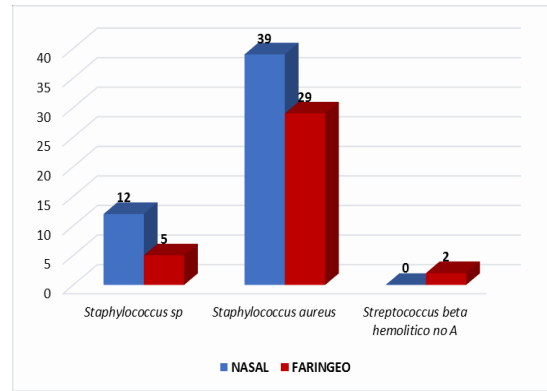


Fig. 3. Frecuencias absolutas de cocos grampositivos según tipo de muestra. (Fuente: Propia)

muestra (nasal/faríngea).

Asimismo, los indicadores estadísticos revelaron que del 19,23% de BGNNF aislados, el 80% correspondió a *Moraxella catarrhalis*, con mayor frecuencia en muestras faríngeas (57,14%). De la misma manera, se obtuvo un 14,29% de la especie *Moraxella sp.* y solo un 5,71% de *Pseudomonas aeruginosa* (Figuras 4 y 5).

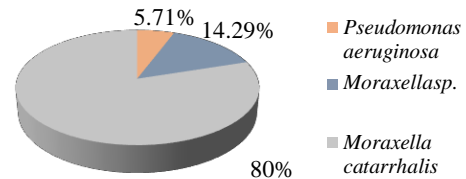


Fig. 4. Distribución de BGNNF aislados en muestras nasofaríngeas. (Fuente: Propia)

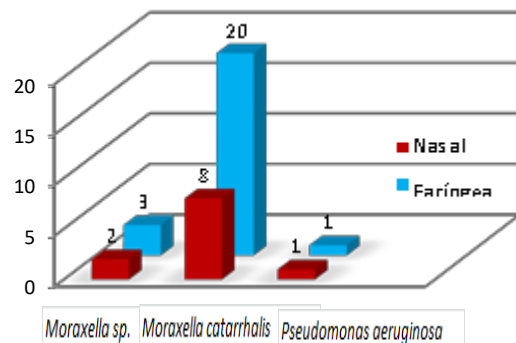


Fig. 5. Frecuencias absolutas de BGNNF según tipo de muestra. (Fuente: Propia)

En cuanto a la frecuencia de enterobacterias aisladas de las muestras nasofaríngeas se obtuvo que *Escherichia coli* predominó con el 23,33%. Las especies *Klebsiella sp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp* y

Enterobacter agglomerans oscilaron entre el 13,33 y 10% de crecimiento. En la Tabla 1 se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos de todas las enterobacterias aisladas de acuerdo a la muestra procesada.

TABLA 1.
Enterobacterias aisladas según la muestra procesada.

ENTEROBACTERIAS AISLADAS	MUESTRA		N	%
	NASAL	FARÍNGEO		
<i>Escherichia coli</i>	6	8	14	23,33
<i>Klebsiella sp</i>	4	4	8	13,33
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	3	7	11,67
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	2	3	5,00
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2	3	5,00
<i>Citrobacter sp</i>	1	1	2	3,33
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	2	3,33
<i>Enterobacter sp</i>	3	4	7	11,67
<i>Enterobacter agglomerans</i>	3	3	6	10,00
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2	4	6,67
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	1	1,67
<i>Proteus sp</i>	2	1	3	5,00
TOTAL	28	32	60	100,00

n= número de muestras; %= Porcentaje. Fuente: propia

La distribución general de enterobacterias recuperadas de muestras nasofaríngeas se puede apreciar en las Figuras 6 y 7, en los cuales es

notoria la prevalencia de este tipo de bacterias sobre todo en las muestras faríngeas.

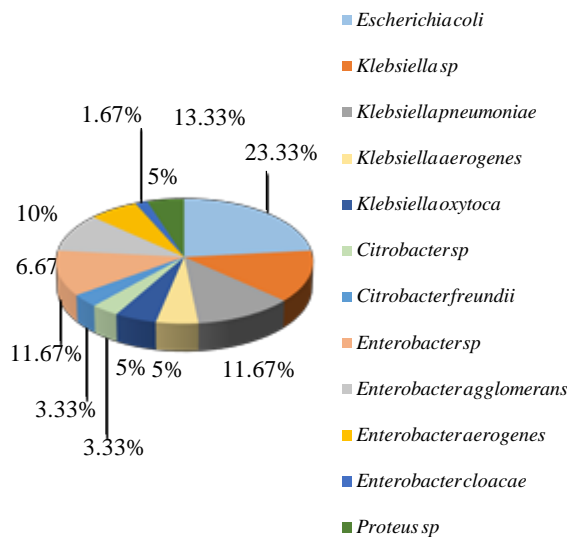


Fig. 6. Distribución de enterobacterias aisladas en muestras nasofaríngeas. Fuente: Propia

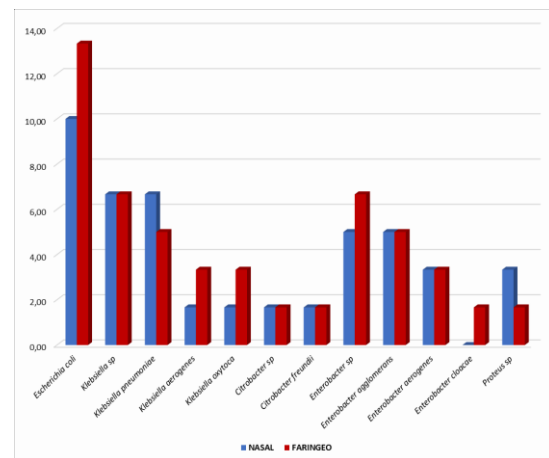


Fig. 7. Frecuencias absolutas de enterobacterias según tipo de muestra. (Fuente: Propia)

Cabe destacar que solo *K. pneumoniae* y *Proteus* sp tuvo prevalencia en muestra nasal en relación a los demás microorganismos aislados. Además, se obtuvieron crecimientos de bacterias no relacionadas al área de afección, como fueron *Proteus* sp, *Citrobacter* sp, *Citrobacter freundii* y *Enterobacter cloacae* con el 5,0, 3,33, 3,33 y 1,67%, respectivamente.

Por otra parte, cabe destacar que el 5,43% de los 92 pacientes atendidos, presentaron infección, debido a la colonización de múltiples microorganismos en la zona nasofaríngea. De dichas muestras, se aislaron dos microorganismos para cada una, siendo relevante el aislamiento de: *S. aureus* con *E. coli*, *S. aureus* con *K. pneumoniae* y *Enterobacter* sp con *Staphylococcus* sp.

Igualmente, se pudo constatar, que el 27,17% de los pacientes atendidos presentaron infección por un solo tipo de microorganismo, tanto en muestra nasal como faríngea, correspondiente a enterobacterias, el 35,87% eran cocos

grampositivos y el 13,04% eran BGNNF. Sin embargo, el 10,87% de los pacientes presentaron variación de microorganismos en la muestra nasal y muestra faríngea, en las cuales se aislaron cocos o enterobacterias de cada una de las muestras.

En la Tabla 2 se muestra la correlación de la frecuencia de enterobacterias en muestras nasofaríngeas en comparación al crecimiento de otros microorganismos. Se encuentran diferencias en la proporción de enterobacterias aisladas en muestras nasofaríngeas y otros microorganismos (χ^2 0,9784) estadísticamente significativa ($< 0,05$), lo que indica que existe relación directa entre el aislamiento de enterobacterias en muestras nasofaríngeas (R^2 0,8988). Sin embargo, la fuerza de asociación entre las variables es débil (OR 0,241 IC 95%= 0,156-0,374) lo que implica que la probabilidad de que en muestras nasofaríngeas se aislen enterobacterias es menor a que se aislen otros microorganismos.

TABLA 2.
Correlación entre otros microorganismos y enterobacterias aislados.

	Nº	%	DE	IC 95%	R ²	Chi ²	OR (IC95%)	p-Valor
Enterobacterias	60	32,97	43,84	37,47-50,21	0,8988	0,9784	0,241 (0,156-0,374)	0,001
Otros microorganismos	122	67,03		115,63-128,37				
TOTAL	182	100						

Se muestran las frecuencias absolutas (Nº) y los valores relativos (porcentajes). Intervalos de Confianza (IC) al 95%. Se obtuvo el coeficiente de correlación de Pearson (R²). La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

La infección respiratoria es uno de los síndromes más frecuentes, abarca un grupo heterogéneo de cuadros clínicos en el que se incluyen sinusitis, otitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía [5]. En la mayoría de las infecciones respiratorias el médico no dispone de resultados microbiológicos, prescribiendo el tratamiento de forma empírica como terapia inmediata, la cual se establece en función de los microorganismos más probables y del conocimiento del patrón de sensibilidad a los antibióticos en cada área geográfica [6].

Algunos autores afirman que *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, *S. aureus* son las principales bacterias que causan cuadros clínicos agudos en el sistema respiratorio superior. Los resultados de esta investigación muestran

claramente que los cocos grampositivos están por encima de los BGNNF y Enterobacterias. Entre los cocos grampositivos aislados hubo mayor prevalencia de *S. aureus*. Estos resultados se asemejan a los encontrados por [7] quienes reportaron a *S. aureus* y *P. aeruginosa* como los principales causantes de ITRS. No obstante, entre los BGNNF aislado en esta investigación se encontró con mayor prevalencia *Moraxella catarrhalis*. En los adultos, *Moraxella catarrhalis* ha pasado recientemente de la consideración de simple comensal a la de patógeno reconocido, causante de infección del tracto respiratorio en tres situaciones diferenciadas: exacerbaciones en pacientes con EPOC, neumonía en ancianos y en infecciones nosocomiales.

Asimismo, las Enterobacterias ocuparon el segundo lugar, aisladas en individuos con sinusitis, con mayor prevalencia de *E. coli*, seguido del género *Klebsiella* y *Enterobacter* como tercer principal microorganismo aislado en pacientes con sinusitis. Lo cual concuerda con [8], quienes reportaron que más del 30% de las infecciones respiratorias son causadas por Enterobacterias, teniendo mayor significancia el riesgo de colonización de orofaringe por Enterobacterias en pacientes geriátricos y pacientes con comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, alcoholismo, neoplasia, desnutrición).

Dentro del grupo de Enterobacterias que causan infecciones del tracto respiratorio, se encuentra; *E. coli*, y en menor grado *Klebsiella* y *Enterobacter*, constituyendo los patógenos más virulentos de este grupo. Sin embargo, en España para el año 2003, el 93% de *K. pneumoniae* se aisló de pacientes hospitalizados, y un 51% de se aisló de pacientes de la comunidad, lo cual permitió obtener un aumento significativo en cuanto a la colonización por Enterobacterias, ya que para el año 1991 se obtuvo un 0,3% en pacientes hospitalizados y 0,7% en pacientes de la comunidad. Se ha descrito un aumento del número de portadores fecales de enterobacterias con beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), en la comunidad, lo que podría incrementar la probabilidad de colonización en otros individuos.

En este sentido, la colonización fecal de enterobacterias productoras de BLEE aumentó significativamente en pacientes hospitalizados y ambulatorios, de 0,3 y 0,7%, respectivamente, en 1991, a 11,8 y 5,5%, en 2003. La tasa de colonización entre voluntarios sanos fue de 3,7% [9]. En un estudio en pacientes con ITRS, una de las especies más representativas en las muestras procesadas fue *K. pneumoniae* (29,41%) [10]. En Cuba, Irán y España se ha encontrado a *Klebsiella* spp produciendo infecciones en la comunidad [11] [12], lo reporta en pacientes con VIH/sida en un 34,3%.

Cabe mencionar que una de las especies que representa un gran peligro es *Klebsiella rhinoscleromatis*, ya que está asociada con destrucción del tabique nasal y complicaciones del

sistema respiratorio superior, esto permite evaluar el hallazgo de la misma en dicha investigación, donde se aislaron 3 cepas de *K. rhinoscleromatis*, representando un 3,53%, cabe destacar que dicho microorganismo presenta una amplia distribución geográfica [13].

Por otro lado, es importante señalar que, ante el diagnóstico de sinusitis bacteriana por cultivo de muestras nasofaríngeas, las muestras nasales tienen poca correlación con las obtenidas por punción sinusal. Pávez y cols en el 2019 [14], señalan, que la etiología bacteriana es más difícil de precisar cuándo se toman muestras de secreciones nasales, comparado con aspirados de senos paranasales, siendo estos últimos más específicos. Así mismo Bottiglieri en el 2005 [15], señala que la técnica gold standard para el diagnóstico certero de la sinusitis, es la punción o aspirado de senos paranasales, debido a que tomando hisopados nasales puede haber más riesgo de contaminación con microorganismos de la microbiota habitual nasal, y el aspirado de senos paranasales es una técnica más específica para aislar patógenos que causan sinusitis y con menos riesgo de contaminación.

CONCLUSIONES

Este estudio muestra una primera aproximación en la problemática que representa las ITRS, específicamente sinusitis bacteriana por enterobacterias. Se pudo constatar que la frecuencia de contaminación por enterobacterias en muestras nasofaríngeas de pacientes con sinusitis fue de 32,97%, (OR=0,241 IC 95% 0,156-0,374), estadísticamente significativo, p-valor=0,001, de los cuales *E. coli* prevaleció en 23,33% de las demás enterobacterias aisladas. El 10,87% de los pacientes presentaron poli infección por dos microorganismos diferentes correspondientes a cocos grampositivos y enterobacterias aislados de la misma muestra.

Asimismo, no hubo crecimiento de más de dos enterobacterias en una misma muestra. La mayor prevalencia fueron los cocos grampositivos con 47,80%, de los cuales el 78,16% eran *S. aureus*. Entre los BGNNF aislados, *M. catarrhalis* creció en el 80% de los casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Rodríguez A, Martín C, Arellano B. Fisiopatología rinosinusal. En: Libro Virtual de Formación en Otorrinolaringología. 2016. España: SEORL-PCF.
- [2] Torres J. Manejo de las infecciones respiratorias bacterianas en pediatría. RMCLC. 2014; 25(3): 412-417.
- [3] Sánchez-Sierra L, Matute-Martínez C, Barahona-López D, Bandes M, Urbina A, Girón, F. Rinoscleroma. Descripción de un caso. Rev ORL. 2017; 8(4): 237-241.
- [4] Rodríguez J, Carrillo E. Presencia de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* (Enterobacteriaceae), *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo (Micrococaceae), en la orofaringe de individuos jóvenes sanos. Rev investig Univ Norbert Wiener. 2013; 2(1): 103-107.
- [5] Bulter J, Schwartz B. Pneumococcal Resistance. JID. 1998; 4(2):12-22.
- [6] Guzmán L, Albarado I, Betancourt J, Medina, B. Bacterias patógenas en infecciones del tracto respiratorio. Servicio Autónomo Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá. Cumana, Estado Sucre. Kasma; 2005; 33(1): 15-23.
- [7] Trigo M, Aparicio A, Callejas C, Cárdenas B. Bacteriología de la otitis media crónica. Sociedad Boliviana de Otorrinolaringología. 2000; 2:1486-1507.
- [8] Vives M, Difabio M. Tratamiento de las infecciones por Enterobacterias. Rev Med. 2020; 10(51): 3432-3439.
- [9] Fariñas M, Martínez L. Infecciones causadas por bacterias Gram negativas multirresistentes: *Enterobacterias*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos no fermentadores. Enferm infec microbiol. 2013; 31(6): 402-409.
- [10] Zambrano R, Alviárez, M. Prevalencia de *Klebsiella* spp. en muestras respiratorias recolectadas en el Laboratorio de Investigaciones en Bacteriología "Dr. Roberto Gabaldón Parra" de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis entre enero 2016- julio 2018. [Trabajo de grado]. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. 2019.
- [11] Expósito L, Álvarez L, Bermellón S, Morales del Castillo Y, Drullet, M. *Klebsiella pneumoniae* aislada de pacientes de la Comunidad. Rev inf cient. 2018; 97(5): 966-976.
- [12] García T, Martínez I, Salazar D, Pérez M, Pérez J. Identificación y sensibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativas causantes de neumonía en pacientes VIH/sida. Rev cubana Plant Med. 2012; 31(1):53-62.
- [13] Chan T, Spiegel J. *Klebsiella rhinoscleromatis* del tabique nasal membranoso. Rev ORL. 2007; 121(10): 998-1002.
- [14] Pávez D, Rodríguez J, Cofre J. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano de la rinosinusitis aguda bacteriana en pediatría. REVINF. 2019; 36(1): 78-82.
- [15] Bottiglieri M. 2005. Valor de la punción sinusal en el diagnóstico de la sinusitis. En: Biblioteca Digital Repositorio de la Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Medicina.

Vanessa Hernández Bastidas: Farmacéutico, Mención Tecnología Industrial Farmacéutica, Universidad de Los Andes. Doctora en Química de Medicamentos, Mención Productos Naturales, Universidad de Los Andes. Profesor Ordinario, categoría Agregado, Facultad de Farmacia y Bioanálisis Universidad de Los Andes. Gerente de Planta, Laboratorios Probiotic, C.A. Correo electrónico: vanessah@ula.ve. **ORCID ID:** 0000-0001-7887-8161

Clody Yudith Rojas Gelves: Farmacéutico, Mención Análisis de Medicamentos, Universidad de Los Andes. Magister Scientiae en Química de Medicamentos. Doctora en Química de Medicamentos. Profesor Ordinario, categoría Agregado, Facultad de Farmacia y Bioanálisis Universidad de Los Andes. Coordinadora laboratorio de vacunas. Correo electrónico: rojasclody@gmail.com. **ORCID ID:** 0000-0002-3896-9955

Evelyn Alviárez Vargas: Licenciada en Bioanálisis, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de los Andes. Magister Scientiae en Microbiología Clínica, Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Profesor Ordinario, categoría Agregado, Facultad de Farmacia y Bioanálisis Universidad de Los Andes. Coordinadora del Laboratorio de Investigaciones en Bacteriología Roberto Gabaldón Parra. Correo electrónico: marieve1974@gmail.com. **ORCID ID:** 0000-0001-5831-2232

Oropeza Ángel: Licenciado en Bioanálisis, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de los Andes. Correo electrónico: angeloropeza95@gmail.com. **ORCID ID:** 0009-0004-9020-6199

Monilla Rafael: Licenciado en Bioanálisis, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de los Andes. Correo electrónico: rafalecrisan@gmail.com. **ORCID ID:** 0009-0002-8926-4733

León Hernández: Farmacéutico, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes. Especialidad en Sanidad Animal, Universidad Central de Venezuela. Entrenamiento en el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Profesor Ordinario, categoría Titular, Facultad de Farmacia y Bioanálisis Universidad de Los Andes. Fundador del Laboratorio de vacunas. Presidente del Colegio de Farmacéuticos del Estado Mérida. Correo electrónico: leohs21@Hotmail.com. **ORCID ID:** 0000-0002-0375-9050