



ORANGE JOURNAL

ISSN: 2710-995X

Volumen 4 Número 7
Enero - Junio 2022
Periodicidad: Semestral



PRIMMATE

ORANGE JOURNAL

ISSN: 2710-995X

Equipo editorial

Editor en jefe

PhD. Idelsy Chil Núñez
Universidad de Oriente, Cuba

PhD. Julio César Escalona Arranz

Universidad de Oriente, Cuba

PhD. Ivette Reyes Hernández

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México

PhD. Carlos Manuel Dutok Sánchez

Universidade Federal de Amapá, Brasil

PhD. Eduardo Saguier

Washington University, St. Louis, Missouri (USA), Argentina

PhD. Reyber Parra

Universidad del Zulia, Venezuela

PhD. Ania Ochoa Pacheco

Universidad de Oriente, Cuba



IMAGEN DE PORTADA

Diseño: Julie

Editado por:

PRIMATE

Bogotá - Colombia-Suramerica



ORANGE JOURNAL

REVISTA CIENTIFICA VIRTUAL

<http://www.orangejournal.info>

VOLUMEN 4, NUMERO 7

CONTENIDO

- 4-15 Potencialidades farmacológicas de plantas medicinales cubanas como base para la conservación de su biodiversidad**
Rosalía González Fernández, Elizabeth Rodríguez Leblanch, Beatris Macías Peacock, Henry Mira Toujague, Onel Fong Lores
- 16-32 Protocolos de tratamiento a la COVID-19: aproximación desde una perspectiva farmacoterapéutica**
Beatriz Astorga González, Niurka M. Dupotey Varela
- 33-44 Predicción Ambiental de agentes químicos combinando herramientas computacionales y biomodelos ecotoxicológicos**
Yuleidis González-Pérez, Yudith González-Díaz, Elizabeth Rodríguez Leblanch, Dayana Marín-Sánchez, Eliecer Prades Escobar, Narvis Cedeño Soularit, Juan Alberto Castillo-Garit
- 45-55 Folklore medicinal del culantro (*Eryngium foetidum* L.)**
Yilién Fernández Urdaneta, Tania López González, Ania Ochoa Pacheco
- 56-69 Nueva presentación de Sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida del Laboratorio farmacéutico Oriente**
Yadira Guerra Cleger, Ana Rosa Cantillo Lores, Marlen Vistel, Jorge Bosch Escobar Bosch Escobar, Idelsy Chil Núñez
- 70-78 Intervención educativa en gestantes con vaginosis bacteriana en el área de salud Julián Grimau García**
Maylin Viera Muñoz, Danneris Lores Delgado, Dorgerys García Falcón, Yoni Tejeda Dilou, Oneyda Clapé Laffita



ORANGE JOURNAL

Periodicidad

Semestral

Creación: Enero de 2019

Equipo editorial

Editor en jefe: – PhD. Idelsy Chil Núñez, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Julio César Escalona Arranz, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Ivette Reyes Hernández, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México
PhD. Carlos Manuel Dutok Sánchez, Universidade Federal de Amapá, Brasil
PhD. Eduardo Saguier, Washington University, St. Louis, Missouri (USA), Argentina
PhD. Reyber Parra, Universidad del Zulia, Venezuela
PhD. Ania Ochoa Pacheco, Universidad de Oriente, Cuba

Comité científico

PhD. Arelis Ábalos Rodríguez, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Isis Betriz Bernúdez Camps, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México
PhD. Irma Leonor Ortega López, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Janielle da Silva Melo, Universidade Federal de Amapá, Brasil
PhD. Niurka Dupotey Varela, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Yamilé Heredia Díaz, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. José Sávio Bicho de Oliveira, Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Brasil
PhD. Maraelis Morales González, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Fabio Rodrigues Trindade, Universidade Federal do Piauí, Brasil
PhD. Alina González Marañón, Universidad de Oriente, Cuba
PhD. Yunior Ramón Velázquez Labrada, Universidad de Oriente, Cuba

El contenido de los artículos y reseñas publicadas es responsabilidad de los autores y no refleja el punto de vista u opinión de Orange

Orange Journal está indexada en:



Powered by:



DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.01>

Cómo citar:

González Fernández, R., Rodríguez Leblanch, E., Macías Peacock, B., Mira Toujague, H., & Fong Lores, O. (2022). Potencialidades farmacológicas de plantas medicinales cubanas como base para la conservación de su biodiversidad. *Orange Journal*, 4(7), 4-15. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.01>

Potencialidades farmacológicas de plantas medicinales cubanas como base para la conservación de su biodiversidad

Pharmacological potentialities of Cuban medicinal plants as a tool for the conservation of its biodiversity

Recibido: 22 de abril de 2022 Aceptado: 15 de junio de 2022

Escrito por:

Rosalía González Fernández¹<https://orcid.org/0000-0001-8268-2428>**Elizabeth Rodríguez Leblanch²**<https://orcid.org/0000-0001-9220-995X>**Beatris Macías Peacock³**<https://orcid.org/0000-0002-8962-0200>**Henry Mira Toujague⁴**<https://orcid.org/0000-0003-3195-0968>**Onel Fong Lores⁵**<https://orcid.org/0000-0001-8595-3107>

Resumen

Preservar la biodiversidad vegetal ha cobrado una atención considerable tanto por la comunidad científica como en el desarrollo de políticas públicas. La Organización Mundial de la Salud, por tal motivo, fomenta las investigaciones relacionadas con la utilización de las plantas medicinales. Este trabajo tiene como objetivo: describir las potencialidades farmacológicas de plantas medicinales cubanas como base para la conservación de su biodiversidad. Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo, en el cual se analizaron las diferentes especies medicinales a las cuales se les han realizado estudios preclínicos y perfiles fármaco-toxicológicos en el Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED). Además, se procesaron todos los artículos publicados relacionados con las plantas estudiadas. De cada producción científica se tuvieron en cuenta las siguientes variables cualitativas: título, autores, revista, indexación y entidades participantes. Se describieron las potencialidades farmacológicas de 24 plantas medicinales, contabilizándose un total de 29 estudios preclínicos realizados, de ellos 24 (82,7 %) ensayos toxicológicos y 5 (17,2 %) farmacológicos. A 12 especies distintas se les han realizado perfiles fármaco-toxicológicos, los cuales han formado parte del registro y comercialización de diferentes fitofármacos realizados principalmente por la Empresa comercializadora del Grupo Empresarial LABIOFAM. Estos estudios han originado un total de 19 publicaciones científicas y sin dudas contribuyen a la realización de estudios de fase II tanto farmacológicos como toxicológicos. Además de la utilización segura y conservación de estas especies.

Palabras claves: potencialidades farmacológicas, ensayos preclínicos, plantas medicinales, biodiversidad, perfiles farmacotoxicológicos.

¹ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Servicios Farmacéuticos. Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), Investigador Agregado, Santiago de Cuba.

² Licenciada en Biología. Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), Investigador Agregado, Santiago de Cuba. Cuba.

³ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Servicios Farmacéuticos. Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), Especialista principal. Investigador Auxiliar, Santiago de Cuba. Cuba.

⁴ Licenciado en Biología. Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), Especialista en Ciencias Veterinarias y Agropecuarias, Santiago de Cuba. Cuba.

⁵ Licenciado en Bioquímica. Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), vicedirector de Investigaciones. Investigador Auxiliar, Santiago de Cuba. Cuba.





Abstract

Preserving plant biodiversity has received considerable attention both by the scientific community and in the development of public policies. The World Health Organization, for this reason, encourages research related to the use of medicinal plants. The objective of this work is to describe the pharmacological potentialities of Cuban medicinal plants as a basis for the conservation of their biodiversity. A descriptive-retrospective study was carried out, in which the different medicinal species were analyzed, to which preclinical studies and pharmaco-toxicological profiles have been carried out at the Center for Toxicology and Biomedicine (TOXIMED). In addition, all published articles related to the studied plants were processed. The following qualitative variables were taken into account for each scientific production: title, authors, journal, indexing and participating entities. The pharmacological potentialities of 24 medicinal plants were described, accounting for a total of 29 preclinical studies, of which 24 (82.7%) were toxicological trials and 5 (17.2%) were pharmacological. Pharmacotoxicological profiles have been carried out on 12 different species, which have been part of the registration and marketing of different phytopharmaceuticals carried out mainly by the marketing company of the LABIOFAM Business Group. These studies have given rise to a total of 19 scientific publications and undoubtedly contribute to the conduct of both pharmacological and toxicological phase II studies. In addition to the safe use and conservation of these species.

Key words: pharmacological potentialities, preclinical assays, medicinal plants, biodiversity, pharmacotoxicological profiles.

Introducción

Las investigaciones de las plantas medicinales en los últimos años, se han potenciado a escala mundial; conllevando así al resurgimiento de la Medicina Natural y Tradicional (MNT). Lo cual se debe en gran medida, a la utilización de las mismas por parte de la población. Esto a ha sido nombrado: “La Revolución Verde de la Medicina”. Este comportamiento está relacionado a la necesidad de buscar nuevos medicamentos con potencialidades terapéuticas, fundamentalmente para dar soluciones a problemas de salud en países en vías de desarrollo (Fuentes, 2004).

Las características de MNT, ofrecen recursos, diagnósticos, terapéuticos y rehabilitatorios al hombre en armonía con el entorno. Las plantas medicinales son un ejemplo de alternativa terapéutica útil y no contaminante, promovida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para ser incluida en los sistemas de salud de los diferentes países. Se debe tener en cuenta que su uso debe ser racional y científico (Rivas y Freire, 2021).

Cuba, no está alejada de esta realidad, ya que cuenta con un clima tropical y tiene una abundante flora con más del 50% de especies endémicas. También se ha sumado a este movimiento mundial del uso y aprovechamiento de la medicina verde. Por lo que se obtienen nuevos fitofármacos para aplicación en la medicina, en muchos casos como sustitutos o como tratamiento complementario de los medicamentos sintéticos.

En el perfeccionamiento del Sistema Nacional de Salud, han influido los conocimientos y prácticas con resultados valiosos. Los cuales han permitido el desarrollo de la medicina como ciencia, tanto en Cuba como en otros países. Las experiencias adquiridas y el desarrollo inicial alcanzados en el campo de la MTN en el mundo propiciaron, que, en 1999, se implementara el Programa para el Desarrollo y Generalización de la MNT. Incorporándose así un nuevo instrumento de trabajo al sistema de salud, desarrollándose un subsistema de atención médica encaminado a obtener la introducción y generalización, en todo el país, de la MTN (del Toro y Quintana, 2007).

En Cuba, la utilización de las plantas con fines curativos posee una extensa tradición, pues este es un país que reconoce la utilidad de los productos de origen natural. Por los años 90, se trazaron nuevas estrategias para la recuperación del uso de los productos naturales. En esta intervinieron tanto Ministerio de la



Agricultura (MINAGRI), el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y por último las Fuerzas Armadas Revolucionarias (FAR) (Fuentes, 2004).

Uno de los botánicos cubanos más reconocido fue Juan Tomás Roig. El cual investigó las plantas medicinales cubanas. En su libro "Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba", se expone la relación de la flora medicinal autóctona, las cuales se caracterizaron tanto etnobotánica como farmacológicamente (Roig, 2017).

La sobreexplotación de especies por parte de la población mundial se ha incrementado en los últimos años a escala global. Por lo que, tanto en la comunidad científica como en el área de las políticas públicas ha llamado la atención la preservación de la biodiversidad. (Schultes, 1986).

La diversidad de las plantas, mantiene limpios el aire y el agua, favoreciendo así al equilibrio del ecosistema. También la variedad genética, es determinante, siendo la única forma para adaptarse y mantenerse dentro de la cadena alimenticia, que tienen las especies (Fuentes, 2004).

En la actualidad, se calcula que alrededor de 130 especies están desapareciendo todos los días. Muchas de estas, desaparecen sin que hayan sido conocidas sus propiedades farmacológicas y sin que hayan sido nombradas por el hombre. Por lo cual el ritmo de pérdida de la biodiversidad de plantas resulta verdaderamente alarmante (Fuentes, 2004).

En la pérdida de la biodiversidad influyen tanto causas directas como indirectas. De todas estas las que más afecta es el uso indiscriminado y el abuso que el propio hombre hace del medio que lo rodea. El mantenimiento de las plantas medicinales, así como del resto de las especies vegetales, va a depender principalmente de la conservación de los ecosistemas. Los estudios de la biología reproductiva, la educación de las nuevas generaciones y la elaboración de inventarios de especies amenazadas, son algunas de las tareas de preservación del ambiente. Además, la realización de los estudios toxicológicos, farmacológicos y fitoquímicos, también contribuyen con lo planteado anteriormente. (Fuentes, 2004).

El Centro de Toxicología y Biomedicina de Santiago de Cuba (TOXIMED), como parte de las tareas que desarrolla para la conservación de la flora cubana, ejecuta proyectos y servicios científicos técnicos encaminados a la protección de la biodiversidad de especies medicinales a través de la realización de estudios preclínicos y perfiles fármaco-toxicológicos. Por lo que el presente trabajo tiene como objetivo: describir las potencialidades farmacológicas de plantas medicinales estudiadas en TOXIMED como base para la conservación de su biodiversidad.

Marco teórico

Biodiversidad: La biodiversidad o diversidad biológica es la cantidad y variedad de formas de vida en el planeta y de los ecosistemas de los que forman parte (Núñez, González y Barahona, 2003). En la obra de Wilson (1985; 1992), se definió el término en el que se sintetizó de forma precisa los tres niveles que la componen, genes, especies y ecosistemas, y las relaciones que entre ellos existen (Bravo, 2003).

Estudio preclínico farmacológico: Son aquellos estudios que se utilizan en las investigaciones farmacológicas, utilizando modelos animales (*in vivo*). Para la búsqueda y aplicación de posibles dianas terapéuticas. Las cuales están encaminadas tanto a la prevención como al tratamiento de distintas enfermedades. Además, permiten medir la eficacia y seguridad de determinado producto ya sea de origen sintético o natural (Ramos, 2016).

Estudio preclínico toxicológico: Los estudios preclínicos toxicológicos, son aquellos en los que se evalúa la toxicidad de compuestos químicos bien definidos o de mezclas complejas en los cuales se emplean animales de laboratorio que pueden ser roedores o no. (Martínez, et al, 2021). Las evaluaciones toxicológicas pretenden caracterizar los efectos adversos de las moléculas o compuestos, con respecto al órgano blanco, la dependencia del efecto con la dosis, la relación con la exposición y su posible reversibilidad (Camberos, Mercado y Flores, 2016).



Conservación de la biodiversidad: Son todas las acciones humanas que buscan proteger al menos una porción representativa de la naturaleza, genes, especies, ecosistemas y paisajes, de otras acciones humanas que causan deterioro. Es el uso sostenible de la biodiversidad (Gómez, 1998).

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo, teniendo en cuenta los últimos 10 años, en el cual se analizaron las diferentes especies medicinales a la cuales se les han realizado estudios preclínicos y perfiles fármaco-toxicológicos en el Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED). Además, se procesaron todos los artículos publicados a partir del año 2010 hasta la actualidad, relacionados con las plantas estudiadas. Estos se extrajeron de la base de datos de Google Scholar. De cada uno de ellos, se tuvieron en cuenta las siguientes variables cualitativas: título, autores, revista, indexación y entidades participantes.

Todos los estudios preclínicos realizados en TOXIMED, tanto farmacológicos como toxicológicos, se rigieron por las Normas de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD). En el caso del Método de las Clases de Toxicidad Aguda (CTA) se utilizó la OECD/OCDE 423/2012 (OECD, 2021); en el ensayo de irritabilidad de la mucosa oral la Norma ISO 10993-10/2002; (OECD, 2002) en el Ensayo de irritabilidad dérmica, la OECD No.404/2002; Ensayo de Toxicidad Aguda Oral a dosis repetida la OECD 407/1995; (OECD, 1995) y por último en el Ensayo de irritabilidad oftálmica la OECD 405/2002. (OECD, 2002).

En el Servicio de Consultoría Fármaco-Toxicológica de TOXIMED, se elaboraron los perfiles fármaco-toxicológicos, los cuales constituyen información especializada de las plantas medicinales, que incluyen una búsqueda exhaustiva de las actividades farmacológicas y toxicológicas de las mismas, además de sus usos tradicionales y la identificación taxonómica. Estos se elaboran según los procedimientos establecidos por el servicio (Arró, Castelnaux, Ochoa y Do-Nascimento, 2021), para lo cual es esencial tener en cuenta los tipos de fuentes bibliográficas las cuales son: primarias, secundarias y terciarias. Estas se revisan, para obtener la información científica más idónea y necesaria, lo cual contribuye a una mejor elaboración de estos tipos de documentos.

Resultados

Dentro de la Ruta Crítica para el estudio de las plantas medicinales, se establece que la planta debe estar disponible y se debe analizar la factibilidad de su cultivo, pues son requisitos fundamentales para el mantenimiento de la biodiversidad, ya que de esto va a depender que continúe o no la investigación. También incluye la realización de estudios tanto farmacológicos como toxicológicos (Ochoa, López y Colombat, 2002) a diferentes especies medicinales, los cuales suelen llevarse a cabo en el Centro de Toxicología y Biomedicina.

Se contabilizaron un total de 29 estudios fármaco-toxicológicos preclínicos realizados a diferentes especies medicinales, prevaleciendo los toxicológicos con un total de 24, lo que representa un 82,7% del total; en comparación con los farmacológicos que solo fueron 5 estudios, los que representan el 17,2 % del total. Las 18 plantas medicinales estudiadas, pertenecen a 13 familias diferentes, siendo las más representativas las Fabaceae, Meliaceae, Solanaceae, Lamiaceae y Euphorbiaceae, con dos especies cada una. Mientras que los géneros coinciden con el número de especies estudiadas (18). De estas, resultaron ser endémicas solo 2 especies (Fong, Maceira, Alverson y Shopland, 2005; Rodríguez y Strong, 2012) y con un total de 16, prevalecieron las no endémicas (naturalizadas). (Tabla 1).

Tabla 1.

Relación de los diferentes estudios preclínicos realizados en los últimos 12 años a las plantas medicinales en TOXIMED.

Familia	Nombre científico	Nombre común	Estudios preclínicos	Endémica o no	Referencia
Fabaceae	<i>Tamarindus indica</i> L	tamarindo	Toxicidad aguda oral Irritabilidad de la mucosa oral Actividad antioxidante	Nat	Amado, 2017 Amado, 2013 Escalona, 2015
Caprifoliaceae	<i>Sambucus nigra</i>	saúco	Estudio Farmaco-toxicológico preclínico	Cul	Clapé, 2011
Phytolaccaceae	<i>Petiveria alliacea</i>	anamú	Toxicidad Aguda Oral Toxicidad Aguda Oral a dosis repetida. Inmunosupresión inducida por 5-Fluoruracilo (5-FU).	End. Jamaica	García, 2018 Duharte, 2011
Meliaceae	<i>Trichilia hirta</i>	jubabán	Inmunosupresión inducida por 5-Fluoruracilo (5-FU).	Nat	Sosa, 2010
Annonaceae	<i>Ammona squamosa</i> L.	anón	Estudio farmaco-toxicológico preclínico	Nat	Cala, 2018
Meliaceae	<i>Azadirachta indica</i> A. Juss.	Nim	Toxicidad Aguda Oral a dosis repetida. Capacidad Antioxidante	Cult	Berenguer, 2010 Fong, 2014
Solanaceae	<i>Solanum torvum</i> Sw.	predejera	Toxicidad Aguda Oral a dosis repetida Toxicidad Aguda Oral	Exo. en Cuba	Pérez, 2011 Pérez, 2010
Fabaceae	<i>Mimosa pudica</i>	moriviví, dormidera	Toxicidad Aguda Oral y a dosis repetidas Abstinencia espontánea	Nat. de Bahamas	OECD/OCDE 423/2012 Fong, 2014
Anacardiaceae	<i>Spondias mombin</i>	jobo	Toxicidad Aguda Oral	Nat	OECD/OCDE 423/2012
Asteraceae	<i>Calendula officinalis</i>	caléndula	Estudio Farmaco-toxicológico	Nat	Montané, 2020
Solanaceae	<i>Solanum lycopersicum</i>	tomate	Toxicidad Aguda Oral	Int	OECD/OCDE 423/2012
Lamiaceae	<i>Salvia rosmarinus</i>	romero	Toxicidad Aguda Oral	Cult	OECD/OCDE 423/2012
Sapotaceae	<i>Pouteria sapota</i>	zapote	Toxicidad Aguda Oral Irritabilidad Dérmica Irritabilidad Oftálmica	Cult	Dutok, C
Lamiaceae	<i>Ocimum Basilicum</i> L	albahaca	Toxicidad Aguda Oral	Exo	OECD/OCDE 423/2012
Salicaceae	<i>Zuelania guidonia</i>	guaguasí	Toxicidad Aguda Oral	End	OECD/OCDE 423/2012
Rutaceae	<i>Zanthoxylum pistaciifolium</i> Griseb	Palo vencedor, pensador, bálsamo	Toxicidad Aguda Oral Estudio Farmaco-toxicológico preclínico	Exo	OECD/OCDE 423/2012 Díaz, 2020
Euphorbiaceae	<i>Gymnanthes lucida</i> Sw	aceitero o aceitillo, yaití	Toxicidad Aguda Oral Actividad antioxidante	Nat	OECD/OCDE 423/2012 Arró, 2021
Euphorbiaceae	<i>Adelia ricinella</i> L.	Jía blanca	Actividad antioxidante Citotoxicidad en células Vero	End	Berenguer, 2021

Leyenda: Introducida (Int), Exótica (Exo), Cultivada (Cult), Nativa (Nat), Endémica (End)



En la tabla 2, se muestran los resultados de las principales plantas medicinales a las cuales se les han realizado perfiles fármaco-toxicológicos en los últimos 12 años en la Consultoría Farmacotoxicológica del centro de TOXIMED.

Tabla 2.
Relación de las especies medicinales con perfiles fármaco-toxicológicos.

Nombre científico	Nombre común	Actividades farmacológicas Demostradas (Cruz, 2014)	Parte más empleada (Roig, 2017) (Cruz, 2014)
<i>Aloe vera</i>	aloe	antiinflamatorio	hoja
<i>Taliparitielatatum</i> (Sw.) Fryxell	majagua	antioxidante, antimicrobiana	flores
<i>Murralla paniculata</i>	muralla	antiinflamatorio	hojas, corteza, raíz, flores
<i>Eucalyptus globuluslabill</i>	eucalipto	antimicrobiana, mucolítica, broncoespasmolítica, antidiabética	hojas
<i>Matricaria recutita</i> L	manzanilla	antiinflamatoria, digestiva, antiséptico y ansiolítica	inflorescencias
<i>Petiveria alliacea</i>	anamú	efecto protector	hojas, tallos
<i>Euphorbia tirucalli</i>	palito chino	antiartrítica, analgésica antiinflamatoria, antimicrobiana, antioxidante, anticancerígena	ramas, raíz, látex
<i>Mirabilis jalapa</i> L	maravilla	antimicrobiana, antiinflamatoria, antiespasmódica, digestiva	flores, hojas
<i>Moringa oleifera</i> Lam.	moringa	antioxidante, hipoglicemiante, hipolipemiante, anticancerígena, antiinflamatoria, antimicrobiana	hojas
<i>Trichilia hirta</i> Linneo.	jubabán	antiinflamatorio, antigiardial, depurativa, inmunoestimulante, antitumoral, purgante, energética	hojas
<i>Tamarindus indica</i> L	tamarindo	hepatoprotector, espasmolítico, antigripal, antidiabético y antibacteriano	hojas
<i>Murraya paniculata</i> L	muraya	antioxidante, astringentes, estimulantes, analgésicas, antiinflamatorias	hojas, cortezas, y raíces

A más de 12 especies distintas se les han realizado los perfiles fármaco-toxicológicos, los cuales han servido en muchos casos para sustentar la elaboración de diferentes productos obtenidos a partir de las plantas y finalmente ser comercializados por la Empresa comercializadora del Grupo Empresarial LABIOFAM, tanto de Santiago de Cuba como de la región oriental, con el propósito de contribuir al arsenal terapéutico y mejorar la calidad de vida de muchos pacientes. Esta disponibilidad de medicamentos herbáreos se hace más importante en estos tiempos de pandemia, donde los medicamentos sintéticos son escasos.

Las actividades farmacológicas evaluadas que más prevalecieron en casi todas las plantas a las cuales se le realizaron los perfiles farmacotoxicológicos fueron la antiinflamatoria y antioxidante.

Los estudios preclínicos y los perfiles fármaco-toxicológicos han contribuido a la divulgación de los resultados, a través de 19 publicaciones científicas, en revistas de alto y mediano impacto. La revista que más prevaleció fue la Revista Cubana de Plantas Medicinales (RCPM), con un total de 5 producciones científicas, indexada en Scopus, LILACS, Latindex, Imbiomed y SciELO.

**Tabla 3.**

Artículos relacionados con las especies que se han estudiado en el centro de TOXIMED (estudios preclínicos y perfiles farmacotológicos).

Título	Autores	Revista	Indexación
Development and Acute Oral Toxicity Evaluation of a Dry Extract from <i>Tamarindus Indica</i> L. (Amado et al, 2017).	Amado et al	International Journal of Complementary & Alternative Medicine	Central and Eastern European online Library (CEEOL, Crossref)
Toxicidad aguda oral e irritabilidad de la mucosa oral con una formulación de tabletas de <i>Tamarindus indica</i> L. (Amado et al, 2013).	Amado et al	BLACPMA	Web of Science (ISI) Science Citation Index Expanded, Scopus, Redalyc, Latindex, Embase
Antioxidant and toxicological evaluation of a <i>Tamarindus indica</i> L. leaf fluid extract. (Escalona et al, 2015).	Escalona et al	Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters	Cambridge Crystallographic Data Centre, Chemical Abstracts Service, Embase, MEDLINE, Microsoft Academic, ProQuest, Science Citation Index Expanded, Scopus.
Caracterización fármaco-toxicológica de la planta medicinal <i>Sambucus nigra</i> subsp. <i>Canadensis</i> (L) R. Bolli (Clapé y Alfonso, 2011).	Clapé y Alfonso	Revista Cubana de Farmacia	LILACS, SciELO, Latindex
Toxicological evaluation of an aqueous suspension from leaves and stems of <i>Petiveria alliacea</i> L. (Phytolaccaceae) (García et al, 2018).	García et al	Journal of Ethnopharmacology	AGRICOLA, BIOSIS Citation Index, CAB International, Cambridge Scientific Abstracts, Chemical Abstracts, Current Contents - Life Sciences, Embase, International Pharmaceutical Abstracts, NAPRALERT, Science Citation Index PubMed/Medline, EMBiology, Scopus
Efecto protector de <i>Petiveria alliacea</i> L. (Anamú) sobre la inmunosupresión inducida por 5-fluoruracilo en ratones Balb/c (Duharte et al, 2011).	Duharte et al	BLACPMA	Web of Science (ISI) Science Citation Index Expanded, Scopus, Redalyc, Latindex, Embase
Immunorestorative in immunosuppressed Balb/c mice and cytotoxic activity of water extract from <i>Trichilia hirta</i> root (Sosa et al, 2010).	Sosa et al	BLACPMA	Web of Science (ISI) Science Citation Index Expanded, Scopus, Redalyc, Latindex, Embase
Preliminary pharmacognostic study of the species <i>Annona squamosa</i> L. (Cala et al, 2018).	Cala et al	Revista Cubana de Plantas Medicinales	Scopus, LILACS, Latindex, Imbiomed, SciELO
Toxicidad a dosis repetidas de <i>Azadirachta indica</i> A. Juss. (árbol del Nim) (Berenguer et al, 2010).	Berenguer et al	Revista Cubana de Plantas Medicinales	Scopus, LILACS, Latindex, Imbiomed, SciELO
Potencial antioxidante de un extracto acuoso de hojas del NIM (<i>Azadirachta Indica</i> A. Juss) (Fong et al, 2014).	Fong et al	Revista Cubana de Plantas Medicinales	Scopus, LILACS, Latindex, Imbiomed, SciELO
Toxicidad a dosis repetida de la decocción de <i>Solanum torvum</i> Sw.	Pérez et al	Revista Cubana de Plantas Medicinales	Scopus, LILACS, Latindex, Imbiomed, SciELO





(predejerera) en ratas (Pérez et al, 2011).			
Toxicidad aguda oral de <i>Solanum torvum</i> Sw. (predejerera) (Pérez et al, 2010).	Pérez et al	Revista Cubana de Plantas Medicinales	Scopus, LILACS, Latindex, Imbiomed, SciELO
Abstinencia espontánea en ratones tratados con <i>Mimosa púdica</i> (Fong et al, 2014).	Fong et al	MEDISAN	CUMED, Latindex, IMBIOMED, LILACS, SciELO, Redalyc, EBSCO HOST
Cuantificación de fenoles y flavonoides totales en un extracto blando de flores de <i>Calendula officinalis</i> Linn (Ojeda et al, 2020).	Ojeda et al	Orange Journal	Base LatinRev, Flasco Argentina, ICI Journal Master List
Acute Toxicity and Dermal and Eye Irritation of the Aqueous and Hydroalcoholic Extracts of the Seeds of (Zapote) <i>Pouteria mammosa</i> (L.) Cronquist (Dutok, 2015).	Dutok et al	The Scientific World Journal.	Scopus, Biological Science, Chemical Abstract, EBSCO, Embase, Index Medicus, Plant Protection Database, CAB Abstract
Trypanocidal Potentialities of Skimmianine an Alkaloid Isolated from <i>Zanthoxylum pistaciifolium</i> Griseb Leaves (Díaz et al, 2020).	Díaz et al	Pharmacognosy Research	Embase/ Excerpta Medica, Emerging Sources Citation Index, Index Copernicus, Web of Science
Actividad antioxidante de compuestos bioactivos aislados de la hoja y corteza de <i>Gymnanthes lucida</i> Sw (Arró et al, 2021).	Arró et al	Revista Cubana de Química	Academic Search (EBSCO), Latindex, Publindex, Periódica y Clase, Redalyc, SciELO
Cytoprotective activity of extracts from <i>Adelia ricinella</i> L. aerial parts (Berenguer et al, 2021).	Berenguer et al	Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research	Scopus, DOAJ, ESCI, REDIB.
Contribución científica al uso racional de plantas medicinales que crecen en la región oriental de Cuba (Pacheco et al, 2019).	Pacheco et al	Anales de la Academia de Ciencias de Cuba	DOAJ, Latindex, AMELICA, AURA, REDIB, SciELO.

Leyenda: Universidad de Oriente (UO), Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), Laboratorio de Farmacia de Oriente (LFO), Centro de Estudio de Biotecnología Industrial (CEBI), Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI), Centro de CNEA, Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales (BLACPMA), Instituto Finlay (Int. Finl), Instituto Politécnico Nacional, México (IPNM).

Discusión

La biodiversidad contribuye significativamente al sustento y al desarrollo humano, por lo que desempeña un papel predominante en el bienestar de la población en general. Según informes de la Organización Mundial de Salud, alrededor del 80 % de la población mundial, todavía depende de medicamentos a base de plantas medicinales. Hay que recordar que las sustancias naturales han servido durante mucho tiempo como fuentes de fármacos convencionales y otros productos terapéuticos. Actualmente, se pueden mencionar varios medicamentos que deben su origen a las plantas medicinales, como es el caso de algunos antibióticos, corticoides, antitumorales, así como la aspirina y la morfina.

En consecuencia, el descubrimiento de plantas para la fabricación de fitofármacos, sigue siendo un área importante, y hasta ahora inexplorada, donde una búsqueda sistemática definitivamente puede proporcionar pistas importantes contra varios objetivos farmacológicos. Irónicamente, los beneficios potenciales de los medicamentos a base de plantas han llevado a la explotación no científica de los recursos naturales, un fenómeno que se está observando a nivel mundial (Tuhinadri & Samir, 2014).

Para el mantenimiento de la biodiversidad de las especies medicinales cubanas, los investigadores establecen una serie de estrategias que comienzan desde la identificación de la especie que se desea estudiar



hasta los estudios más complejos para lograr la formulación de un fitomedicamento. Los pasos a seguir se le denomina la Ruta Crítica para el estudio de plantas medicinales (Escalona, 2011).

Los estudios preclínicos contribuyen a la valorización farmacológica y toxicológica de las plantas medicinales, además de fomentar las bases o las evidencias de las propiedades medicinales atribuidas por parte de los pobladores, sustentando así los usos etnobotánicos de las mismas. El estudio de la toxicidad de una planta permite la utilización segura de esta por parte de la población, además de alertar a las personas acerca de las posibles reacciones adversas y tóxicas, y así prevenir intoxicaciones graves que pueden conllevar hasta la muerte. También ayudan a que no exista una sobre explotación de especies que estén en peligro de extinción y que no tengan realmente las acciones farmacológicas deseadas por los usuarios, manteniéndose así la biodiversidad de estas. (Amado et al, 2017), (Amado et al, 2013), (Escalona et al, 2015), (Clapé y Alfonso, 2011), (García et al, 2018), (Duharte et al, 2011), (Sosa et al, 2010), (Cala et al, 2018), (Berenguer et al, 2010), (Fong et al, 2014), (Dutok et al, 2015), (Díaz et al, 2020), (Arró et al, 2021), (Berenguer et al, 2021).

La Toxicidad Aguda Oral es uno de los ensayos toxicológicos que más prevalecieron en las diferentes especies estudiadas. Este permite cuantificar los efectos adversos que ocurren dentro un breve período de tiempo con posterioridad a la administración de una dosis única o múltiples (Lagarto et al, 2005).

Las plantas que son naturalizadas tienen cierta desventaja con respecto a las que son endémicas, ya que son alóctonas (no son autóctonas), o sea, no son propias de una determinada área geográfica y sus ecosistemas naturales. Conservan sus poblaciones al menos durante 10 años (reclutamiento de semillas u órganos vegetativos), sin intervención directa del hombre, son aquellas que logran establecerse en el medio natural (Muños, Rendón y Oliver, 2012).

Seleccionar plantas autóctonas para las investigaciones sería la mejor elección. Pues es una manera de asegurar muy buenos resultados, ya que se contará con una excelente aclimatación, además de la reducción del riesgo de enfermedades, riego moderado, mayor duración, escaso mantenimiento e integración en el paisaje. Aunque no siempre la planta a estudiar cumple con este requisito, pues el investigador la selecciona en muchos casos por el uso etnobotánico que esta tiene. Las especies a lo largo de los años han desarrollado mecanismos de adaptación y de defensa. Los cuales permiten que evolucionen sin necesidad de cuidados externos (Muños et al, 2012).

El servicio de Consultoría Fármaco-Toxicológica, del Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), realiza servicios científico-técnicos como Perfiles Fármaco-Toxicológicos. Estos documentos contienen información especializada relacionada con las evidencias de los estudios farmacológicos y toxicológicos preclínicos, y datos clínicos en humanos de especies vegetales en proceso de investigación, cuya finalidad es la de obtener nuevos productos. Son servicios de elevada importancia y contribuyen al desarrollo de los expedientes de registro para la posterior comercialización de estas nuevas formulaciones tales como, jarabe de aloe y de majagua, tinturas de muralla y de eucalipto.

Además de cumplir con su propósito investigativo y comercial, estos perfiles contribuirán a que se les preste más atención a estas plantas y a favorecer su cultivo para la preparación de fitofármacos y así garantizar y mantener su biodiversidad.

Durante la realización de este tipo de documentos se identificó que la parte que más se utiliza de las plantas, tanto desde el punto de vista etnobotánico como investigativo en los estudios preclínicos son las hojas. Esto puede estar relacionado al hecho que este órgano es la parte de la planta más abundante, asequible, se regenera más rápido y a que su uso permite el adecuado manejo y la preservación de las especies vegetales. Este resultado coincide con los obtenidos por varios autores en estudios etnobotánicos realizados en Cuba y en otros países de América que también poseen una rica flora autóctona. Gómez A y colaboradores, comprobó que las hojas son las más usadas con un porcentaje de 52% mientras que, el resto de la planta (flor y ramas) y la planta completa, se empleó en una menor proporción (Gómez, 2011).



ORANGE JOURNAL

Existe una correspondencia entre las actividades farmacológicas de las especies medicinales con las diferentes partes utilizadas. Como, por ejemplo, las hojas sintetizan compuestos activos de interés terapéutico como mecanismo de defensa, debido a que ellas están más expuestas a los daños ambientales. Mientras que las flores, frutos o tallo contienen compuestos con potencialidades terapéuticas, presentes de manera temporal, limitándose su utilización en dependencia de la época del año. La corteza, raíz, tallo e inflorescencia, fueron los órganos que menos se utilizaron, lo cual puede estar relacionado con la dificultad en muchos casos para su recolección. Además de dañar la integridad de estas y así afectar su biodiversidad (Gómez, 2011).

Dentro de las revistas en las que se publicaron los artículos científicos se encuentra: La Revista Cubana de Plantas Medicinales (RCPM). La misma tiene como objetivo principal, la publicación de producciones científicas relacionadas con las investigaciones acerca de plantas medicinales y los medicamentos herbarios. Permite publicar los resultados de las diferentes investigaciones de los profesionales del área de salud; brinda la posibilidad de reflexionar sobre de las tendencias de la utilización de las especies medicinales y revisiones de temas acorde con el perfil de la revista.

Además, promueve la salud mediante diferentes aristas, dentro de las que se puede destacar la prevención de enfermedades, mejor manejo en la atención de enfermos, prolongación y mejoramiento de la calidad de vida de pacientes. También divulga información relacionada con las actividades de utilización de plantas medicinales en salud pública y medicina social, del Sistema Nacional de Salud de Cuba y de sus programas de cooperación y en los sistemas de otros países (González, 2019).

Conclusiones

Las potencialidades farmacológicas descritas para las 24 plantas medicinales estudiadas en TOXIMED, podrán ser la base para la futura conservación de la biodiversidad de las mismas. Además, se contabilizaron un total de 29 estudios preclínicos realizados, de ellos 24 (82,7 %) de ensayos toxicológicos y 5 (17,2 %) farmacológicos. Como resultado de la realización de estos ensayos se han publicado un total de 19 artículos científicos. De estos 5 han sido publicados en la Revista Cubana de Plantas Medicinales. Estas producciones científicas han permitido la valorización fitoquímica-farmacológica-toxicológica de las especies medicinales estudiadas en el centro. Lo cual es la base para la adopción de políticas públicas para su adecuado manejo y conservación.

Referencias Bibliográficas

- Amado, J.R.R., Zapata, E.P., Larramendy, D., Prada, A.L., Arranz, J.E., González, G.S., & Infante, J.F. (2013). Toxicidad aguda oral e irritabilidad de la mucosa oral con una formulación de tabletas de *Tamarindus indica* L. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 12(2), 154-161.
- Amado, R.R.J., Prada, L.A., Arranz, E.C.J., Keita, H., Zapata, P.E., & Colarte, I.A. (2017). Development and acute oral toxicity evaluation of a dry extract from *Tamarindus indica* L. *Int J Complement Alt Med*, 8(4), 00267.
- Arró, D.J., Castelnaux, N., Ochoa, A., & Do-Nascimento, M. (2021). Antioxidant activity of bioactive compounds isolated from leaves and bark of *Gymnanthes lucida* Sw. *Revista Cubana de Química*, 33(1), 22-39.
- Berenguer, C.A., Alfonso, A., Fong, O., Domínguez, A., Betancourt, J. E., Laramendi, D., & Wawoe, N. (2010). Toxicidad a dosis repetidas de *Azadirachta indica* A. Juss. (árbol del Nim). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 15(3), 143-151.
- Berenguer, C.A., Fong, O., Escalona, J.C., de la Vega, J., Arro, D.J., Guisado, F., & Morris, H.J. (2021). Cytoprotective activity of extracts from *Adelia ricinella* L. aerial parts. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 9(6), 892-904.
- Bravo, D.N. (2003). El estudio de la distribución espacial en la biodiversidad: concepto y métodos. *Cuadernos de investigación geográfica/Geographical Research Letters*, (29), 67-82.
- Cala, L.C., Jardines, D.C., González, R.F., Barroso, A.B., Sánchez, M.H. & Cruz, H.V. (2018). Estudio farmacognóstico de *Annona squamosa* L. *Revista Cubana de Plantas medicinales*. 23(2):1-13.



- Camberos, E.P., Mercado, Y.K.G., & Flores, J.M. (2016). Protocolos preclínicos para evaluación toxicológica de fármacos. *Laboratorios de Investigación en Biotecnología Médica*, 29.
- Clapé, O., & Alfonso, A. (2011). Caracterización fármaco-toxicológica de la planta medicinal *Sambucus nigra subsp. canadensis* (L). R. Bolli. *Revista Cubana de Farmacia*, 45(4), 586-596.
- Cruz, D., Miranda, M., Torres, A., Oliva, M., Hernández, M., & Manso, M.C. (2014). Formulario Nacional de fitofármacos y apifármacos. La Habana: ECIMED.
- del Toro, G., & Quintana, Y.M.T. (2007). La Medicina Tradicional y Natural en el Sistema de Salud Pública Cubano. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 6(3), 48-51.
- Díaz, D.J.A., Peacock, B.M., Ojeda, C.M., Fernández, R.G., & Cala, D.J. (2020). El servicio de consultoría farmacotoxicológica a 22 años de su fundación. Principales logros. *Orange Journal*, 2(3), 43-53.
- Díaz, Y.H., Arranz, J.C.E., Fernández, R.G., Pacheco, A.O., Díaz, J.G., Fidalgo, L.M., & Cos, P. (2020). Trypanocidal potentialities of skimmianine an alkaloid isolated from *Zanthoxylum pistaciifolium* Griseb leaves. *Pharmacognosy Research*, 12(3).
- Duharte, A.B., Laffita, I.U., Suárez, M.C., Betancourt, J.E., Zapata, E.P., Castillo, A.A., & Rodríguez, M.Z.L. (2011). Efecto protector de *Petiveria alliacea* L. (Anamú) sobre la inmunosupresión inducida por 5-fluoruracilo en ratones Balb/c. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 10(3), 256-264.
- Dutok, C., Berenguer, C.A., Rodríguez, E., Pérez, L., Chil, I., Escalona, J. C., & Queiroz, M. (2015). Acute toxicity and dermal and eye irritation of the aqueous and hydroalcoholic extracts of the seeds of “zapote” *Pouteria mammosa* (L.) Cronquist. *The Scientific World Journal*, 2015.
- Escalona, J.C, Pérez, R., Rodríguez J., Morris, H., Mwasia, L., Cabrera, S., Machado, G., Fong, O., Alfonso, A. & Puente, E. (2015). Antioxidant and toxicological evaluation of a *Tamarindus indica* L. leaf fluid extract. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters*.10:37-41.
- Escalona, J.C. (2011). Evaluación de la actividad antioxidante y antimicrobiana de extractos de hojas de *Tamarindus indica* L. como premisa para su introducción en la medicina complementaria (Doctoral dissertation), Universidad de Oriente. Facultad de Ciencias Naturales. <http://interfazbusqueda.sld.cu/resource/es/tesis-398>
- Fong, G.A., Maceira, D., Alverson, W.S. & Shopland, J.M. (Edits.). (2005). Cuba: Siboney- Juticí. Rapid Biological Inventories. Report 10. Chicago: The Field Museum.
- Fong, O., Berenguer R.C., de la Vega A.J., Wawoe, N., & Puente, E. (2014). Potencial antioxidante de un extracto acuoso de hojas del NIM (*Azadirachta indica* A. Juss). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 19(2), 205-207.
- Fong, O., Berenguer, A., Puente, E., & Salas, H. (2014). Abstinencia espontánea en ratones tratados con *Mimosa pudica*. *Medisan*, 18(2), 193-199.
- Fuentes, V. (2004). Biodiversidad de las especies medicinales. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 9(3), 0-0.
- García, M.E., Alfonso, A., Lores, O.F., Batista, A., & Lemus, Z. (2018). Toxicological evaluation of an aqueous suspension from leaves and stems of *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 211, 29-37.
- Gómez, C.A. (2011). Estudio etnobotánico en el término municipal de Santa Olalla del Cala (Sierra de Aracena, Huelva). *Plantas de interés en etnoveterinaria, tóxicas y de uso en alimentación animal*. (Doctoral dissertation), Universidad de Córdoba.
- Gómez, P.A. (1998). La conservación de la biodiversidad en México: mitos y realidades. *Botanical Sciences*, (63), 33-41.
- González, C.S. (2019). *Revista Cubana de Farmacia*, 50 años publicando investigaciones sobre plantas y productos medicinales. *Revista Cubana de Farmacia*, 52(1), 1-10.
- ISO 10993. (2002). Organización Internacional de Normalización. Biological Evaluation of Medical Devices part 10. Test for irritation and skin sensitization.
- Lagarto, A., Tillán, J., Bueno, V., Chávez, I., Guerra, I., Vega, Y., & Gabilondo, T. (2005). Toxicidad aguda oral y subcrónica en ratas de un extracto acuoso liofilizado de *Ocimum tenuiflorum* L. *Revista de toxicología*, 22(3), 175-179.
- López, R.P.C., Arenal, I.M., & Suárez, A.G. (2012). Conservación de la biodiversidad cubana y cambio climático en el archipiélago cubano. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 1(1), 1-25.



- Martínez, M.J., López, M., Betancourt, J., Barceló, H., Montes, M.E., & Regó, R. (2001). Estudio toxicológico preclínico de la *Psidium guajava* L. (guayaba). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 6(2), 56-61.
- Muños, B.C. Rendón, J.A., & Oliver, P.H (2012). Reproducción de Plantas Nativas y Naturalizadas del Ecosistema Sabana-Camagüey. La Habana, Cuba: Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, Instituto de Ecología y Sistemática.
- Núñez, I., González, É., & Barahona, A. (2003). La biodiversidad: historia y contexto de un concepto. *Interciencia*, 28(7), 387-393.
- Ochoa, A.P., López, T.G., & Colombat, M.R. (2002). Farmacognosia y química de los productos naturales. Monografía. Editado en CD-ROM ISBN, 959-207.
- OECD. (1981). Acute dermal irritation/corrosion IN OECD Guidelines for testing of chemicals. Section 4 No.404.
- OECD. (1995). Guideline for the testing of chemicals. Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents 407,128.
- OECD. (2001). Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method. 423.
- OECD. (2002). Guideline for testing of chemicals. Acute Eye Irritation/Corrosion. 405.
- Ojeda, C.M., Ramos, D.A., & Núñez, I.C. (2020). Cuantificación de fenoles y flavonoides totales en un extracto blando de flores de *calendula officinalis* Linn. *Orange Journal*, 2(3), 20-31.
- Pacheco, A.O., Núñez, I.Ch., Sánchez, C.D., Bertrams, S.M., Díaz, J.G., & Games, Y.M. (2019). Contribución científica al uso racional de plantas medicinales que crecen en la región oriental de Cuba. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 9(3), 672.
- Pérez, J.L., Alfonso, A., Fong, O., Betancourt, H.J., Salas, H., Puente, Z.E., & Mora, T.Y. (2010). Toxicidad a dosis repetida de la decocción de *Solanum torvum* Sw. (prendejera) en ratas. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 15(2), 51-59.
- Pérez, J.L., Castillo, A.A., Salas, M.H., Puente, Z.E., Betancourt, H.J., Jackson, H.E., & Mora, T.Y. (2011). Toxicidad aguda oral de *Solanum torvum* Sw. (prendejera). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 16(4), 390-395.
- Ramos, T.I. (2016). Contexto actual de los estudios preclínicos. *Bionatura*, 1(3), 103-105.
- Renté Martí, O., Pablos Reyes, P., Corrales Vila, Y., Cuevas Rodríguez, M., & Nápoles García, M. (2020). *Canavalia ensiformis* (L): en propiedades químicas de un suelo fluvisol diferenciado. *Revista Científica Del Amazonas*, 3(6), 65-75. <https://doi.org/10.34069/RA/2020.6.05>
- Rivas, R.M., & Freire, S.P. (2021, septiembre). Las plantas medicinales, una opción medicinal sostenible y renovable. In *AMBIMED 2021*. <https://ambimed2021.sld.cu>
- Rodríguez, A.P., & Strong, M.T. (2012). Catalogue of seed plants of the West Indies. Washington, D.C.: Smithsonian Institution. <https://doi.org/10.5479/si.0081024X.98.1>
- Roig, J.T. (2017). *Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba (Tomo II)*. Nuevo Milenio.
- Schultes, R.E. (1986). The reason for ethnobotanical conservation. *BULL BOT SURV*, 28,203-224.
- Sosa, E.H., Duharte, A.B., Portuondo, D., Ortega, V.T., González, N.M., Quevedo, J.M., & Manrique, E.M. (2010). Immunorestorative in immunosuppressed Balb/c mice and cytotoxic activity of water extract from *Trichilia hirta* root. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 9(6), 457-464.
- Tuhinadri, S. & Samir, K.S. (2014). Medicinal Plants, Human Health and Biodiversity: A Broad Review *National Center for Biotechnology Information*, 147, 59–110.

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.02>

Cómo citar:

Astorga González, B., & Dupotey Varela, N.M. (2022). Protocolos de tratamiento a la COVID-19: aproximación desde una perspectiva farmacoterapéutica. *Orange Journal*, 4(7), 16-32. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.02>

Protocolos de tratamiento a la COVID-19: aproximación desde una perspectiva farmacoterapéutica

Treatment protocols for COVID-19: an approach from a pharmacotherapeutic perspective

Recibido: 22 de febrero de 2022 Aceptado: 15 de junio de 2022

Escrito por:

Beatriz Astorga González⁶<https://orcid.org/0000-0001-9165-8032>**Niurka M. Dupotey Varela⁷**<https://orcid.org/0000-0001-8264-5512>

Resumen

La introducción de los protocolos y guías de actuación clínica en los contextos sanitarios ha jugado un papel esencial en el combate a la COVID-19. Es por ello que el presente trabajo muestra los resultados derivados de una revisión narrativa realizada para describir el diseño e implementación de protocolos para el tratamiento a la COVID-19 en diferentes contextos sanitarios, desde el análisis de criterios farmacoterapéuticos. La metodología de Zillmer de 2018 fue utilizada, estableciéndose criterios para la inclusión de las publicaciones. De acuerdo con este criterio fueron identificadas 48 publicaciones, entre las que se incluyeron publicaciones originales, ensayos clínicos, estudios de revisión, descriptivos y de intervención. Se analizaron las intervenciones farmacológicas realizadas por cinco protocolos correspondientes a la Organización Mundial de la Salud (OMS), Brasil, Estados Unidos, China y Cuba. Las guías de la OMS y Estados Unidos realizaron recomendaciones a favor del uso de corticosteroides sistémicos y anticuerpos monoclonales y no recomendaron el uso de hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir y remdesivir (solo en el caso de la OMS) basados en los resultados de los ensayos RECOVERY, REMAP-CAP y SOLIDARITY. China y Cuba recomiendan el uso de la cloroquina, lopinavir/ritonavir y los interferones. Cuba recomienda el uso de anticuerpos monoclonales entre los que resaltan nuevos productos que evidencian el avance de su investigación biotecnológica. Por su parte el protocolo de Brasil abarca limitadas recomendaciones entre las que se encuentra evitar el uso de corticosteroides sistémicos. La generalidad de medicamentos utilizados para el tratamiento de la COVID-19 carecen de evidencia científica suficiente que respalde su uso y actualmente se encuentran en fase de investigación, por lo que los protocolos están sujetos a cambios conforme avanzan dichas investigaciones. Sin embargo, la información científica disponible y basada en la evidencia, ha contribuido a la toma de decisiones farmacoterapéuticas para el enfrentamiento a la pandemia en los países.

Palabras clave: COVID-19, efectividad, eficacia, protocolos, seguridad.

Abstract

The introduction of clinical action protocols and guidelines in health contexts has played an essential role in the fight against COVID-19. That is why the present work shows the results derived from a narrative

⁶ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba. Cuba.

⁷ Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Profesora Titular. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba. Cuba.





review carried out to describe the design and implementation of protocols for the treatment of COVID-19 in different health contexts, from the analysis of pharmacotherapeutic criteria. The 2018 Zillmer methodology was used, establishing criteria for the inclusion of publications. According to the criteria 48 publications were identified, including original publications, clinical trials, review, descriptive and intervention studies. The pharmacological interventions carried out by five protocols corresponding to the World Health Organization (WHO), Brazil, the United States, China and Cuba were analyzed. The WHO and US guidelines made recommendations in favor of the use of systemic and monoclonal corticosteroids and did not recommend the use of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and remdesivir (WHO only) based on the results of the RECOVERY trials. REMAP-CAP and SOLIDARITY. China and Cuba recommend the use of chloroquine, lopinavir/ritonavir, and interferons. Cuba recommends the use of monoclonal assays, among which new products that show the progress of its biotechnological research stand out. For its part, the Brazilian protocol includes limited recommendations, including avoiding the use of systemic corticosteroids. The generality of medicines used for the treatment of COVID-19 lack sufficient scientific evidence to support their use and are currently in the research phase, so the protocols are subject to change as these investigations progress. However, the scientific information available and based on evidence has contributed to making pharmacotherapeutic decisions to confront the pandemic in the countries.

Keywords: Covid-19, effectiveness, efficiency, protocols, security.

Introducción

Los coronavirus son un grupo de virus ARN altamente diversos de la familia Coronaviridae que causan enfermedades en humanos y animales. Existen dos coronavirus de origen zoonótico que afectan a los humanos: el coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV) y el coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (Gorbalenya et al., 2020) En enero de 2020 se identificado como coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2) al patógeno responsable de un grupo de casos de neumonía grave en Wuhan, China, (She et al., 2020). El virus presenta una elevada tasa de transmisibilidad en humanos y su amplia extensión a nivel internacional ha conducido a una importante crisis epidemiológica, con implicaciones sociales y económicas de gran impacto en los sistemas sanitarios y los países. (Singhal et al., 2020)

Con la aparición de la pandemia, los organismos internacionales sanitarios, los gobiernos, sistemas de salud y el liderazgo científico han priorizado la investigación e implementación de protocolos o guías clínicas para el enfrentamiento a la COVID-19, que aún en medio del desafío impuesto por una enfermedad desconocida, han dotado al entorno asistencial internacional de pautas de actuación que basadas en la evidencia disponible han posibilitado la atención a pacientes sospechosos y confirmados. (NIH, 2021; Liang, 2020; WHO, 2021)

Cuba, con un sistema de salud único y sólidamente establecido, desarrolló un plan nacional de enfrentamiento a la COVID-19, mucho antes de la aparición de los primeros casos, lo que ha permitido planificar estrategias clínicas y epidemiológicas con un componente intersectorial e interdisciplinario, centrado en la atención y seguimiento a los pacientes sospechosos y afectados por el virus, logrando una baja incidencia de mortalidad en comparación a otros países. Hasta la actualidad se han desarrollado siete variantes de protocolos en el país (MINSAP, 2021) cuya aplicación y actualización ha propiciado la obtención de experiencias y nuevos conocimientos sobre esta enfermedad, aún en estudio en todo el mundo. (Venero-Fernández et al., 2021)

Hoy los mayores desafíos desde el punto de vista clínico, de los protocolos implementados, están en salvar las vidas de los pacientes, prevenir y/o manejar las complicaciones de la enfermedad. Sin embargo, es indispensable prestar especial atención al uso de los medicamentos implicados en estos tratamientos para la obtención del máximo beneficio, en términos de efectividad y seguridad, a partir de la atención a las características individuales de cada paciente (Tritany, 2020). Es por ello, que si bien la introducción de los protocolos y guías de actuación clínica en los contextos sanitarios, han venido a jugar un papel esencial en el combate a la COVID-19, constituye una necesidad la utilización racional de la farmacoterapia



ORANGE JOURNAL

seleccionada en la implementación de estas pautas de tratamiento, para la obtención de impactos en la calidad de vida de los pacientes, la eficiencia en las intervenciones de salud para contrarrestar la pandemia y por tanto, la sostenibilidad de los sistemas sanitarios (Prado-Mel, 2020).

A partir de las consideraciones realizadas al respecto, el presente trabajo tiene como *Objetivo: Describir el diseño e implementación de propuestas de protocolos para el tratamiento a la COVID-19 en diferentes contextos sanitarios, desde el análisis de criterios farmacoterapéuticos.*

Metodología

Características generales de la investigación

El presente trabajo constituye una investigación en sistemas y servicios de salud, con características de una *revisión narrativa* (Zillmer, 2018), que profundiza en el diseño e implementación de las propuestas de protocolos de tratamiento a la COVID-19, aplicadas en la práctica asistencial internacional y en Cuba, según criterios farmacoterapéuticos de análisis.

Metodología de la revisión

La revisión se realizó considerando los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- *Tipo de documentos y ámbito de referencia:* protocolos o guías de actuación clínica publicados para el tratamiento a la COVID-19 (emitidos por organismos internacionales, sociedades científicas y grupos de investigación) y artículos científicos relacionados a experiencias de implementación, en los países de mayor incidencia de la enfermedad y Cuba.
- *Tipo de publicación:* Publicaciones de revisión, originales y comunicaciones cortas
- *Tipos de estudios:* ensayos clínicos, estudios observacionales descriptivos, analíticos, de intervención u otros de interés relacionados a la evaluación de la implementación de los protocolos de tratamiento.
- *Idiomas:* español, inglés, portugués
- *Intervalo de tiempo:* Publicados a partir de diciembre 2019 hasta la actualidad.

Criterios de exclusión: aquellos referentes relativos a información de publicidad, periodísticos y no relacionados al ámbito asistencial internacional.

Estrategia para la búsqueda:

Se realizó la búsqueda y revisión de publicaciones soportadas en el Google Académico, complementando con las Bases PUBMED y SCIELO. Se utilizaron las palabras claves: *treatment guidelines - protocolos de tratamiento - protocolos de tratamiento*, las que se corresponden a los descriptores en salud según las bases Medical Subject Headings (MeSH) y/o Descriptores de Ciencia en la Salud (DeCS) (MeSH, 2021) (DeCS, 2017). La búsqueda fue realizada según la siguiente combinación de los descriptores: *treatment guidelines AND COVID-19 OR SARS-CoV-2; protocolos de tratamiento AND COVID-19 OR SARS-CoV-2; protocolos de tratamiento AND COVID-19 OR SARS-CoV-2.*

Análisis de la información

Una vez extraídas y seleccionadas las publicaciones se realizó una minuciosa revisión, procediéndose a la discriminación de la información en dos ejes temáticos fundamentales:

1. Descripción del diseño de los protocolos o guías clínicas de actuación utilizados para el tratamiento a la COVID-19 en los contextos sanitarios. Estructura e información basada en evidencia científica. Medicamentos implicados. Principales aportes de las pautas de tratamiento, similitudes y diferencias.



2. Análisis de los reportes relacionados a las experiencias e impactos de implementación de los protocolos, según criterios de eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento en pacientes con COVID-19.

Reportes de eficacia: se analizaron los aportes relacionados a la realización de ensayos preclínicos y clínicos para evaluar la eficacia de nuevas alternativas terapéuticas, en la implementación de los protocolos.

Reportes de efectividad: se analizaron los aportes relacionados a la efectividad en el control a la enfermedad, prevención y manejo de sus complicaciones con los medicamentos incluidos en los protocolos, en condiciones habituales de la actividad asistencial.

Reportes de seguridad: relativos a la notificación de riesgos asociados a la utilización de medicamentos incluidos en los protocolos o guías clínicas y su aparición en los pacientes tratados.

Marco Teórico

Una mirada a la patogénesis del SARS-CoV-2. Mecanismos de penetración.

El conocimiento de la patogénesis y mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de la COVID-19, ha resultado imprescindible con el fin de establecer el tratamiento adecuado, en los diferentes sistemas de salud. Debido a la extensa transmisión del SARS-CoV-2 a nivel mundial, las mutaciones recurrentes pudieran indicar una evolución convergente para la adaptación en humanos y podrían implicar una modificación del tratamiento. (Samudrala et al. 2020)

Los hallazgos científicos indican que el virus penetra por las vías aéreas superiores, estableciéndose en los pulmones, colonizando también el tracto digestivo y otros órganos. El receptor principal del coronavirus lo constituye la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Sin embargo, se presume que el virus también se une a dos lectinas de tipo C expresadas en células dendríticas (DC-SIGN y LSIGN) y el receptor DPP4. Existen receptores ECA2 en el miocardio, riñones, hígado y sistema nervioso central, lo que explica el importante alcance orgánico de la enfermedad y la aparición de marcados signos, síntomas y complicaciones asociadas en los pacientes con enfermedades crónicas. El receptor DPP4 por su parte se localiza en células epiteliales del riñón, del intestino delgado, del hígado, páncreas y de la próstata, así como en leucocitos activados (Hoffmann et al., 2020). La proteína S, a través de sus tres dominios de unión al receptor (RBD), interactúa con la enzima convertidora de angiotensina humana como receptor de entrada, por esta razón, la proteína S representa un objetivo interesante para la producción racional de vacunas o anticuerpos terapéuticos que previenen la infección. (Valdez-Cruz et al., 2021).

Durante la fase aguda de la enfermedad se liberan de citoquinas y quimiocinas, las cuales resultan responsables del efecto patogénico. La acumulación de estos mediadores desencadena lo que se conoce como "tormenta de citoquinas". (Mehta et al., 2020)

Resultados y Discusión

Descripción del diseño de los protocolos o guías clínicas de actuación analizados para el tratamiento a la COVID-19 en los contextos sanitarios

A nivel internacional se han establecido protocolos de manejo para enfrentar la enfermedad producida por el nuevo coronavirus con el fin de establecer pautas generales y el tratamiento más eficaz y seguro para esta enfermedad. De manera general, los protocolos o guías clínicas revisados incluyen el tratamiento farmacológico según la severidad de la enfermedad, su uso en poblaciones especiales y enfermedades crónicas, el manejo de los síntomas y el control de la infección.

La revisión realizada, levantó un total de 48 publicaciones, 10 protocolos o guías (incluyendo las 6 versiones del protocolo cubano), 34 publicaciones originales, 8 comunicaciones cortas, 16 ensayos clínicos, 7 estudios de revisión, 11 estudios descriptivos y 6 estudios de intervención.

A continuación, se muestra una caracterización general de las guías o protocolos de tratamiento revisados, siguiendo la estrategia de búsqueda diseñada, con sus correspondientes recomendaciones y sistema empleado para ello. (Tabla 1)

Tabla 1.
Características generales de las guías y protocolos evaluados.

Nombre completo de la guía o protocolo	País	Organización	Medicamentos recomendados	Sistema de formulación de recomendaciones
<i>Therapeutics and COVID-19: living guideline.</i>	–	Organización Mundial de la Salud	-corticosteroides -inhibidores IL-6 (tocilizumab y sarilumab)	GRADE*
<i>Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines</i>	Estados Unidos	National Institute of Health	-remdesivir -dexametasona -anticuerpos monoclonales anti-SARSCoV-2 (bamlanivimab y casirivimab/imdevimab)	GRADE*
<i>Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment</i>	China	The First Afiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine	-lopinavir/ritonavir -fosfato de cloroquina -interferones -darunavir/cobicistat -metilprednisolona	No menciona
<i>Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV)</i>	Brasil	Ministério da Saúde	-antimicrobianos empíricos	No menciona
Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19	Cuba	Ministerio de Salud Pública	-cloroquina -lopinavir/ritonavir -dexametasona -metilprednisolona -interferón alfa 2b -jusvinza -itolizumab	No menciona

***GRADE**: sistema de clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones.⁸³

En relación al organismo sanitario internacional, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el contexto COVID-19, ha propuesto a los sistemas de salud de los países, numerosas recomendaciones para la prevención, control y seguimiento del estado de la pandemia. De igual forma, orientó hacia la necesidad de promover la actualización permanente de los tratamientos empleados y su monitorización a través de los ensayos clínicos para aprobar su eficacia y seguridad en los países.

En relación a los protocolos propuestos en los países con mayor incidencia de COVID-19 (Statista, 2021), se destaca la guía terapéutica emitida por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos (NIH, 2021). Esta guía proporcionó información actualizada para el manejo óptimo de esta enfermedad; dirigida hacia proveedores de atención médica, pacientes y expertos en políticas de salud, la que incluyó valoraciones de artículos científicos y pruebas clínicas realizadas a nivel mundial. Adicionalmente, esta guía aportó las dosis aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el uso de medicamentos en ensayos clínicos e información con respecto al uso de vitaminas y suplementos en pacientes con la enfermedad.

Por otro lado, la Universidad de Zhejiang, en China publicó el manual de prevención y tratamiento de la COVID-19 (Liang, 2021) a inicios de la pandemia, el cual compartió las experiencias adquiridas en el primer hospital afiliado a esta institución y fueron incluidas recomendaciones para el manejo psicosocial de la enfermedad y la terapia de rehabilitación. Además, se incorporó un acápite dedicado a las recomendaciones para el manejo de los cuidados en enfermería.

En Brasil, el protocolo de tratamiento del nuevo coronavirus (Brasil Mdsd, 2020) emitido por las autoridades sanitarias de este país, estableció pautas generales para el manejo clínico de esta enfermedad,

con recomendaciones para la administración de antimicrobianos empíricos en el tratamiento a los patógenos (sin especificaciones) que podrían causar Síndrome Respiratorio Agudo (SARS, por sus siglas en inglés). Cuba ha presentado diversas actualizaciones del Protocolo de Actuación Nacional para COVID -19 (MINSAP, 2021). Las principales modificaciones estuvieron relacionadas a cambios en la gestión epidemiológica, el manejo de los pacientes de alto riesgo, la vigilancia intensiva y a la administración de medicamentos innovadores. Estos protocolos incluyen además medicamentos propios, representantes de los logros de la biotecnología cubana, que incluyó el desarrollo de cinco candidatos vacunales, el uso de interferones y anticuerpos monoclonales. (MINSAP, 2021).

En relación a las propuestas farmacológicas recomendadas en los protocolos revisados, la Tabla II destaca los grupos farmacológicos y representantes más utilizados (ver leyenda de colores según la frecuencia de recomendación).

Tabla 2.
Propuestas farmacológicas según guía o protocolo revisado.

Intervenciones Farmacológicas	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines	Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment	Therapeutics and COVID-19: living guideline.	Protocolo de Tratamiento do Novo Coronavírus (2019-nCoV)	Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19
Antivirales					
remdesivir	2		2		
cloroquina	4	4	4		4
hidroxicloroquina	2		2		
lopinavir/ritonavir	4	4	4		4
darunavir/cobicistat		3			
umifenovir		2	2		
favipiravir		3			
oseltamivir				2	2
Antiparasitarios					
ivermectina	2		2		
Antibacterianos					
azitromicina	3		3		3
Inmunoglobulinas específicas contra SARS-CoV-2	3				
Inmunoglobulinas no específicas contra SARS-CoV-2	3				
Inmunomoduladores					
jusvinza					3
Anticuerpos monoclonales	3		3		3
Inhibidores de kinasas	3				
Interferones	4	4	4		4
Corticoesteroides	5	5	5	5	5
Terapia con plasma de convalecientes	4	4	4		4
Anticoagulantes					
heparina de bajo peso molecular					3

Leyenda:

3	1 recomendación	4	4 recomendaciones
2	2 recomendaciones	5	5 recomendaciones
1	3 recomendaciones		



Como se observa, en los protocolos prevalece la recomendación al uso de los corticoesteroides, seguida de la terapia con plasma, los interferones, la cloroquina y la combinación de lopinavir/ritonavir. Entre los menos recomendados se encuentran algunos antivirales, la heparina, los inhibidores de kinasas y las inmunoglobulinas específicas y no específicas contra el SARS-CoV-2, siendo estas últimas mencionadas únicamente en el protocolo del NIH y actualmente evaluadas en ensayos clínicos por esta institución.

La descripción de los aportes más relevantes de las guías y protocolos de tratamiento y su relación con los hallazgos encontrados en los ensayos clínicos realizados, se detalla a continuación.

Las aclaraciones de la OMS con respecto a los tratamientos para la COVID-19 (WHO, 2021), incluyen una fuerte recomendación para corticoesteroides sistémicos en pacientes con COVID-19 en estadios grave y crítico; una recomendación del tipo condicional contra el uso del remdesivir en pacientes hospitalizados; una fuerte recomendación contra la hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir en pacientes de cualquier gravedad y una recomendación contra ivermectina en pacientes de cualquier gravedad, a excepción de un ensayo clínico.

La actualización de esta guía (WHO, 2021), publicada el 6 de julio del 2021, se inició en respuesta a la publicación de los estudios de los ensayos RECOVERY (RECOVERY Collaborative Group, 2021) y REMAP-CAP (REMAP-CAP Investigators, 2021). En esta se incluyó una fuerte recomendación a favor de utilizar bloqueadores del receptor de interleucina 6 (IL-6) como tocilizumab o sarilumab en pacientes con COVID-19 en estado grave o crítico.

Por su parte, China y Cuba recomiendan el uso de medicamentos con acción antiviral e inmunomoduladora como la cloroquina, lopinavir/ritonavir y los interferones, siendo estas las guías con mayor similitud en cuanto a las recomendaciones de tratamiento. No obstante, Cuba y la OMS recomiendan el uso anticuerpos monoclonales: itolizumab y tocilizumab o sarilumab respectivamente (Liang, 2021; MINSAP, 2021).

El protocolo de Brasil recomendó evitar el uso de corticoesteroides sistémicos de forma rutinaria para el tratamiento del SARS, no obstante, propuso el uso de vasopresores, hidrocortisona o prednisolona en caso de choque séptico. El material de consulta, no incluyó propuestas de esquemas terapéuticos ni información relacionada a los posibles riesgos asociados a la utilización de los medicamentos empleados. A pesar de las pocas recomendaciones de este protocolo las instituciones de salud de Brasil utilizan medicamentos como la heparina, omeprazol, hidroxicloroquina, ceftriaxona, azitromicina, oseltamivir, ivermectina y metilprednisolona para el tratamiento de la COVID-19. (Da Costa Braúna, 2021)

Las guías terapéuticas de la OMS y del NIH elaboraron sus recomendaciones siguiendo los estándares para el desarrollo de guías confiables utilizando el sistema GRADE, mientras las demás guías y protocolos consultados no refieren el proceso desarrollado para definir sus recomendaciones. Los medicamentos más recomendados fueron los corticoesteroides, en especial la dexametasona y la metilprednisolona con el objetivo de tratar la fase hiperinflamatoria de la enfermedad.

En general, los protocolos y guías terapéuticas intervienen en el uso de la cloroquina, lopinavir/ritonavir, interferones, corticoesteroides y plasma de convalecientes. Otros como las inmunoglobulinas, inhibidores de IL-1 y kinasas, antivirales (darunavir/cobicistat y favipiravir) y la heparina de bajo peso molecular, resultan menos debatidos en los protocolos revisados.

Experiencias e impactos de implementación de los protocolos, según criterios farmacoterapéuticos

Las experiencias de implementación de los protocolos contra la COVID-19 en los referentes revisados, proporcionan información relevante relacionada a la eficacia, efectividad, y seguridad de los tratamientos propuestos, lo que constituye de gran utilidad para la evaluación y perfeccionamiento de las políticas terapéuticas y la toma de decisiones clínicas por los equipos interdisciplinarios.



Ensayos preclínicos, clínicos y eficacia del tratamiento farmacológico utilizado

Uno de los fármacos que llamó la atención a nivel mundial debido a su probada capacidad de inhibición de la replicación de virus pertenecientes a las familias de los flavivirus, retrovirus y coronavirus, fue la cloroquina junto a su análogo hidroxicloroquina; medicamentos utilizados para el tratamiento de la malaria y ciertas enfermedades autoinmunes. Datos experimentales demostraron que ambos medicamentos manifiestan actividad contra SARS-CoV-2 *in vitro*, lo cual puede deberse a su capacidad para elevar el pH endosómico, inhibiendo los pasos dependientes del pH durante el proceso de replicación viral. (Gendrot et al. 2020) Además, ambos medicamentos tienen efectos inmunomoduladores, lo cual aporta beneficios en el tratamiento de la COVID-19. (Liu et al., 2020)

El planteamiento de que la proteasa del SARS-CoV-2 resulta similar a la del VIH constituyó la premisa teórica para evaluar los tratamientos antirretrovirales frente el nuevo coronavirus. (Sanders et al., 2020) La asociación farmacológica lopinavir/ritonavir comúnmente conocido como Kaletra es un medicamento aprobado para el tratamiento del VIH. Se encontró que este medicamento ejerce un efecto antivírico sobre el virus SARS-CoV-2 *in vitro* y esto representó la justificación para tratar a los pacientes con COVID-19. (Dong et al., 2020)

Un ensayo clínico aleatorio, que incluyó a 199 pacientes para recibir la combinación y un tratamiento estándar, arrojó como resultados que los pacientes que fueron tratados con lopinavir/ritonavir no tuvieron un tiempo más corto para la mejoría clínica. La tasa de mortalidad resultó más baja, pero no estadísticamente significativa en comparación con el tratamiento estándar. Además, se detectaron efectos adversos en los pacientes tratados con la combinación como náuseas, vómitos y diarrea. (NIH, Clinical Trials, 2020)

Otro de los fármacos antivirales propuestos en protocolos internacionales revisados fue el remdesivir, un análogo de nucleósido aún en fases de desarrollo, con actividad *in vitro* contra múltiples virus del tipo ARN. Su evaluación en estudios preclínicos contra el SARS-CoV-2 sugirió que este fármaco podría jugar un papel terapéutico en la COVID-19. (Li et al., 2020). Posteriormente fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de COVID-19 en pacientes adultos y pediátricos hospitalizados. (Food and Drug Administration, Remdesivir, 2020)

El remdesivir fue probado en el ensayo de tratamiento adaptativo COVID-19 (ACTT-1), un ensayo multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo patrocinado por el NIH. En pacientes con COVID-19 grave, remdesivir redujo el tiempo de recuperación clínica. Por otro lado, no se observó ningún beneficio asociado al uso de este medicamento en pacientes con COVID-19 leve o moderado. (NIH, Clinical Trials, 2021)

Un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en China evaluó la aplicación del remdesivir en pacientes con COVID-19 grave. En el mismo se reporta que no hubo diferencia en el tiempo en cuanto a la mejoría clínica, la mortalidad a los 28 días o la tasa de eliminación del SARS-CoV-2 entre los pacientes tratados con remdesivir y los tratados con placebo. (NIH, Clinical Trials, 2021) Uno de los tratamientos más eficaces enfocados en accionar la respuesta inmunológica a la COVID-19 lo constituyen los interferones (IFN). (Zhao et al., 2020) Antes de la pandemia por el nuevo coronavirus los interferones α y β habían sido estudiados para varios tipos de coronavirus, resultando el interferón β activo frente al Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés). (Zhao et al., 2020)

Estudios de una combinación de IFN de tipo I e IFN- γ han demostrado una inhibición sinérgica de la replicación del virus SARS-CoV *in vitro*. (Scagnolari et al., 2004) Por lo que resulta posible que la terapia combinada de IFN y otros medicamentos antivirales pueda inhibir significativamente la replicación del virus SARS-CoV-2 y modulares variables clínicas relacionadas con la respuesta inmunitaria, con resultado positivo en términos de resolución de la infección viral.

Los corticoesteroides fueron el principal agente inmunomodulador utilizado para el tratamiento clínico del Síndrome Respiratorio Agudo, sin embargo, se han informado tanto beneficios como malos resultados con



respecto a su uso. (Chun Yam et al., 2007) La fase pulmonar de la COVID-19 se caracteriza por una inflamación pulmonar persistente y la respuesta hiperinflamatoria incontrolada da como resultado un síndrome de disfunción multiorgánica con alto riesgo de mortalidad, por lo que se plantea el uso de estos fármacos para evitar el progreso de la enfermedad. (Cano et al. 2021) No obstante, el papel terapéutico de los corticoesteroides en la COVID-19 actualmente resulta controversial.

Las manifestaciones de la COVID-19 se encuentran principalmente relacionadas con un brote de citocinas de las células inmunitarias, semejante a una condición autoinflamatoria. La citoquina IL-6 parece jugar un papel fundamental, por lo tanto, fármacos biológicos anti-IL-6 como el tocilizumab, sarilumab y siltuximab se han utilizado para tratar esta enfermedad. (Cantini et al., 2020) La Comisión de Salud Nacional de China incluyó al tocilizumab dentro de las recomendaciones del 7mo. Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía por Coronavirus. (Mehta et al., 2020) Actualmente, la guía de tratamiento de la OMS recomienda a favor del uso de los bloqueadores del receptor de IL-6 tocilizumab y sarilumab en pacientes con COVID-19 en estado severo y crítico. (WHO, 2021)

Por su parte, Cuba desarrolló el anticuerpo monoclonal humanizado itolizumab. La caracterización *in vitro* de su mecanismo de acción reveló que el fármaco reduce la expresión de proteínas intracelulares implicadas en la activación además de inhibir la proliferación de células T. Estos resultados propiciaron la inclusión de este fármaco en el protocolo cubano para ser utilizado en pacientes de alto riesgo con COVID-19 con marcadores de respuesta inflamatoria, contribuyendo a evitar la hiperinflamación desencadenada por la tormenta de citoquinas. (MINSAP, Protocolo ver 1.6, 2021). Para pacientes con hiperinflamación el protocolo cubano propone además al péptido sintético inmunomodulador jusvinza, también conocido como CIGB 258 (CECMED, 2020).

Durante los brotes del SARS-CoV-1 y el MERS la alta mortalidad y la ausencia de terapias efectivas llevaron al uso de suero convaleciente. (Casadevall et al., 2004) Se ha demostrado que el plasma de convalecientes contribuye a prevenir complicaciones inflamatorias en pacientes con COVID-19 en estadios leves o moderados tales como la tormenta de citoquinas. No obstante, se presume que dicho tratamiento podría ser más efectivo en la prevención de la enfermedad que durante su tratamiento. (Casadevall et al., 2020)

Efectividad del tratamiento farmacológico utilizado

En relación a la efectividad de los tratamientos, existen controversias, por ejemplo, acerca del uso de la cloroquina y su análogo hidroxicloroquina en la COVID-19. Un macroestudio observacional publicado en mayo del 2020 por la revista "The Lancet", incluyó 96 032 pacientes hospitalizados por COVID-19, medicados con cloroquina o hidroxicloroquina posterior a las 48 horas del diagnóstico. (Mehra et al., 2020) En consecuencia, tres días después Francia eliminó de sus protocolos el tratamiento con hidroxicloroquina y la OMS suspendió los ensayos clínicos que evaluaban su efectividad. (Ciapponi et al., 2020) Posteriormente la OMS decidió reanudar dichos ensayos, pero el 17 de junio del 2020, los detuvo debido a la evidencia arrojada del ensayo SOLIDARITY, los datos del ensayo French Discovery y el ensayo RECOVERY del Reino Unido. (NIH, Clinical Trials 2020)

El ensayo de evaluación aleatoria de la terapia COVID-19 (RECOVERY) realizado en 176 hospitales del Reino Unido incluyó la evaluación del tratamiento con hidroxicloroquina. Este ensayo concluyó que la hidroxicloroquina no mostró una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad 28 días después de su uso continuado. (Vaden et al., 2020)

Actualmente la última versión de la guía de la OMS recomienda no administrar hidroxicloroquina o cloroquina para el tratamiento de COVID-19 a pacientes con cualquier gravedad de la enfermedad. El resumen de la evidencia para esta recomendación se basó en 30 ensayos y 10 921 participantes para los cuales la NMA (National Medical Association) proporcionó marcos relacionados de sujetos para resultados importantes en los pacientes. (WHO, 2021) De igual forma el panel de la guía del NIH no recomienda el uso de cloroquina o hidroxicloroquina con o sin azitromicina para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados y el uso de cloroquina en dosis altas. (NIH, 2020)



No obstante consensos de expertos de China e Italia recomiendan el uso de hidroxiclороquina sola o combinada con azitromicina. (Ciapponi et al., 2020) En Brasil, en particular los discursos del gobierno federal, defienden la supuesta eficacia de la droga. (Caponi et al., 2021) El protocolo cubano también mantiene el uso de la cloroquina en pacientes confirmados y en cuidados intensivos, sin embargo, recomienda no asociar la cloroquina con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, como la azitromicina. (MINSAP, 2021)

El lopinavir/ritonavir es uno de los tratamientos más utilizados para la COVID-19 a nivel mundial. Sin embargo, el NIH declara que los ensayos clínicos que evalúan su efectividad en el tratamiento de COVID-19 presentan problemas metodológicos entre los que se incluyen la utilización de muestra pequeños y la falta de doble ciego. (NIH, 2021) Por su parte la OMS recomienda no administrar lopinavir/ritonavir para el tratamiento de COVID-19 en pacientes con cualquier gravedad de la enfermedad. La evidencia se basó en 7 ensayos con 7429 participantes y 1411 pacientes aleatorios incluidos en el ensayo SOLIDARITY. (WHO, 2021)

El remdesivir fue uno de los fármacos autorizados para uso de emergencia por la FDA, basado en su efectividad para reducir el tiempo de recuperación, la tasa de recuperación y la mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 de moderada a grave. (Food and Drug Administration, Remdesivir, 2020). A pesar de que el remdesivir se ha incluido en las guías más recientes del NIH para el tratamiento de pacientes con COVID-19 con enfermedad en estado leve o moderado un panel de expertos de Canadá recomendó este medicamento solo en pacientes en estadios graves de la enfermedad. (Cantini et al., 2020)

El panel de la guía de tratamiento para la COVID-19 de la OMS sugirió no administrar este medicamento en adición de la terapia habitual, basado en 4 ensayos con 7333 participantes y los resultados de los 2570 pacientes incluidos en el ensayo SOLIDARITY, donde se concluye que el medicamento no mejora el estado clínico de los pacientes con COVID-19. (WHO, 2021)

Un ensayo aleatorizado de etiqueta abierta comparó el uso de remdesivir durante 10 días o 5 días de remdesivir con la atención estándar en pacientes hospitalizados. Los pacientes que recibieron 5 días de remdesivir tuvieron probabilidades significativamente más altas de tener una mejor distribución del estado clínico el día 11 que aquellos que recibieron la atención estándar. (Spinner et al., 2020) Sin embargo, la diferencia entre los grupos fue de importancia clínica incierta.

Los interferones actualmente son ampliamente utilizados en protocolos internacionales y algunas guías de China recomiendan el uso del interferón alfa 2b para casos leves y graves. (Liang et al., 2020) Se plantea que el uso del interferón alfa en combinación con antivirales aumenta la efectividad. El uso del mismo en combinación con otros medicamentos, como el lopinavir/ritonavir, cloroquina, azitromicina, oseltamivir, ha demostrado validez clínica, donde la mejoría de los pacientes en el estudio ha sido evidente. (Herrera et al., 2020)

Recientemente, los estudios desarrollados en Cuba sugieren que la acción antiviral los interferones alfa 2b y el gamma (Heberferón) combinados resulta de dos a cinco veces superior que si se administra únicamente el interferón alfa 2b. En consecuencia, de estos resultados el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) desarrolló un ensayo clínico fase II para evaluar la efectividad y seguridad de los interferones en pacientes infectados con el SARS-CoV-2. (Trabajadores, 2020) Dicho estudio arrojó como resultado que esta combinación significativamente eliminó el virus al cuarto día de tratamiento en comparación con la administración solo de interferón alfa 2b. (Pereda et al., 2020)

La guía terapéutica emitida en enero del 2020 por el comité de expertos de la OMS identificó al interferón alfa 2b como un potencial antiviral para el tratamiento y la prevención de COVID-19 (WHO, 2020) Sin embargo, la última actualización de la guía de la OMS publicada en julio del 2021 no refiere información actualizada sobre el tratamiento con interferones en la COVID-19. (WHO, 2021) La última actualización del ensayo SOLIDARITY arrojó como resultado que el interferón posee efectos escasos o nulos en la mortalidad general, la iniciación de la respiración mecánica y la duración de la hospitalización en pacientes ingresados con COVID-19. (WHO SOLIDARITY Trial Consortium, 2021)



Con respecto al uso de los corticoides para tratar la COVID-19 la guía de la Universidad de Wuhan recomienda el uso de metilprednisolona en pacientes con progresión rápida de la enfermedad y manifestaciones graves. No obstante, aclara que el uso de estos resulta controversial debido a la evidencia de estudios realizados en SARS, donde el tratamiento influyó en el mejoramiento de los síntomas y progresión de la enfermedad, pero no en la estancia hospitalaria. (Wu et al., 2020) El 22 de junio del 2020 fue publicada una directriz de la OMS con respecto al uso de corticoesteroides y el 2 de septiembre se publica una guía para el manejo de estos medicamentos. Los corticoesteroides están incluidos en la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS, fácilmente disponibles en todo el mundo a bajo costo, por lo que resultan una alternativa conveniente y asequible para la mayoría de países. (WHO, 2020)

La guía del NIH recomienda como primera línea de tratamiento la dexametasona y glucocorticoides alternativos como prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona. (NIH, 2020) Por otro lado el protocolo emitido por el ministerio de salud de Brasil recomienda no administrar corticoesteroides sistémicos de forma rutinaria para el tratamiento de la neumonía viral o el SARS fuera de los ensayos clínicos a menos que se indique lo contrario. No obstante, se recomienda el uso de la hidrocortisona o prednisolona en pacientes con shock persistente que requieran dosis crecientes de vasopresores. (Brasil Mdsd, 2020)

El protocolo cubano plantea que el criterio de uso de corticoides se determina según el estado del paciente y el criterio médico en la fase hiperinflamatoria. Este protocolo recomienda a la dexametasona como primera línea de tratamiento, la metilprednisolona como alternativa y la hidrocortisona para ser utilizada en caso de hiperglicemia. (MINSAP, 2021) Las recomendaciones establecidas en el protocolo cubano concuerdan parcialmente con lo establecido en la mayoría de protocolos revisados, en especial con las de la OMS.

Las recomendaciones de la OMS a favor del uso de corticoesteroides sistémicos para la COVID-19 y la guía del NIH sobre el uso de la dexametasona se basan en gran medida en datos del ensayo RECOVERY. Este ensayo comparó a los pacientes hospitalizados que recibieron hasta 10 días de dexametasona con los que recibieron la atención estándar. La mortalidad a los 28 días fue menor entre los pacientes que fueron aleatorizados para recibir dexametasona que entre los que recibieron el tratamiento estándar. Sin embargo, este beneficio se observó en pacientes que recibieron ventilación mecánica o requirieron oxígeno suplementario en el momento de la inscripción. (NIH, 2020)

En relación al tratamiento con anticuerpos monoclonales la OMS realizó una recomendación a favor de los bloqueadores del receptor de IL-6 (tocilizumab y sarilumab) basada en la combinación de resultados de una revisión sistemática viva donde se agruparon datos de 30 ensayos controlados aleatorios (ECA) con 10 618 participantes, y datos de 27 ECA con 10 930 participantes. Como resultados de estos estudios se demostró que los bloqueadores del receptor de IL-6 redujeron la mortalidad, con un efecto absoluto de 16 muertes menos por cada 1000 pacientes. (WHO, 2021)

La combinación de anticuerpos monoclonales casirivimab/imdevimab fue incluida en septiembre del 2020 en el ensayo RECOVERY del Reino Unido, siendo la primera terapia diseñada específicamente contra el SARS-CoV-2 que está siendo evaluada en este ensayo. Actualmente se está estudiando en dos ensayos clínicos de fase II/III para el tratamiento de COVID-19 y en un ensayo de fase III para la prevención de COVID-19 en contactos domésticos de personas infectadas. (Recovery Trial, 2020)

El anticuerpo humanizado itolizumab fue evaluado en un ensayo clínico abierto y multicéntrico de acceso expandido realizado en Cuba, en 19 pacientes confirmados con el SARS-CoV-2. Los pacientes tratados tuvieron una evolución clínica favorable, considerando su mal pronóstico, con una reducción del empeoramiento y la mortalidad de la enfermedad COVID-19. (Díaz et al., 2020) Cuba además autorizó para uso de emergencia al fármaco Jusvinza, a emplearse en el tratamiento de pacientes hospitalizados graves o críticos con COVID-19 asociados a un estado de hiperinflamación. Dicha autorización fue otorgada en base a las evidencias de un ensayo clínico fase I y un ensayo clínico fase II que respaldan la seguridad del uso del producto. (CECMED, 2020)



Seguridad del tratamiento farmacológico utilizado

En relación a la seguridad de los tratamientos utilizados, los estudios avalan que tanto la cloroquina, la hidroxicloroquina como la azitromicina pueden causar prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, por lo que la combinación de estos medicamentos puede inducir insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular. (Sato et al., 2020) La azitromicina además es un inhibidor del sistema enzimático del citocromo hepático P450 y puede incrementar los niveles séricos de otros medicamentos que se administren en conjunto. En caso de utilizarse esta combinación debe de monitorizarse el ritmo cardíaco durante la administración y adecuar las dosis a las características de cada paciente y a la presencia simultánea de otros medicamentos que puedan aumentar ese riesgo. (Sato et al., 2020)

En un estudio realizado en Brasil se demostró que los pacientes que recibieron el tratamiento con hidroxicloroquina presentaron mayor probabilidad de efectos adversos que aquellos que recibieron el tratamiento estándar. (Cavalcanti et al., 2020). Según una recopilación de ensayos clínicos realizada por el NIH de los Estados Unidos se han reportado informes sobre la existencia de eventos de muerte súbita en pacientes tratados con cloroquina y azitromicina, debido a arritmias ventriculares complejas tipo *torsades de pointes*, desencadenadas por la prolongación del intervalo QT. Otros informes señalan una alta prevalencia de complicaciones cardíacas (daño miocárdico, infarto, shock cardiogénico), así como disfunción multiorgánica. (Sato et al., 2020)

El ensayo clínico adaptativo europeo titulado: Ensayo de tratamientos para COVID-19 en adultos hospitalizados (DISCOVERY) indicó que, para los pacientes tratados con la combinación de cloroquina y azitromicina, las prolongaciones críticas corregidas del intervalo QT fueron más altas que para los pacientes tratados con el antibiótico solo. (Vanden et al., 2020) Por su parte los resultados del ensayo RECOVERY evidencian que pacientes del grupo con hidroxicloroquina experimentaron una estancia hospitalaria más prolongada. (RECOVERY Collaborative Group, 2020)

Lopinavir/ritonavir está contraindicado en pacientes con porfiria y se debe usar con precaución en pacientes con hemofilia, elevado riesgo cardiovascular y pancreatitis. (Ciao et al., 2020). Este medicamento provoca prolongación del intervalo QT del electrocardiograma por lo que no se recomienda asociar con fármacos que puedan provocar esta afectación. (NIH, 2020). Uno de los ensayos recopilados por el NIH de los Estados Unidos detectó efectos adversos como náuseas, vómitos y diarrea en los pacientes tratados con la combinación. (NIH, Clinical Trials, 2020)

El protocolo cubano recomienda el uso de lopinavir/ritonavir y cloroquina en pacientes confirmados y en cuidados intensivos. (MINSAP, 2021) Sin embargo, ambos medicamentos tienen efectos potencialmente severos sobre el aparato cardiovascular y su uso concomitante puede resultar en un aumento de la probabilidad de estas reacciones debido a un efecto sinérgico. Las interacciones medicamentosas con este medicamento a menudo se deben a la inhibición del citocromo P450, lo cual puede conllevar a incrementar los niveles plasmáticos de fármacos coadministrados y metabolizados por esta enzima. (Ciao et al., 2020). La seguridad y farmacocinética del remdesivir se han evaluado en ensayos clínicos de fase I de dosis única y dosis múltiples. Durante los ensayos el medicamento demostró una farmacocinética lineal dentro de este rango de dosis y una vida media intracelular de más de 35 horas (Li et al., 2020). Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos de interacción fármaco-fármaco de remdesivir. (NIH, 2020). Por su parte la guía de la OMS no recomienda el uso de este medicamento en pacientes hospitalizados con COVID-19. Estas recomendaciones se basan en la seguridad a largo plazo, efectos secundarios raros pero importantes y resultados informados por el paciente, como la carga de síntomas. (WHO, 2021)

Se han realizado estudios en Cuba donde se evalúa su efectividad y seguridad de los interferones en el tratamiento de la COVID-19, sin embargo, el tamaño de muestra empleado resulta pequeño y sus resultados necesitan ser evaluados con rigurosidad. (Pereda et al., 2020) Las reacciones adversas reportadas en estos estudios fueron: fiebre, escalofríos, artralgias, mialgias, astenia, alergia, prurito, pérdida de peso, trombocitopenia y leucopenia. En el caso del HeberFERON, las principales reacciones observadas resultan reversibles y dependientes de la dosis, similares a las presentadas por los interferones alfa y gamma, pero de menor intensidad. (MINSAP, 2021)



ORANGE JOURNAL

En cuanto al uso de los corticoides, su uso prolongado y la administración en dosis elevadas ha sido asociado con la aparición de efectos adversos, incluyendo infecciones oportunistas. (Choi et al., 2020) La guía de la OMS recomienda el uso de corticoesteroides sistémicos como la dexametasona o la hidrocortisona en pacientes con COVID-19 grave o crítico. (WHO Corticosteroids, 2020) Sin embargo, los miembros del panel que votaron por una recomendación condicional argumentaron que los ensayos que evalúan los corticoesteroides sistémicos para COVID-19 reportaron información limitada con respecto al daño potencial. (WHO, 2021)

Los anticuerpos monoclonales bamlanivimab y la combinación casirivimab/imdevimab recientemente desarrollados por empresas farmacéuticas de los Estados Unidos precisan en la evaluación de seguridad antes de poder ser introducidos al mercado con fines comerciales. El perfil de seguridad de bamlanivimab ha sido evaluado en el ensayo BLAZE-1, el cual arrojó que en las tres dosis fue similar al del placebo. (Chen et al., 2020)

Según las estadísticas del NIH, entre 850 participantes en ensayos en curso que han recibido bamlanivimab, se ha informado de una reacción de anafilaxia y una reacción grave relacionada con la infusión, debido a esto se interrumpieron las perfusiones de bamlanivimab y, con el tratamiento, ambos acontecimientos fueron resueltos. (NIH, 2021) En cuanto al uso del casirivimab/imdevimab, según los resultados del ensayo realizado en instituciones de salud de los Estados Unidos, se han reportado eventos adversos graves, clasificados como eventos adversos de grado 3 o 4. Entre estos efectos se notifican: neumonía, hiperglucemia, náuseas, vómitos, obstrucción intestinal y disnea. (Regeneron, 2020)

El anticuerpo monoclonal cubano itolizumab presenta reacciones adversas de intensidad leve y moderada como: fiebre, escalofríos y cefalea, las cuales pueden presentarse en las primeras 24 horas de su administración. Sin embargo, al cabo de administraciones sucesivas del medicamento estos efectos tienden a reducirse, según establece el protocolo cubano. (MINSAP, 2021)

A pesar de la fuerte recomendación de la OMS a favor del uso de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la COVID-19 aún persisten una serie de dudas con respecto a su uso. En su mayoría relacionadas a la mortalidad a largo plazo y resultados funcionales en supervivientes de COVID-19, seguridad en términos de infecciones nosocomiales, datos en niños, embarazadas y personas inmunodeprimidas, la generación de inmunidad y el riesgo de una infección posterior. (Belletti et al., 2020) (Snow et al., 2021) De manera controversial el panel de recomendaciones del NIH no recomienda el uso de estos medicamentos para el tratamiento de COVID-19, excepto en un ensayo clínico. (NIH, 2020)

Limitaciones del estudio

La presente investigación se centra en la evaluación exploratoria de la evidencia disponible relacionada a los protocolos de actuación para el tratamiento a la COVID -19, declarados por organismos sanitarios y los países con mayor incidencia de la enfermedad, por lo que la información analizada se restringe a los principales aportes en dichos contextos sanitarios; que si bien constituyen de referencia para otros escenarios de práctica asistencial, la inclusión de otros protocolos a nivel internacional (con sus particularidades inherentes a los sistemas de salud, poblaciones y utilización de medicamentos, etc.), podría ofrecer un mayor alcance al análisis realizado.

Conclusiones

- La COVID-19 es una enfermedad muy reciente cuyos mecanismos de infección aún se encuentran en estudio y la generalidad de los medicamentos aprobados carecen de evidencia científica suficiente que respalde su utilización para tratar la enfermedad en los contextos sanitarios, por lo que los protocolos están sujetos a cambios conforme avanzan dichas investigaciones.
- A partir de la revisión realizada, se demuestra que aún cuando un gran número de medicamentos y terapias se encuentran en fase de investigación, la información científica acumulada y basada en la evidencia, ha contribuido de forma relevante, desde los reportes de eficacia, efectividad y seguridad de



la farmacoterapia, a la toma de decisiones farmacoterapéuticas en los equipos interdisciplinarios de salud y a los programas nacionales para el enfrentamiento a la pandemia en los países.

- Entre los principales aportes se destaca el desarrollo y la utilización de medicamentos, que en el contexto asistencial cubano, constituyen productos insignias de la biotecnología para el tratamiento a la enfermedad, sin embargo, se precisa de un mayor número de estudios clínicos y de intervención, que permitan evaluar la efectividad y seguridad de los esquemas terapéuticos utilizados para su uso racional.

Referencias Bibliográficas

- Brasil Mdsd. (2020). Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV). <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>
- Cano, E. J., Fuentes, X. F., Campioli, C. C., O'Horo, J. C., Saleh, O. A., Odeyemi, Y., Yadav, H., & Temesgen, Z. (2021). Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: systematic review and meta-analysis. *Chest*, 159(3), 1019-1040. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369220351072>
- Cantini, F., Goletti, D., Petrone, L., Fard, S. N., Niccoli, L., & Foti, R. (2020). Immune therapy, or antiviral therapy, or both for COVID-19: a systematic review. *Drugs*, 1-18. <https://europepmc.org/article/MED/33068263>
- Caponi, S., Brzozowski, F. S., Hellmann, F., & Bittencourt, S. C. (2021). O uso político da cloroquina: COVID-19, negacionismo e neoliberalismo/The political use of chloroquine: COVID-19, denialism and neoliberalism. *Revista Brasileira de Sociologia-RBS*, 9(21), 78-102. <http://www.sbsociologia.com.br/rbsociologia/index.php/rbs/article/view/rbs.774>
- Casadevall, A., Dadachova, E., & Pirofski, L. A. (2004). Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology*, 2(9), 695-703. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15372080/>
- Casadevall, A., & Pirofski, L. A. (2020). The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of clinical investigation*, 130(4), 1545-1548. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108922/>
- Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C., Veiga, V. C., Avezum, A. (2020). Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2041-2052. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32706953>
- CECMED. Autorización de Uso de Emergencia (AUE) del producto Jusvinza. <https://www.cecmec.com/covid-19/aprobaciones/jusvinza-cigb-258-1>
- Choi, Y.J., Park, J.Y., Lee, H.S., Suh, J., Song, J.Y., Byun, M.K., Cho, J.H., Kim, H.J., Lee, J.H., Park, J.W., & Park, H.J. (2021). Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *European Respiratory Journal*, 57(3). DOI: 10.1183/13993003.02226-2020
- Chun Yam L.Y., Wing Lau A. C., Lin Lai F. Y., Shung E., Chan, J., & Wong, V. (2007). Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Journal of Infection*, 54(1), 28-39. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445306000090>
- Ciapponi, A. (2020). El escándalo de la cloroquina. Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria, 23(3), e002073-e002073. <http://evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6862>
- da Costa Braúna, C., Araujo, P. M., Carvalho, R. D., de Medeiros, M. D., & Nunes, L. C. (2021). Farmacoconomia aplicada ao tratamento medicamentoso para a COVID-19 em um hospital campanha. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(2). <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/5971/4191>
- Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS. (2017). Sao Paulo (SP): BIREME / OPS / OMS. <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>
- Díaz, Y., Ramos-Suzarte, M., Martín, Y., Calderón, N. A., Santiago, W., Viñet, O., La O, Y., Oyarzábal, J., Pérez, Y., Lorenzo, G., Cepeda, M., Saavedra, D., Mazorra, Z., Estevez, D., Lorenzo-Luaces, P., Valenzuela, C., Caballero, A., Leon, K., Crombet, T., & Hidalgo, C.J. (2020). Use of a humanized anti-CD6 monoclonal antibody (itolizumab) in elderly patients with moderate COVID-19. *Gerontology*, 66(6), 553-561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105142/>





- Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics*, 14(1), 58-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147628/>
- Food and Drug Administration. (2020). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab <https://www.fda.gov/media/143603/download>
- Food and Drug Administration. (2020). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. <https://www.fda.gov/media/143892/download>
- Food and Drug Administration (2020). Remdesivir (VEKLURY). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf.
- Gendrot, M., Javelle, E., Clerc, A., Savini, H., & Pradines, B. (2020). Chloroquine as a prophylactic agent against COVID-19? https://www.researchgate.net/publication/340597303_Chloroquine_as_prophylactic_agent_against_COVID-19
- Gorbalenya A. E., Baker S. C., Baric, R.S., Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagmans, B.L., Lauber, C., Leontovich, A.M., Neuman, B.W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L.L., Samborskiy, D.V., Sidorov, I.A., Sola, I., & Ziebuhr, J. (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*, 5(4), 536. <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z>
- Herrera, D., & Gaus, D. (2020). Enfermedad por covid-19 o sars-cov-2: guía clínica y de manejo. *Práctica Familiar Rural*, 5(1). <https://practicafamiliarrural.org/index.php/pfr/article/view/146/188>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>
- Li, G., & De Clercq, E. (2020). Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature reviews Drug discovery*, 19(3), 149-150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127666/>
- Liang, T. (2020). Handbook of COVID-19 prevention and treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Compiled According to Clinical Experience, 68. https://www.ephi.gov.et/images/novel_coronavirus/Handbook-of-COVID-19-Prevention-and-Treatment.pdf
- Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., ... & Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*, 6(1), 1-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7249061/>
- Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F., & Patel, A. N. (2020). RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)29311-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)29311-8/fulltext)
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*, 395(10229), 1033-1034. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
- MeSH. (2022). U.S: National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>
- MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.1. (2021) <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-1.pdf>.
- MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.2. (2021) <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-2.pdf>.
- MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.3. (2021) <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-3.pdf>.
- MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.4. (2021) <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-4.pdf>.
- MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.5. (2021) <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-5.pdf>.
- MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.6. (2021) <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-6.pdf>
- NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. (2021) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>





- NIH. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials. (2021) Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for COVID19: A Randomized Control Trial (THDMS-COVID19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299>
- Pereda, R., González, D., Rivero, H. B., Rivero, J. C., Pérez, A., Lopez, L. D. R., ... & Nodarse, H. (2020). Therapeutic effectiveness of interferon alpha 2b treatment for COVID-19 patient recovery. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 40(12), 578-588. <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20109199>
- Pereda, R., González, D., Rivero, H. B., Rivero, J. C., Pérez, A., López, L. D. R., ... & Domínguez, R. E. (2020). Therapeutic effectiveness of interferon- α 2b against COVID-19: the cuban experience. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 40(9), 438-442. <https://instituciones.sld.cu/sci/files/2021/02/jir.2020.01241.pdf>
- Pinkovetskaia, I. (2019). Evaluación de la concentración del emprendimiento en las regiones de Rusia. *Revista Científica Del Amazonas*, 2(4), 18-26. Recuperado a partir de <https://revistadelamazonas.info/index.php/amazonas/article/view/19>
- Prado-Mel E. (2020). Uso racional de medicamentos durante la pandemia por COVID-19. *SANUM*, 4(3), 4-5. https://revistacientificasanum.com/pdf/sanum_v4_n3_a0.pdf
- RECOVERY Collaborative Group. (2020). Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2030-2040. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022926>
- RECOVERY Collaborative Group. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933206/>
- Recovery Trial. (2020). RECOVERY COVID-19 phase 3 trial to evaluate Regeneron's REGN-COV2 investigational antibody cocktail in the UK. <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-covid-19-phase-3-trial-to-evaluate-regeneron2019s-regn-cov2-investigational-antibody-cocktail-in-the-uk>
- REMAP-CAP Investigators. (2021). Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1491-1502. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100433>
- Samudrala, P. K., Kumar, P., Choudhary, K., Thakur, N., Wadekar, G. S., Dayaramani, R., ... & Alexander, A. (2020). Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*, 883, 173375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682788/>
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 323(18), 1824-1836. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282022/>
- Scagnolari, C., Vicenzi, E., Bellomi, F., Stillitano, M. G., Pinna, D., Poli, G., Clementi, M., Dianzani, F., & Antonelli, G. (2004). Increased sensitivity of SARS-coronavirus to a combination of human type I and type II interferons. *Antivir Ther*, 9(6), 1003-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15651759/>
- She, J., Jiang, J., Ye, L., Hu, L., Bai, C., & Song, Y. (2020). 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clinical and translational medicine*, 9(1), 1-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32078069/>
- Singhal, T. (2020). A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics*, 87(4), 281-286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166607/>
- Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. (2021) Parte de cierre del día 10 de noviembre a las 12 de la noche. <https://salud.msp.gob.cu>
- Spinner, C. D., Gottlieb, R. L., Criner, G. J., López, J. R. A., Cattelan, A. M., Viladomiu, A. S..., & Marti, F. (2020). Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*, 324(11), 1048-1057. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32821939>
- Statista.com. U.S: National Center for Education Statistics (2021). Número acumulado de casos de coronavirus en el mundo desde el 27 de enero de 2020 hasta el 9 de noviembre de 2021. <https://es.statista.com/estadisticas/1104227/numero-acumulado-de-casos-de-coronavirus-covid-19-en-el-mundo-enero-marzo/>





- Statista.com. U.S: National Center for Education Statistics (2021). Número de casos confirmados de coronavirus en el mundo a fecha de 11 de noviembre de 2021, por país. <https://www.statista.com/statistics/1043366/novel-coronavirus-2019ncov-cases-worldwide-by-country/>
- Tritany, R. F., & Tritany, É. F. (2020). Uso Racional de Medicamentos para COVID-19 na Atenção Primária à Saúde. *Saúde em Redes*, 6(2 Suplem). <http://revista.redeunida.org.br/ojs/index.php/rede-unida/article/view/3205>
- Valdez-Cruz, N. A., García-Hernández, E., Espitia, C., Cobos-Marín, L., Altamirano, C., Bando-Campos, C. G., ... & Trujillo-Roldán, M. A. (2021). Integrative overview of antibodies against SARS-CoV-2 and their possible applications in COVID-19 prophylaxis and treatment. *Microbial cell factories*, 20(1), 1-32. <https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12934-021-01576-5>
- Vanden Eynde, J. J. (2020). COVID-19: An update about the Discovery clinical trial. *Pharmaceuticals*, 13(5), 98. <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/4/65>
- Venero-Fernández, S. J., Gómez, M. M., Luna, L. C., de Armas Águila, Y., Medina, R. S., González, D. R. P., ... & Canga, J. R. V. (2021). Características epidemiológicas de la COVID-19 en La Habana, epicentro de Cuba. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 58. <http://www.revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/1025/1060>
- WHO Solidarity Trial Consortium. (2021). Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results. *New England journal of medicine*, 384(6), 497-511. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264556/>
- World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. In *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim guidance* (pp. 21-21). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
- WHO. (2020). Corticosteroids for COVID-19: living guidance. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125>
- WHO. (2021). Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2>
- Zhao, M. (2020). Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *International journal of antimicrobial agents*, 55(6), 105982. https://www.researchgate.net/publication/340712427_Cytokine_storm_and_immunomodulatory_therapy_in_COVID-19_Role_of_chloroquine_and_anti-IL-6_monoclonal_antibodies
- Zillmer, J. G. V., & Díaz-Medina, B. A. (2018). Revisión Narrativa: elementos que la constituyen y sus potencialidades. *Journal of Nursing and Health*, 8(1). <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/enfermagem/article/download/13654>



DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.03>

Cómo citar:

González-Pérez, Y., González-Díaz, Y., Rodríguez Leblanch, E., Marín-Sánchez, D., Prades Escobar, E., Cedeño Soularit, N., & Castillo-Garit, J.A. (2022). Predicción Ambiental de agentes químicos combinando herramientas computacionales y biomodelos ecotoxicológicos. *Orange Journal*, 4(7), 33-44. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.03>

Predicción Ambiental de agentes químicos combinando herramientas computacionales y biomodelos ecotoxicológicos

Environmental prediction of chemical agents combining computational tools and ecotoxicological biomodels

Recibido: 5 de marzo de 2022

Aceptado: 10 de mayo de 2022

Escrito por:

González-Pérez Yuleidis⁸<https://orcid.org/0000-0003-1654-6019>**González-Díaz Yudith⁹**<https://orcid.org/0000-0003-1240-1146>**Rodríguez Leblanch Elizabeth¹⁰**<https://orcid.org/0000-0001-9220-995X>**Marín-Sánchez Dayana¹¹**<https://orcid.org/0000-0002-7017-3287>**Prades Escobar Eliecer¹²**<https://orcid.org/0000-0002-9961-6635>**Cedeño Soularit Narvis¹³**<https://orcid.org/0000-0002-8498-8006>**Castillo-Garit Juan Alberto¹⁴**<https://orcid.org/0000-0003-0896-9484>

Resumen

El creciente desarrollo industrial y urbano ha traído consigo el aumento de la utilización de agentes químicos que afectan tanto la salud humana como la ambiental. Este trabajo tiene como objetivo predecir el potencial ambiental de agentes químicos combinando herramientas computacionales y biomodelos ecotoxicológicos. Para ello, se evaluaron seis agentes químicos aplicando modelos matemáticos basados en las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR), y con el Ensayo de Toxicidad Aguda con larvas de *Artemia sp* (fenol, p-nitroanilina, cloroformo, metanol, etanol, y acetona) del laboratorio de Química Analítica del Centro de Toxicología de Santiago de Cuba como ensayo de prueba, siguiendo metodologías estandarizadas a nivel internacional. Se probaron diferentes concentraciones de los agentes químicos según lo reportado en la literatura. Se midió la mortalidad de las larvas luego de 24 horas de exposición única de las concentraciones probadas, con un grupo control negativo y tres réplicas en cada experimento. Para la

⁸ Máster en Seguridad Tecnológica y Ambiental en Procesos Químicos. Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), Investigador Auxiliar, Santiago de Cuba. Cuba.

⁹ Doctor en Ciencias Técnicas. Facultad de Ingeniería Química y Agronomía, Universidad de Oriente, Profesor Titular, Santiago de Cuba, Cuba.

¹⁰ Licenciada en Ciencias Biológicas. Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), Investigador Agregado, Santiago de Cuba. Cuba.

¹¹ Máster en Ingeniería en Procesos Químicos. Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), Investigador Auxiliar, Santiago de Cuba. Cuba.

¹² Licenciado en Química. Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), Investigador Agregado, Santiago de Cuba. Cuba.

¹³ Máster en Medios Diagnósticos. Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), Profesor Instructor, Santiago de Cuba. Cuba.

¹⁴ Doctor en Ciencias Farmacéuticas, especialidad en Química Farmacéutica. Unidad de Toxicología Experimental, Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zarate Ruiz", Profesor Titular, Villa Clara. Cuba.





predicción matemática en la obtención y validación del modelo se utilizaron los softwares DRAGON y QSARINS. Se determinaron las Concentraciones Letales Medias (CL50) predictivas y experimentales. Los valores de concentraciones letales medias determinadas más tóxicas resultaron $CL_{50} = 47,05$ mg/L (fenol), y $CL_{50} = 59,01$ mg/L (p-nitroanilina). En lo relacionado con la predicción, se obtuvieron para el etanol 3,880 y el cloroformo 2,575 en comparación con las esperadas de 4,107 y 2,855 respectivamente, resultando las mejores predichas. Se concluye que los compuestos producen letalidad en el biomodelo empleado, siendo los más tóxicos el fenol y la p-nitroanilina bajo las condiciones controladas de laboratorio, evidenciándose correspondencia con el modelo predictivo obtenido para este bioindicador.

Palabras Claves: ecotoxicología, QSAR, Artemia sp., bioensayos, agentes químicos.

Abstract

The growing industrial and urban development has brought with it the increased use of chemical agents that affect both human and environmental health. This work aims to predict the environmental potential of chemical agents by combining computational tools and ecotoxicological biomodels. For this, six chemical agents were evaluated applying mathematical models based on quantitative structure-activity relationships (QSAR), and with the Acute Toxicity Test with larvae of Artemia sp (phenol, p-nitroaniline, chloroform, methanol, ethanol, and acetone) of the Laboratory of Analytical Chemistry of the Toxicology Center of Santiago de Cuba as a trial test, following internationally standardized methodologies. Different concentrations of chemical agents were tested as reported in the literature. Larval mortality was measured after 24 hours of single exposure to the tested concentrations, with a negative control group and three replicates in each experiment. For the mathematical prediction in obtaining and validating the model, the DRAGON and QSARINS software were used. Predictive and experimental Median Lethal Concentrations (LC50) were determined. The values of the most toxic median lethal concentrations were $LC_{50} = 47.05$ mg/L (phenol), and $LC_{50} = 59.01$ mg/L (p-nitroaniline). Regarding the prediction, 3.880 and 2.575 were obtained for ethanol and chloroform compared to the expected 4.107 and 2.855 respectively, resulting in the best predictions. It is concluded that the compounds produce lethality in the biomodel used, the most toxic being phenol and p-nitroaniline under controlled laboratory conditions, showing correspondence with the predictive model obtained for this bioindicator.

Key Words: ecotoxicology, QSAR, Artemia sp., bioassays, chemical agents.

Introducción

Los compuestos químicos están presentes en cualquier parte del planeta y todos los seres vivos están formados por ellos. En la sociedad moderna es difícil concebir alguna actividad en la que no intervengan productos químicos, en los lugares de trabajo, en el hogar, así como en actividades de recreación, propiciando empleos, negocios e ingresos. Aparejado a esto se han descubierto un los efectos indeseables asociados al uso de algunas de las sustancias que presentan propiedades peligrosas, generando la contaminación de las diferentes matrices: agua, aire, suelo, sedimento, incluido la pérdida de los ecosistemas (Cortinas de Nava, 1999; Romero & Cantú, 2008).

La preocupación por la preservación del medioambiente ha sido el resultado a lo largo de la historia de la ocurrencia de fatales accidentes entre los que se relacionan: la masiva contaminación alimentaria de pescado con metilmercurio en Japón (Bahía Minamata) en 1950. En UK. Flixborough 1974, la explosión por ciclohexano en la Industria Química. El escape masivo de Isocianato de Metilo en India, Bhopal, 1984 y otros muchos accidentes (Aportela, 2006). Sin embargo, Cuba no queda exenta de estos accidentes donde recientemente el pasado 5 de octubre del 2018, ocurrió un derrame de petróleo producido en la Terminal de Supertanqueros en la zona industrial de la ciudad de Matanzas (Rizo, 2018).

En la actualidad, aún persiste la ocurrencia de estas problemáticas, y son la razón para el desarrollo de investigaciones que pretenden aumentar el control y la evaluación toxicológica de productos y desechos, así como de su interacción con el medio. La década de 1970 se asocia con el surgimiento de la Toxicología Ambiental y la Ecotoxicología, subdisciplinas de la Toxicología (Albert, 1997).



El nombre de Ecotoxicología es un híbrido entre la ecología y la toxicología, y estudia los efectos de las sustancias químicas sobre la estructura y función de los ecosistemas. En consecuencia, analiza los efectos adversos de los xenobióticos ambientales sobre los ecosistemas, considerados de forma integral, para el cual, a su vez, resulta indispensable el análisis a nivel individual y poblacional. Como ciencia se ocupa de un amplio rango de aspectos relacionados con la distribución de los contaminantes, bioacumulación, transporte, degradación, efectos biológicos y ecológicos, entre otros. Esta ciencia se ha valido de muchas otras como la química, la biología molecular, la evolución y las matemáticas (Repetto & Sanz, 1995).

Muchos son los métodos empleados en el estudio de los contaminantes en los ecosistemas y la predicción de su comportamiento como es el caso de los bioensayos o pruebas de toxicidad. Estos representan herramientas ampliamente utilizadas en la ecotoxicología, permitiendo realizar mediciones experimentales del efecto de agentes químicos o físicos en sistemas biológicos. Existen numerosos bioensayos a nivel de laboratorio y de campo, regulados a nivel internacional con el empleo de diferentes organismos representativos de los diversos ecosistemas que van desde algas, bacterias, plantas vasculares, invertebrados, peces, aves, lombrices, mamíferos entre otros. En lo que respecta a la ecotoxicología laboratorial, se enfoca fundamentalmente a establecer relaciones concentración-respuesta bajo condiciones controladas, siendo mucho más económicos (Hernández, 2015). Los de campo requieren de mayores recursos y tiempo, en función de simular las condiciones ambientales reales o directamente en ambientes naturales utilizando especies propias del ecosistema en estudio. Otra de las alternativas para evaluar el potencial ambiental de agentes químicos son los estudios basados en relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR por sus siglas en inglés). El empleo de modelos matemáticos basados en estudios QSAR para predecir el potencial ambiental de compuestos químicos permite ahorrar tiempo y dinero (Repetto & Sanz, 1995).

En el occidente de nuestro país se encuentra el Centro Nacional de Toxicología (CENATOX), en el que el área de ecotoxicología asume investigaciones dirigidas a la evaluación de bioproductos fundamentalmente. El Centro de Toxicología y Biomedicina (en lo adelante TOXIMED), ubicado en Santiago de Cuba, es el Centro Toxicológico de la región oriental del país como parte de la Red Nacional de Toxicología. Esta entidad tiene como misión contribuir a la disminución de la morbi-mortalidad por intoxicaciones, así como proteger el medio ambiente del riesgo químico, mediante prestación de servicios científico-técnicos, capacitación de recursos humanos y ejecución de investigaciones Biomédicas aplicadas. Una de las líneas de trabajo del centro es la Ecotoxicología, enfocándose a dos vertientes tanto la aplicada o laboratorial, como en estudios de sitios contaminados.

En relación con los bioensayos laboratoriales, en nuestro centro, se ha trabajado en la estandarización de aquellos que emplean invertebrados y plantas. Los que han sido muy utilizados, ya que son organismos representativos desde el punto de vista ecológico que ocupan eslabones inferiores de la cadena trófica y por consiguiente, una alteración originada por la presencia de un contaminante, tendría repercusión en los organismos superiores, incluyendo al propio hombre (Flórez Londoño & Martínez Muñoz, 2010; Rodríguez et al., 2014). En este grupo de métodos se encuentra el Ensayo de Toxicidad Aguda en *Artemia sp.* excelente para evaluar los efectos potenciales de diversos productos químicos sintéticos, naturales y muestras ambientales sobre ecosistemas marinos (Arencibia & Oscar, 2010; Pino Pérez & Jorge Lazo, 2010). En nuestro país se han realizado numerosas investigaciones utilizando este biomodelo (Arencibia et al., 2010; Pino Pérez & Jorge Lazo, 2010; Hernández Sori, 2014; Hernández, 2015).

Durante la realización de investigaciones aplicadas a la Biomedicina, Toxicología Pre-clínica y Clínica, en este centro se efectúan ensayos químicos y de control de la calidad, que implican la utilización, manipulación de agentes químicos y a la generación de residuales con mezclas de ellos. Existen diferentes investigaciones aplicando estas herramientas ecotoxicológicas con otros compuestos y matrices; pero aún no existen suficientes reportes sobre la predicción del efecto ambiental de agentes químicos combinando los métodos computacionales y los bioensayos de laboratorio. Dada esta situación es necesario evaluar el potencial ambiental a través de bioensayos y de modelos matemáticos (Castillo, 2004), lo cual brindaría las herramientas primarias para tomar acciones preventivas y priorizar las correctivas, contribuyendo así a la Seguridad Ambiental de las empresas.



Para este estudio se realiza una ensayo de prueba piloto en el Laboratorio de Química de TOXIMED en el que se conoce por estudios realizados recientemente por Montes de Oca, 2016 y Marín, 2017, que los agentes químicos empleados presentan un alto riesgo desde el punto de vista laboral para aplicar ambos métodos (Marín, 2017; Montes De Oca, 2016). El mismo tiene como objetivo predecir el potencial ambiental de agentes químicos combinando herramientas computacionales y biomodelos ecotoxicológicos.

Marco Teórico

Agente químico: Un agente químico es todo elemento o compuesto químico, por sí solo o mezclado, tal como se presenta en estado natural o es producido, utilizado o vertido, incluido el vertido como residuo, en una actividad laboral, se haya elaborado o no de modo intencional y se haya comercializado o no (INSSST, 2022).

Ecosistema: Unidad de trabajo, estudio e investigación de la Ecología. Es un sistema complejo en el que interactúan los seres vivos entre sí y con el conjunto de factores no vivos que forman el ambiente: temperatura, sustancias químicas presentes, clima, características geológicas. En todo ecosistema habrá unos componentes bióticos (todos los organismos vivos: poblaciones, comunidades tanto de animales, plantas, hongos, bacterias, y cualquier otro ente viviente), que se agruparán en comunidades, y unos componentes abióticos (temperatura, humedad, suelo, rocas entre otros), integrados por la materia y la energía, de forma que se mantenga siempre un perfecto equilibrio dinámico en el trinomio vida-materia-energía (Repetto & Sanz, 1995).

Tóxico: Sustancia química que, dependiendo de la concentración y tiempo de exposición, produce alteraciones bioquímicas, fisiológicas, estructurales o la inhibición del organismo expuesto (Morales, 2004).

Toxicidad: Grado de efectividad que poseen las sustancias que, de acuerdo a su composición, son consideradas tóxicas. Siendo la medida que se emplea para identificar al nivel tóxico de diversos fluidos elementos, afectando un organismo en su totalidad (Morales, 2004).

Bioensayo de Toxicidad: Es la exposición controlada de organismos a sustancias puras o combinada, lixiviados, extractos acuosos, aguas residuales, industriales, municipales, agrícolas y aguas provenientes de cuerpos de agua, para evaluar su efecto tóxico (NMX-AA, 1995).

Toxicidad aguda: Efecto adverso (letal o subletal) expuesto a los organismos de ensayo en pruebas durante un período de exposición (usualmente de pocos días) del material de ensayo.

Punto final: Medida o valor que expresa el resultado de un ensayo (CL_{50} / CE_{50} / CI_{50}). También significa la respuesta del organismo para mostrar el efecto que se utiliza para indicar la finalización del ensayo, definido por un porcentaje de organismos y un tiempo de exposición (Morales, 2004).

Nauplius: larvas recién nacidas, se caracteriza por la ausencia de segmentos en el cuerpo y por presentar gran cantidad de reservas vitelinas, su sistema digestivo lo tienen en formación (no se alimentan del exterior). Sus reservas nutricionales, su pequeño tamaño y su forma de obtención (eclosión de quistes), lo hacen un alimento vivo insustituible en la acuicultura. El Nauplio es de color anaranjado, presenta en la base de la cabeza un ocelo central (ojo Nauplio). Este estadio mide aproximadamente entre 125 a 250 micras según la cepa (procedencia), y dura entre 6 a 10 horas a 25 grados centígrados (NMX-AA, 1995).

Quistes: Estado de desarrollo embrionario en etapa de gástrula, protegido por una cubierta constituida por tres estructuras, corion, membrana cuticular externa y cutícula embrionaria. Los quistes tienen una masa de 2,8 μg -4 μg . Miden 200 μm -300 μm y son de color marrón claro. Cuando están deshidratados tienen la apariencia de balones desinflados, mientras que si se hidratan se tornan esféricos (NMX-AA, 1995).



Metodología

La investigación prueba se realizó en el Centro de Toxicología y Biomedicina de Santiago de Cuba (TOXIMED), perteneciente a la región Oriental. En el cual se efectuó la parte experimental, específicamente en el Laboratorio de Ecotoxicología, durante los meses de Abril/2018- Abril/2019.

Tomando como base los estudios realizados por Montes de Oca, 2016 y Marín, 2017, relacionados con la evaluación de riesgo químico laboral en TOXIMED, se realizó la selección de los agentes químicos a estudiar empleados con mayor frecuencia en el Laboratorio de Química Analítica (tabla 1), para investigar su potencial ambiental.

Tabla 1.

Agentes químicos en estudio con el rango de concentraciones probadas en el ensayo ecotoxicológico realizado.

Compuestos	Marca y Grado de Pureza	Rango de soluciones a probar (mg/L)
cloroformo	EMSURE ^R	143; 286; 561; 1134; 2268; 4524
metanol	SUPRASOLV ^R . 99,8%	10893; 21787; 43574; 87148; 174297; 348595
etanol	LICHROSOLV ^R . 99,9%	11955; 23919; 47820; 95641; 191282; 382565
acetona	TITOLCHIMICA. 99,5%	522; 2100; 4065; 8386; 16796; 33477
fenol	QUEMICAL. 99%	47; 84; 178; 348; 696; 2804
p-nitroanilina	LICHROSOLV ^R . 99,5%	0,1; 1; 10; 100; 1000; 2000

La modelación matemática se realizó en el departamento de Farmacia de la facultad de Ciencias Naturales de la Universidad "Marta Abreu" de Villa Clara. Para la obtención y validación del modelo se utilizaron los softwares DRAGON y QSARINS según lo referido en la literatura para estos fines (Schultz & Cronin, 2003).

En lo referente a la Evaluación Ecotoxicológica utilizando como biomodelo las larvas de *Artemia sp.* se tomaron en cuenta las siguientes variables:

Variable independiente: Hace referencia al rango de las concentraciones a las cuales fue expuesto el biomodelo en los ensayos.

Variables dependientes: Durante la realización del bioensayo es la Concentración Letal Media (CL₅₀) después de 24 horas de exposición.

Constantes: Las variables constantes son: número de larvas, tiempo de exposición, volumen de muestra, número de concentraciones que se aplica en el bioensayo.

En este estudio se utilizaron quistes viables de *Artemia sp.* suministrados por el Centro de Desove del Camarón del municipio de Manzanillo provincia Granma.

- Género: *Artemia*
- Especie: *sp.*
- Sexo: hembras y machos
- Número de animales: 10 animales por tratamiento.
- Edad: juveniles (*Nauplius* del primer y segundo estadio de crecimiento)

El método de administración de la sustancia a probar fue por aplicación en el medio (agua de mar artificial) a diferentes concentraciones de los compuestos químicos.

Se probaron seis concentraciones en cada caso, aplicadas de manera única para todas las determinaciones, al comienzo del ensayo de toxicidad, cuyo tiempo de duración es de 24 horas. El ensayo se realizó por triplicado.

El esquema específico para el bioensayo de toxicidad (NMX-AA, & de la Federación, 1996; Vanhaecke & Persoone, 1984) se resume en la figura 1.

- Se depositaron 10 *nauplius* (Larvas de *Artemia*) en cada recipiente (placas de petri). El volumen de agua transferido con las *nauplius* no fue superior a 50 μ L.
- Se evaluaron las concentraciones mencionadas de los agentes químicos en estudio.
- Cada recipiente se completó con un volumen de 10 mL de las concentraciones respectivas del tóxico en estudio y se incubaron en oscuridad a temperatura de 25 ± 3 °C por 24 hrs.
- Culminado el período de exposición se contaron al estereoscopio las larvas supervivientes y se anotó cualquier comportamiento anormal. Los efectos sobre la mortalidad se expresaron como CL_{50} 24hrs, y se determinaron por el programa Probit de la EPA, propuesto para la determinación de este parámetro en los diferentes ensayos toxicológicos.

El grado de toxicidad se definió en función del rango en que se encontraron los valores de CL_{50} de acuerdo con las categorías siguientes: extremadamente tóxico ($CL_{50} < 10$ μ g/mL), muy tóxico (10 μ g/mL $< CL_{50} < 100$ μ g/mL), moderadamente tóxico (100 μ g/mL $< CL_{50} < 1000$ μ g/mL) y no tóxico ($CL_{50} > 1000$ μ g/mL) (Valdés et al., 2003).

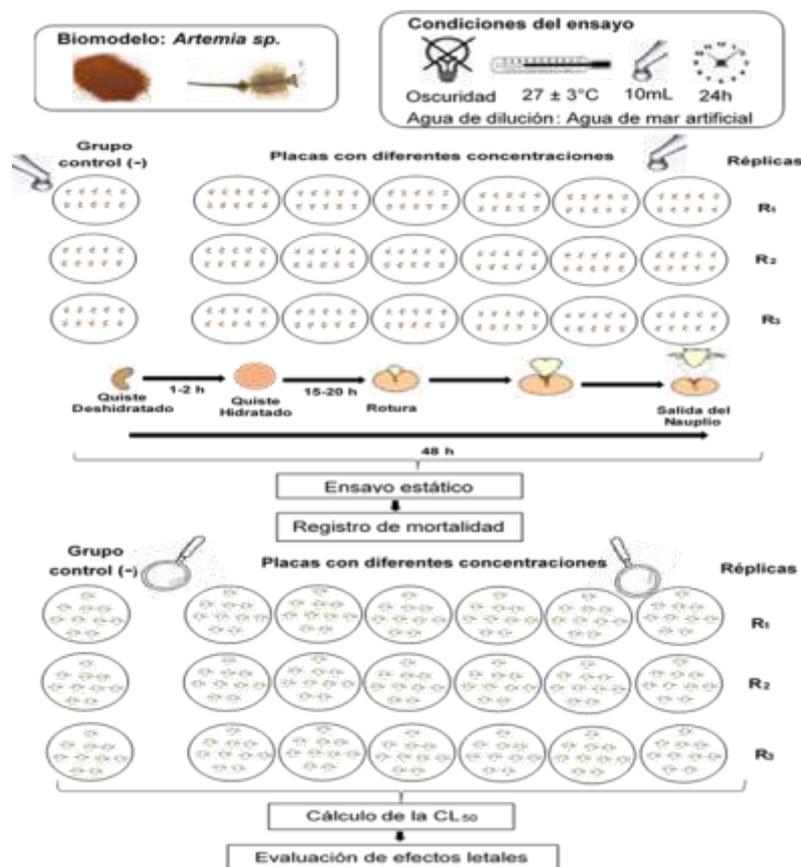


Figura 1. Esquema general del Ensayo de Toxicidad Aguda con larvas de *Artemia sp.*

Resultados

Durante el desarrollo de un modelo QSAR se obtienen varios modelos alternativos tras la selección de los descriptores por lo que son excluidos aquellos que no presentan una calidad adecuada, a fin de evitar una inútil lista de modelos como salida final. En este estudio se seleccionó el modelo que tiene: mejor ajuste al

problema, menor número de variables (principio de parsimonia) y una menor correlación entre los descriptores, así como entre ellos y la respuesta, es decir, el modelo tiene baja multicolinealidad y buena correlación con la respuesta modelada. El mejor modelo de regresión obtenido para la predicción del potencial ambiental en *Artemia sp.* se muestra a continuación junto a sus parámetros estadísticos:

Log CL₅₀ = 123,405 (±3,288) + 10,571(±2,67) ***BCUTw-11** + 5,656(±0,162) ***ATSc1** - 4,359(±0,502) ***SCH-7** + 1,222(±0,007) * **khs.ssssC** - 0,297(±0,028) ***khs.sssN** - 1,257(±0,194) ***khs.ssO** - 0,563(±0,194) ***khs.sCI** - 0,043(±0,202) ***nAtomP**

$R^2 = 0,7850$
 $K_{XX} = 0,371$
 $RSS_{tr} = 20,021$

$R^2_{adj} = 0,744$
 $\Delta K = 0,029$
 $CCC_{tr} = 0,880$

$R^2 - R^2_{adj} = 0,041$
 $RMSE_{tr} = 0,627$
 $s = 0,690$

LOF = 0,834
 $MAE_{tr} = 0,476$
 $F = 19,168$

Donde R^2 es el coeficiente de determinación, R^2_{adj} es el coeficiente de determinación ajustado, LOF es el criterio de carencia de ajuste de Friedman, K_{XX} es la correlación global entre los descriptores, ΔK es la diferencia de la correlación entre los descriptores (K_x), $RMSE_{tr}$ es la raíz de la media del error al cuadrado sobre el cálculo del entrenamiento, MAE_{tr} es el error absoluto medio en el ajuste calculado en la serie de entrenamiento, RSS_{tr} es la suma de los residuales al cuadrado en el ajuste, s es el error estándar de estimación, CCC_{tr} es el coeficiente de correlación de concordancia en el entrenamiento y F es el valor de F de Fisher.

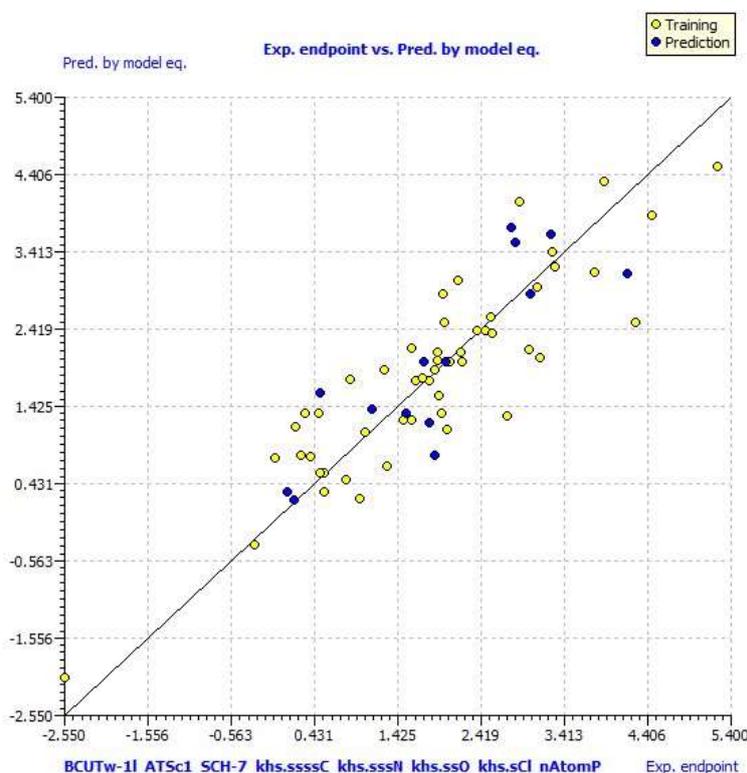


Figura 2. Valores predichos por el modelo contra valores observados.

Una vez obtenido y validado el modelo QSAR, se empleó en la predicción del potencial ambiental de los agentes químicos empleados en los ensayos del Laboratorio de Química Analítica de TOXIMED. Se calcularon los respectivos descriptores moleculares a los agentes de interés y se evaluaron con el modelo. Los resultados obtenidos de la predicción se muestran en la tabla 2 junto a los valores experimentales:

Tabla 2.
Resultados de los valores de CL₅₀ predictivos para los compuestos ensayados para las larvas de *Artemia sp.*

Compuesto	Log CL ₅₀ exp(ug/mL)	Log CL ₅₀ predictiva
fenol	1,673	2,974
p- nitroanilina	1,771	2,720
etanol	4,107	3,880
cloroformo	2,855	2,575
acetona	3,366	2,929
metanol	4,458	3,948

Como se puede observar el modelo predice valores de CL₅₀ en *Artemia sp.* cercanos a los obtenidos en los experimentos antes descritos. Los compuestos que mejor se predijeron fueron etanol, cloroformo, metanol y acetona por ese orden.

Con relación a los resultados obtenidos en el ensayo experimental, no se observó mortalidad en los grupos control, por lo que se considera válida la prueba según lo referido por Vanhaecke, 1984 (Vanhaecke & Persoone, 1984).

La figura 3 muestra los gráficos resultantes de la representación del rango de concentración probado frente al porcentaje de mortalidad de las larvas de *Artemia*, expuestas a los agentes químicos ensayados. En ella puede observarse que existe una relación directamente proporcional entre la mortalidad de las larvas y el aumento de las concentraciones de cada uno de los agentes químicos ensayados.

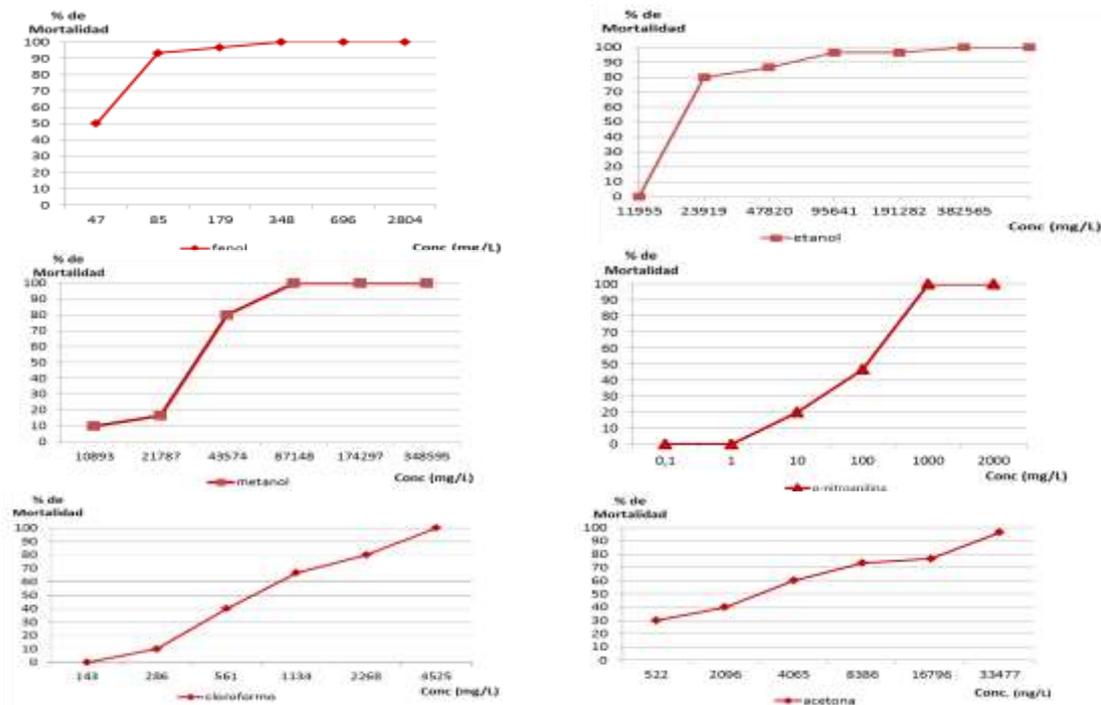


Figura 3. Mortalidad de las larvas de *Artemia sp.* por exposición a los agentes químicos en estudio.

En la tabla 3 se muestran los valores de CL₅₀ de los agentes químicos evaluados en el ensayo de *Artemia sp.* y su clasificación según Valdés, 2003 (Valdés et al., 2003).

**Tabla 3.**

Valores de CL_{50} de los compuestos evaluados en el ensayo de *Artemia sp.*

Compuesto	CL_{50} (mg/L)	Clasificación
fenol	47,05	Muy Tóxico
p-nitroanilina	59,01	Muy Tóxico
cloroformo	716,34	Moderadamente Tóxico
acetona	2323	No Tóxico
etanol	12807	No Tóxico
metanol	30758	No Tóxico

Teniendo en cuenta esta clasificación tres de los compuestos evaluados se clasifican como no tóxicos (metanol, etanol y acetona), uno como moderadamente tóxico (cloroformo) y dos como muy tóxicos (fenol y p- nitroanilina), observándose para estos últimos el máximo de mortalidad antes de culminado el tiempo de exposición del ensayo.

Discusión

El modelo presentó un coeficiente de determinación (R^2) de 0,785 por lo que el mismo manifiesta un ajuste adecuado para modelar el potencial ambiental en *Artemia sp.*, así como un coeficiente de determinación ajustado R^2_{adj} de 0,744 que es indicativo de la conveniencia o no de añadir un nuevo descriptor al modelo de modo que, junto con un parámetro LOF bajo de 0,834 se puede decir que no existe sobre ajuste en el modelo, ya que presenta un buen ajuste con un número mínimo de descriptores. Valores similares han sido publicados recientemente en otros estudios ecotoxicológicos (Cronin, 2004; Castillo-Garit, 2008; Castillo-Garit, 2017).

Un buen ajuste del modelo es importante en un estudio QSAR, pero no es suficiente para garantizar su validez, es esencial comprobar su desempeño, es decir: el ajuste, la estabilidad en la validación interna y la capacidad para predecir nuevos productos químicos (Castillo-Garit, 2016). Además, es importante verificar que el modelo obtenido no es producto del azar. Los resultados de la validación interna dan muestra del ajuste y estabilidad del modelo. Los parámetros de la validación cruzada dejando un caso fuera (LOO *por sus siglas en inglés*) dan un criterio muy conocido: la varianza explicada en la predicción por LOO (Q^2_{LOO}). Esta técnica consiste en excluir iterativamente un compuesto del conjunto de datos, construir el modelo con los compuestos restantes y predecir el compuesto extraído. Según los resultados obtenidos se puede afirmar que las predicciones internas son buenas pues el valor de Q^2_{LOO} es 0,687 por lo que se puede considerar que el modelo es estable y robusto con un pequeño error en las predicciones (RMSEcv = 0,756 y MAEcv = 0,579). Una técnica más fuerte que se incluye en el QSARINS es la validación interna dejando varios fuera (LMO *por sus siglas en inglés*) el cual deja varios compuestos fuera y permite estudiar el comportamiento del modelo cuando se excluye un mayor número de compuestos. Los resultados del experimento de aleatorización de la variable respuesta demostraron que el modelo no es producto de una correlación casual pues los valores se alejan mucho de los valores de R^2 y Q^2 del modelo.

La validación externa, empleando una serie de predicción externa, comprueba la capacidad que tiene el mismo para predecir nuevos compuestos. Esta es la condición necesaria y suficiente para demostrar el poder predictivo de un modelo QSAR, que es en última instancia el objetivo de desarrollarlo. Los parámetros de la serie de predicción permiten decir que el modelo posee un adecuado poder predictivo (Castillo-Garit, 2017).

En cuanto a la utilización de la *Artemia* como biomodelo, es reconocida y catalogada como uno de los organismos de prueba más utilizados en ensayos de toxicidad para el monitoreo de emisiones por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US-EPA, 2002). Tiene una función clave en el flujo de energía de la cadena alimentaria en el medio marino pues es fuente de alimentación para otras especies (Manfra et al., 2015). Además, se emplea en ensayos que involucran sustancias de diferente naturaleza; como extractos de plantas; (Zubairi & Aziz, 2016) metabolitos fúngicos, complejos metálicos; (Leis et al.,



2014) mezclas de sustancias químicas y muestras ambientales (Eraso et.al, 2013), así como estudios de oligoelementos, nanopartículas entre otros, mostrando diferentes resultados que manifiestan la versatilidad de este organismo. (Libralato & Manfra, 2016; Lozano-Mercado & et al, 2017). Como parte de las numerosas aplicaciones mencionadas anteriormente está el estudio de los efectos adversos de sustancias químicas.

Los valores de CL_{50} obtenidos para cloroformo, metanol, fenol y etanol, fueron similares a los reportados por Calleja, 1994 (Calleja, Persoone, & Geladi, 1994), donde evalúan varios compuestos químicos y farmacéuticos utilizando ensayos ecotoxicológicos con invertebrados acuáticos. En relación con los valores reportados en este artículo: cloroformo (561 mg/L); metanol (43574 mg/L); fenol (178 mg/L); etanol (23910 mg/L), tres de ellos coinciden en el mismo rango de toxicidad, a excepción del fenol que resultó como **muy tóxico** en este estudio, similar a lo referido por Duan, 2018 enunciando que los valores de CL_{50} de este compuesto para crustáceos contempla esta clasificación de Altamente Tóxico. En este artículo de revisión además, se refiere que el fenol ha sido nombrado en una lista de los 20 productos químicos que probablemente representan el mayor Riesgo de estar involucrado en un SNP (sustancia peligrosa y nociva) incidente de la Organización Marítima Internacional (OMI) (Duan et al., 2018).

De igual manera, los resultados obtenidos para la acetona son similares a los referidos en las fichas de seguridad para este compuesto (Roth, 2016).

En lo referente a la p-nitroanilina, los valores de CL_{50} determinados en este estudio, representan un nuevo reporte para este bioindicador bajo las condiciones experimentales descritas.

Es válido referir que cuando analizamos valores de toxicidad, y en este caso para estimar posibles efectos ecotoxicológicos, existen diversos factores que necesariamente hay que tener en cuenta como el tiempo de exposición a la sustancia o contaminante, la biodisponibilidad en el medio en que se aplique (acuático, terrestre o aéreo), las características físico-químicas de las mismas (solubilidad, persistencia, tiempo de vida media en el ambiente, bioacumulación, biomagnificación, coeficiente de partición octanol/agua o Kow), las especies expuestas entre otros (Sparling, 2017).

Los compuestos analizados en su mayoría son solventes con una alta volatilidad en el medio, por tanto, ya este es un factor determinante en la variabilidad de las concentraciones al final del ensayo, asimismo, se refiere la baja bioconcentración y biomagnificación a través de la cadena alimentaria de estos (ver tabla 4).

Tabla 4.

Coefficiente octanol /agua de los compuestos en estudio según ficha de datos de seguridad y su posible comportamiento en el medioambiente.

Compuesto	log Kow y comportamiento en el ambiente
fenol	log Kow 1.46 poca bioacumulación.
acetona	log Kow -0.24 No se biomagnifica ni se bioconcentra en organismos acuáticos. Es biodegradable. Se disuelve en agua. Desaparece en un día por evaporación y disolución. Ligeramente peligroso para el agua.
p-nitroanilina	Muy peligroso para el agua. En la ficha de seguridad no hay reportes de datos ecológicos. No dejar que se infiltre en aguas subterráneas o alcantarillados, ni siquiera en pequeñas cantidades. Una cantidad ínfima vertida en el subsuelo ya representa un peligro para el agua potable. Puede ser nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. Es necesario evitar un contacto con el medio ambiente.
cloroformo	log Kow 2. No es de esperar una bioacumulación. Peligroso para el agua, no referencia de datos ecológicos. No es fácilmente biodegradable.
metanol	Escasamente peligroso para el agua. log Kow -0,77. No es significativamente bioacumulable. No hay reportes ecológicos en invertebrados solo en peces. Fácilmente biodegradable. Mayor de 10 000 mg/L.
etanol	log Kow -0.31. No es de esperar que se bioacumule.



Es de vital importancia para el futuro de las evaluaciones ecotoxicológicas poseer herramientas computacionales que se auxilien de las matemáticas para ahorrar tiempo, recursos materiales y financieros. De ahí, la relevancia de incrementar su complementariedad con los ensayos experimentales a la hora de emprender nuevas investigaciones, lo que demuestra su efectividad al complementarse con estos, lo que se muestra en este trabajo.

Así con el uso de los modelos matemáticos se obtienen valores de concentraciones predichos, lo que permite llevar al diseño experimental en el laboratorio un rango de concentraciones estimado más estrecho, y propicia entonces mayor rapidez, calidad y eficacia en los resultados científicos obtenidos.

Conclusiones

Los modelos matemáticos basados en la relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR), permitieron predecir el potencial ambiental de los agentes químicos del Laboratorio de Química Analítica de TOXIMED, resultando los mejores predichos para *Artemia sp.* el etanol, cloroformo, metanol y acetona.

Se evaluaron los agentes químicos mediante el Ensayo de Toxicidad Aguda en *Artemia sp.*, siendo los más tóxicos el fenol y la p-nitroanilina bajo las condiciones controladas de laboratorio, evidenciándose correspondencia con el modelo predictivo obtenido para este bioindicador.

Referencias Bibliográficas

- Castillo-Garit, J., Abad, C., M Casañola-Martin, G., Jones Barigye, S., Torrens, F., & Torreblanca, A. (2016). Prediction of aquatic toxicity of benzene derivatives to *Tetrahymena pyriformis* according to OECD principles. *Current Pharmaceutical Design*, 22(33), 5085-5094.
- Albert, A. L. (1997). Introducción a la toxicología ambiental. Organización Panamericana de Salud (OPS). World Health Organization (WHO), Mexico City.
- Aportela, P. (2006). Parte II. Ecotoxicología. Tóxicos y Contaminantes Ambientales. Un enfoque multidisciplinario. Editorial Academia. (pp. 181-273). La Habana.
- Arencibia Carballo, G., Tizol Correa, R. A., & Rodríguez, R. O. (2010). Toxicidad de nauplios de *Artemia franciscana* a dos piretroides de uso comercial, *Revista cubana de investigaciones pesqueras*, 27(1).
- Calleja, M. C., Persoone, G., & Geladi, P. (1994). Comparative acute toxicity of the first 50 multicentre evaluation of in vitro cytotoxicity chemicals to aquatic non-vertebrates. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 26(1), 69-78.
- Castillo-Garit, J. A., Casañola-Martin, G. M., Barigye, S. J., Pham-The, H., Torrens, F., & Torreblanca, A. (2017). Machine learning-based models to predict modes of toxic action of phenols to *Tetrahymena pyriformis*. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 28(9), 735-747.
- Castillo-Garit, J. A., Marrero-Ponce, Y., Escobar, J., Torrens, F., & Rotondo, R. (2008). A novel approach to predict aquatic toxicity from molecular structure. *Chemosphere*, 73(3), 415-427.
- Cortinas de Nava, C. (1999). Promoción de la prevención y reducción de riesgos químicos ambientales. INE/Semarnap. México.
- Cronin, M. T. (2004). Development and Evaluation of QSARs for Ecotoxic Endpoints: The Benzene Response-Surface Model for *Tetrahymena* Toxicity. In *Predicting Chemical Toxicity and Fate* (pp. 286-290). CRC Press.
- Duan, W., Meng, F., Cui, H., Lin, Y., Wang, G., & Wu, J. (2018). Ecotoxicity of phenol and cresols to aquatic organisms: a review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 157, 441-456.
- Erazo, C. T. C., Yaguana, L. A. M., Falconí, U. G., & Argelia, L. (2013). Determinación de la concentración letal media en *artemia salina* de diez extractos hidroetanólicos de especies de plantas de zamora chinchipe determination of median lethal concentration in *artemia salina* of ten hydroethanolic extracts from plants of zamora chinchipe. *Centro de Biotecnología*, 2.
- Flórez Londoño, Y., & Martínez Muñoz, E. (2010). Obtención y evaluación de extractos bioactivos presentes en semillas de *Annona muricata* de la región cafetera. (Undergraduate thesis) Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira.



- Hernández Martínez, E. M. (2015). Ecotoxicidad de antibacterianos con riesgo ambiental (Doctoral dissertation), Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Centro de Bioactivos Químicos.
- Hernández Sorí, L. (2014). Estudios ecotoxicológicos en diferentes bioindicadores ambientales del bioplaguicida Tricosave-34 (Doctoral dissertation). Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas.
- Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST). (2022). Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. 2022. Edición: Madrid. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/2927460/LEP+2022.pdf>
- Leis, M., Manfra, L., Taddia, L., Chicca, M., Trentini, P., & Savorelli, F. (2014). A comparative toxicity study between an autochthonous *Artemia* and a non native invasive species. *Ecotoxicology*, 23(6), 1143-1145.
- Libralato, G., Prato, E., Migliore, L., Cicero, A. M., & Manfra, L. (2016). A review of toxicity testing protocols and endpoints with *Artemia* spp. *Ecological indicators*, 69, 35-49.
- Lozano-Mercado, L. E., García-Ruapaya, C. R., Alvaríño, L., & Iannacone, J. (2017). Toxicidad aguda de tres enjuagues bucales a base de plantago major, uncaria tomentosa y eucalyptus globulus en el camarón salino *Artemia franciscana*. *The Biologist (Lima)*, 15(2).
- Manfra, L., Savorelli, F., Di Lorenzo, B., Libralato, G., Comin, S., Conti, D., ... & Migliore, L. (2015). Intercalibration of ecotoxicity testing protocols with *Artemia franciscana*. *Ecological Indicators*, 57, 41-47.
- Marín, S. D. (2017). Evaluación de riesgos en el Laboratorio de Química Analítica del Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED). (Máster en “Ingeniería de Procesos Químicos”), Universidad de Oriente. Facultad de Ingeniería Química y Agronomía., Santiago de Cuba. Cuba.
- Montes De Oca Abella, O. (2016). “Riesgos químicos en un laboratorio de Química Analítica”. (Trabajo de Tesis para optar por el título de Ingeniería Química.), Universidad de Oriente. Sede Mella de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba. Cuba.
- Morales, G. C. (Ed.). (2004). Ensayos toxicológicos y métodos de evaluación de calidad de aguas: estandarización, intercalibración, resultados y aplicaciones. Idrc.
- NMX-AA, N. M., & de la Federación, D. O. (1995). Norma Oficial Mexicana. Análisis de agua-Evaluación de toxicidad aguda con *Artemia franciscana* Kellog (crustacea-Anostraca)-Metodo de prueba.
- Pino Pérez, O., & Jorge Lazo, F. (2010). Ensayo de *Artemia*: útil herramienta de trabajo para ecotoxicólogos y químicos de productos naturales. *Revista de protección vegetal*, 25(1), 34-43.
- Repetto, M., & Sanz, P. (1995). Fundamentos de ecotoxicología. *Toxicología Avanzada*, 147-205.
- Rizo, P. A. (2018). Controlan derrame de petróleo en zona industrial de Matanzas. *Cubadebate*. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2018/10/05/controlan-derrame-de-petroleo-en-zona-industrial-de-matanzas-fotos>
- Romero, P. R., & Cantú, A. M. (Eds.). (2008). Ensayos toxicológicos para la evaluación de sustancias químicas en agua y suelo: la experiencia en México. Instituto Nacional de Ecología.
- Roth (2016). Ficha de Datos de Seguridad. Acetona. Versión 2.1 es.
- Schultz, T. W., Netzeva, T. I., & Cronin, M. T. (2003). Selection of data sets for QSARs: analyses of *Tetrahymena* toxicity from aromatic compounds. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 14(1), 59-81.
- Sparling, D. W. (2017). *Basics of ecotoxicology*. CRC Press.
- Urdaneta Laffita, I., Padró Rodríguez, L., Tur Naranjo, E., & Izaguirre Hernández, Y. L. (2020). Caracterización etnobotánica de la *Lawsonia inermis* L. en el Distrito José Martí Norte, Santiago de Cuba. *Revista Científica Del Amazonas*, 3(6), 6-17. <https://doi.org/10.34069/RA/2020.6.01>
- Valdés, O., Díaz, N., Cabranes, Y., Acevedo, M., Areces, A., Graña, L., & Díaz, C. (2003). Macroalgas de la plataforma insular cubana como fuente de extractos bioactivo. *Avicennia*, 16, 36-45.
- Vanhaecke, P., & Persoone, G. (1984). The ARC-test: A standardized short-term routine toxicity test with *Artemia nauplii*: Methodology and evaluation.
- Verner, S. S. (2002). Proceedings of seminar on methodology for monitoring the marine environment, Seattle, Washington, October 1973 (No. EPA-600/4-74-004; CONF-7310106). Environmental Protection Agency, Washington, DC (USA).
- Zubairi, S. I., Othman, Z. S., Sarmidi, M. R., & Aziz, R. A. (2016). Environmental friendly bio-pesticide Rotenone extracted from *Derris* sp.: A review on the extraction method, toxicity and field effectiveness. *Jurnal Teknologi*, 78(8).

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.04>

Cómo citar:

Fernández Urdaneta, Y., López González, T., & Ochoa Pacheco, A. (2022). Folklore medicinal del culantro (*Eryngium foetidum* L.). *Orange Journal*, 4(7), 45-55. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.04>

Folklore medicinal del culantro (*Eryngium foetidum* L.)

Medicinal folklore of coriander (*Eryngium foetidum* L.)

Recibido: 11 de enero de 2022 Aceptado: 13 de abril de 2022

Escrito por:

Yilién Fernández Urdaneta¹⁵<https://orcid.org/0000-0003-2075-4750>**Tania López González**¹⁶<https://orcid.org/0000-0002-8172-1912>**Ania Ochoa Pacheco**¹⁷<https://orcid.org/0000-0002-1028-6626>

Resumen

La medicina tradicional y/o folklórica abarca conjunto de prácticas, creencias y conocimientos sanitarios basados en el uso de recursos naturales como terapias espirituales y técnicas manuales buscando estabilizar la salud humana. La especie *Eryngium foetidum* L forma parte del folklor arraigado que posee la población cubana con religiones variadas. La presente investigación ofrece resultados de un estudio exploratorio, descriptivo para la especie *Eryngium foetidum* L. aplicando el método etnofarmacológico a una muestra de población en la comunidad del Consejo Popular "Agüero- Mar Verde" del municipio Santiago de Cuba. Emplea como instrumento una entrevista, para caracterizar el uso que posee la especie. Fueron entrevistadas 36 personas, predominando el sexo el femenino (69,44%) y el grupo etáreo entre 58-67 años. El 100% de los entrevistados manifestó tener conocimiento de la especie, y de estos; con fines medicinales 19 personas (52,73%). Se informaron un total de once usos, siendo el más reportado el alivio para afecciones respiratorias (catarro común). El órgano de la planta más utilizado correspondió a la raíz. El 78,95% informó el método de decocción y el estado fresco de la planta como el más usual para obtener la acción medicinal y ser administrada por la vía oral. Los usos medicinales más frecuentes reportados se relacionaron con los metabolitos secundarios presentes en las plantas y reportados según monografías oficiales. Se elaboró además una cápsula informativa de la especie, con la finalidad de hacer extensivo el potencial medicinal y científico que avala los usos folklóricos atribuidos a la especie.

Palabras clave: *Eryngium foetidum* L, etnofarmacología, folklore medicinal, metabolitos secundarios, potencial medicinal.

Abstract

Traditional or folk medicine is the set of health practices, beliefs and knowledge based on the use of natural resources, spiritual therapies and manual techniques that seek to maintain individual and community health. An exploratory and descriptive study of the *Eryngium foetidum* L. species was carried out applying the ethnopharmacological method in the population, in a community of the Popular Council "Agüero - Mar Verde" of Santiago de Cuba. An interview was used as an instrument to characterize the use of the species. 36 people were interviewed, predominating the female sex (69.44%) and the age group between 58-67 years. 100% of the interviewed people reported knowing the species, and of these; for medicinal purposes 19 people (52.73%). A total of eleven uses were reported, the most reported being relief for respiratory ailments (common cold). The plant part most used corresponded to the root. 78.95% reported the decoction method and the fresh state of the plant as the most usual to obtain the medicinal action and be administered orally. The most frequently reported medicinal uses were related to secondary metabolites present in plants and reported according to official monographs. In addition, an informative capsule of the species was elaborated, with the purpose of making the medicinal and scientific potential of the species more extensive.

¹⁵ Estudiante de cuarto año Lic. Ciencias Farmacéuticas. Miembro del Grupo Científico-estudiantil Farmacia y Comunidad. Universidad de Oriente. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Departamento de Farmacia. Santiago de Cuba, Cuba.

¹⁶ Master en Medicina Bioenergética y Natural. Profesor Auxiliar. Departamento de Farmacia Universidad de Oriente, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Santiago de Cuba, Cuba.

¹⁷ Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Titular. Departamento de Farmacia. Universidad de Oriente, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Santiago de Cuba, Cuba.





Verde" of the Santiago de Cuba municipality, using an interview as an instrument, with the objective of characterize the use of the species. 36 people were interviewed, predominantly female (69.44%) and the age group between 58-67 years. 100% of the interviewees have this knowledge of the species and 19 people (52.73%) know it for medical purposes. A total of eleven uses were reported, the most reported being the relief of respiratory conditions (common cold). The part of the most used plant corresponded to the roots. 78.95% of the interviewees used the decoction method to obtain the medicinal product using the plant in its fresh state mostly. The oral route was the most reported form of administration. The secondary metabolites reported in the bibliography were correlated with the most frequent medicinal uses reported by the population.

An informative capsule of the *Eryngium foetidum* species was made, with the aim of disseminating the medicinal potential of the plant.

Key words: *Eryngium foetidum* L, ethnopharmacology, medicinal folklore, medicinal potential, secondary metabolites.

Introducción

Desde la antigüedad las plantas han constituido las fuentes indispensables en las preparaciones preventivas y curativas de la medicina tradicional y folklórica de los seres humanos (Angulo, Rosero y González, 2012).

La especie *Eryngium foetidum* L. perteneciente a la familia Apiaceae, conocida vulgarmente como culantro, cilantro de la tierra, cilantro sabanero y hierba de sapo; es de origen tropical muy frecuente en América, África y el Caribe con variados usos terapéuticos. A nivel mundial, esta especie es frecuentemente utilizada en decocción de sus hojas con acción antiinflamatoria, diurética y para tratar infecciones urinarias. El extracto de su raíz se utiliza en infusiones para tratar la infertilidad, sus hojas en cataplasma para las quemaduras, curación de heridas, para tratar episodios de fiebre, dolor de estómago, diabetes, diarreas, hemorragias, dolor de cabeza, tos, dolor de oído, asma, artritis y espasmos (Rosero-Gómez, Zambrano, García y Viracocha, 2020). En Cuba, hasta el momento no existen reportes, ni estudios bibliográficos que avale el uso terapéutico de la especie; sin embargo, la población conoce y utiliza la planta para diversas afecciones y con fines religiosos, pues ya desde la antigüedad se usaba como planta aromática y medicinal y en algunas tumbas egipcias se representaba como ofrenda ((balansiya (n/d)), tomado del archivo: cilantro, coriando o culantro)

El hecho que la planta posea antecedentes a nivel mundial que demuestran el potencial medicinal de esta especie, nos da la posibilidad de profundizar en el estudio de la misma, con el objetivo de caracterizar los usos que posea en una muestra de pobladores que moran en la comunidad del Consejo Popular "Agüero - Mar Verde" del municipio Santiago de Cuba. Se brindarán por tanto las bases para el aporte científico que avale a la especie como fuente de potencial terapéutico para la Medicina Tradicional y Alternativa de nuestro país. Se aprovechará la investigación para realizar una entrevista semi estructurada a los pobladores aplicando como instrumento la encuesta diseñada para este fin y recolectar información sobre el nivel de conocimiento que tiene la población y hacer extensivo sus propiedades medicinales como potencial terapéutico y alternativo.

Marco teórico

Etnofarmacología: es una ciencia multidisciplinaria, que abarca las observaciones en campo, descripción del uso y preparación de los remedios, la determinación botánica del material obtenido, estudios fitoquímicos para aislar los compuestos presentes en las plantas, así como los estudios farmacológicos (Dorado, 2020). Es considerada como el estudio científico de los usos tradicionales de plantas y otros organismos con fines médicos.

Medicina tradicional o folklórica: conjunto de prácticas, creencias y conocimientos sanitarios basados en el uso de recursos naturales (plantas, animales o minerales), terapias espirituales y técnicas manuales que buscan mantener la salud individual y comunitaria (Pereyra-Elías y Fuentes, 2012).



Metabolitos secundarios: las plantas destinan una cantidad significativa del carbono asimilado y de la energía a la síntesis de una amplia variedad de moléculas orgánicas que no parecen tener una función directa en procesos fotosintéticos, respiratorios, asimilación de nutrientes, transporte de solutos o síntesis de proteínas, carbohidratos o lípidos, y que se denominan metabolitos secundarios (Ávalos y Pérez, 2009). Constituyen metabolitos secundarios los taninos, alcaloides, lignanos, coumarinas, saponinas, flavonoides, terpenos y aceites esenciales; estos compuestos en muchos casos son los verdaderos responsables de las acciones terapéuticas de las plantas y sus extractos.

Metodología

Características de la Investigación

Se realizó un estudio exploratorio y descriptivo, aplicando el método etnofarmacológico en la población, en una comunidad del Consejo Popular “Agüero - Mar Verde” del municipio Santiago de Cuba, con el objetivo de caracterizar el uso de la especie *Eryngium foetidum* conocida vulgarmente en nuestro país como culantro. La investigación se desarrolló entre los meses de junio y julio del año 2021.

Selección de la muestra

Para el estudio se seleccionó una muestra heterogénea, constituida por personas de ambos sexos y con edades mayores de dieciocho años, que incluyeron trabajadores, jubilados, amas de casa y concedores de plantas de la comunidad en estudio.

Recogida de la información

Para la recogida de la información se empleó el método de encuesta diseñado para este fin. Se tuvo en cuenta, además, que los informantes tuvieran una disposición positiva para cooperar con la investigación.

Procesamiento de la información

Se realizó una distribución del número total de entrevistados en cuanto al sexo y edad (agrupando esta última en diferentes grupos), nivel de escolaridad, ocupación, conocimiento de la especie, usos medicinales más frecuentes, órgano o parte de la planta empleada, forma de utilización, método de preparación y vía de administración. Se realizó además una búsqueda exhaustiva utilizando diferentes literaturas para buscar la posible aparición de nuevos usos reportados para la especie.

El procesamiento de la información se realizó sobre la base de un análisis porcentual y los resultados obtenidos fueron expresados en tablas y figuras.

Se elaboró una cápsula informativa con el potencial medicinal y científico que avala los usos folklóricos atribuidos a la especie.

Resultados y discusión

Características de la muestra de estudio

La muestra de 36 pobladores resultó ser heterogénea y variada. Constituida por ambos sexos y en edades superiores a los 18 años que incluían además amas de casas, jubilados y trabajadores. El total de entrevistados fue caracterizado atendiendo al sexo y la edad, predominando el sexo femenino con un 69,44% a diferencia de los hombres con un 30,56%. Es interesante señalar que, en nuestro país, según indicadores estadísticos, la mujer se considera integrada, instruida y activa, desempeñando un papel importante tanto en la sociedad como en el cuidado del hogar y de la familia (Martínez, 2012). Generalmente en la población cubana las mujeres tienen una mayor responsabilidad con relación al estado de salud familiar. Además, prevalecen en ellas el elevado conocimiento del uso de remedios caseros y en especial el que poseen las plantas medicinales.

Como se observa en la figura 1, los grupos etáreos que prevalecen estuvieron comprendidos entre los 58-67 años para un 22,22%, seguido por los grupos de 48-57 años y 68 y más, ambos para un 19,44%. Este resultado puede estar dado a que este grupo de pobladores han adquirido información sobre los usos populares de las plantas, ya sea a través de los medios de comunicación masiva o por las divulgaciones que se realizan en el área de salud donde habitan y/o trabajan, a través de la experiencia del uso cotidiano o por tradiciones heredadas de sus familiares. En cuanto al conocimiento sobre el uso de las plantas medicinales, se encontró que en el corregimiento de Genoy, en este tipo de saberes son manejados principalmente por mujeres con un promedio de edad de 50 años, y por hombres con un promedio de edad de 52 años (Angulo et al., 2012).

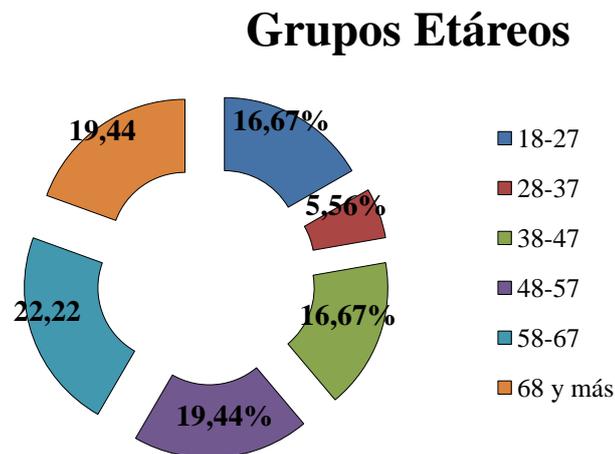


Figura 1. Distribución de la edad del total de entrevistados

Fuente: Trabajo de campo

La distribución de los diferentes niveles de escolaridad de las personas entrevistadas mostró la prevalencia del nivel Secundario (27,78%) seguido por el Bachiller (25%) y el Técnico (16,67%). El sistema educativo en Cuba establece como obligatorio cursar educación primaria y secundaria básica. Los fines de la educación en nuestro país siguen siendo en la actualidad elevar el proceso de educación y conocimientos en cuanto a enseñanza y aprendizaje de las nuevas culturas y con ello las tradiciones a todos los niveles de enseñanza para mantener en cero el nivel de alfabetismo incrementado por la calidad en el proceso docente-educativo; lo que significa una mayor adquisición de conocimientos y la formación educacional de la población ((VaCuba (n/d)) tomado del archivo: Educación en Cuba).

Por otro lado, en la distribución del total de los entrevistados según su ocupación sobresalieron las amas de casa (47,22%), mientras que los trabajadores (36,11%) y jubilados (16,67%) representaron el menor porcentaje del total de entrevistados. El predominio de las amas de casa en la distribución de la muestra pudo estar dado a que la mayoría de las entrevistas fueron efectuadas en los domicilios, en tal sentido, las amas de casa son las que se encuentran siempre de manera más frecuente frente a los cuidados de la familia y los quehaceres del hogar.

Con respecto al conocimiento en uso de la parte u órgano de la planta empleada, forma de consumo y usos reportados por los pobladores, podemos afirmar que el 100% de entrevistados (36 personas) resultaron conocedores de la especie *Eryngium foetidum* L. y de los cuales sólo 19 de ellos (52,73%) reportaron conocer la especie vegetal para fines medicinales y culinarios. El resto de los entrevistados (41,67%) no tenían conocimiento sobre los usos medicinales de esta especie, solamente la utilizaban con fines culinarios.

De los 19 entrevistados (52,73%) que afirmaron conocer los usos medicinales y culinarios atribuidos a esta especie, 8 de ellos (42,10%) han empleado la planta con fines medicinales y 11 (57,9%) conocen los usos medicinales atribuidos, pero nunca han consumido la planta para dichos fines. En la figura 2 se muestra la distribución del total de entrevistados que consumen la especie con fines medicinales.

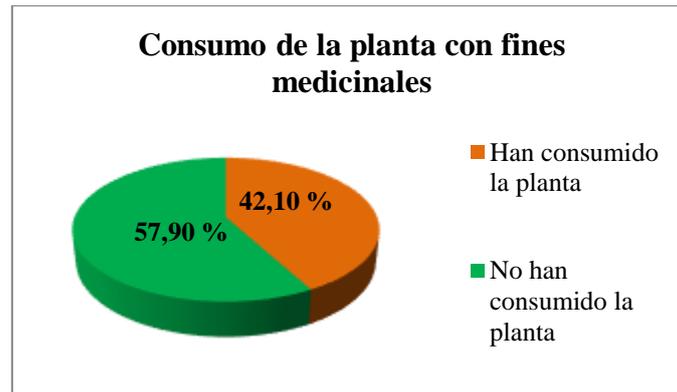


Figura 2. Distribución del total de entrevistados que consumen la especie con fines medicinales
Fuente: Trabajo de campo

Las investigaciones científicas en plantas medicinales contribuyen decisivamente al desarrollo de nuevos medicamentos, los cuales pasan a formar parte del arsenal terapéutico para el tratamiento de diversas enfermedades. Muchas de estas investigaciones tienen su origen a partir del uso popular que le confiere a la población, los cuales resultan muy diversos y variables. Cada día se presta más atención al estudio de las plantas medicinales de forma que la etnobotánica está tomando un auge insospechado (Esparza, 2013). El 80% de la población mundial, utiliza las plantas como principal remedio medicinal según lo señala la Organización Mundial de la Salud. Esta práctica está asociada al empirismo en muchos casos, y a la falta de estudios químicos y clínicos que confirmen de forma fehaciente los efectos fisiológicos de las plantas (OMS, 2002).

Esta planta provee un sin número de aplicaciones. En lo culinario, para decorar platillos y como condimento; aromatizar, marinar, sazonar carnes y en ensaladas. El fuerte olor y sabor picante que posee le da a la comida un distintivo muy peculiar (Rosero-Gómez et.al, 2020). El aceite esencial de *Eryngium foetidum* L. está conformado por componentes terpénicos, hidrocarburos aromáticos y alifáticos de naturaleza alcohólica, aldehídica y cetónica; así como ácidos grasos y ácidos carboxílicos que le confieren avanzada bioactividad de calidad aromática, brindándole la aromaticidad característica (Homer, Baccus-Taylor y Akingdala, 2007), que al actuar en sinergismo de sus constituyentes pudiera reforzar la actividad biológica antiinflamatoria, antioxidante, diurética, expectorante, carminativa, antiséptica, espasmolítica y antimicrobiana que pueda ser reportada para la especie unido al aval de futuras investigaciones podrá certificar su potencial alternativo, terapéutico y tradicional.

La tabla 1. Muestra los principales usos medicinales de la especie reportados por los pobladores.

Tabla 1.
Usos reportados para la especie vegetal.

Usos medicinales reportados	Cantidades de pobladores que lo reportan
Afecciones respiratorias (catarro común)	10
Indigestión	9
Problemas inflamatorios	4
Dolores reumáticos	4
Aliviar la tos	3
Eliminar los cálculos en los riñones	2
Aliviar síntomas de la próstata	2
Eliminar los gases del estómago	2
Aliviar el dolor de muela	2
Aumentar la fertilidad masculina	1
Bajar la fiebre	1



En nuestro país no existen investigaciones hasta el momento que avalen los efectos terapéuticos de la especie; sin embargo, a nivel mundial existen reportes del uso de la misma, aspecto que está en correspondencia con lo planteado por Rodríguez (2014) y Requelme (2019), existiendo así la posibilidad de reafirmar la gran riqueza que posee la misma desde la antigüedad, si consideramos que desde el antiguo egipcio y en el papiro de ebers como documento sagrado fue reconocida para tratar el dolor uterino, enfermedades nerviosas como la epilepsia, úlceras corrosivas y la inflamación de la piel ((Emmanuel (2021)) tomado del archivo: Aceite esencial de cilantro, cuatro milenios).

El folklore medicinal nos ha demostrado a través de la investigación que puede ser útil para aliviar dolores de cabeza y estómago, controlar diarreas, hemorragias, tos y espasmos. Esta planta también es empleada además como febrífugo, emenagogo, aperitivo, antiescorbútico, antirreumático, antiséptico, antiemético y carminativo (Rodríguez, 2014). Existen reportes que avalan a la especie como anticonvulsiva, antihelmíntica, antiinflamatoria, antibacteriana, analgésica y en determinadas regiones del mundo es muy utilizada para la malaria (Requelme, 2019), aspecto a tener en cuenta, pues muchas veces los medicamentos para esa enfermedad son muy escasos y en este caso se puede acudir a una terapia alternativa con esta especie vegetal.

Estos efectos farmacológicos pueden estar justificados a la composición química que se reporta para la especie. Se han aislado y obtenido de las hojas frescas el aceite esencial que contiene los siguientes compuestos: 1-metiletil benceno; 1-metil-2-(1- metiletil) benceno; 2,4,6-trimetil fenol; dodecanal; 2-dodecanal, 2,4,5- trimetilbenzaldehído; 2,4,5-trimetilbenzoico, octadecano, ácido mirístico y ácido linoleico responsables de su actividad antibacteriana (Homer et al., 2007). Este aceite además posee un alto porcentaje de aldehídos alifáticos (E-2-dodecenal, 5-dodeceno, tetradecanal, tetradecenal) y aromáticos (2,4,6-trimetilbenzaldehído, 3,4,5-trimetilfenol) que le otorga la actividad antioxidante (Rodríguez, 2014). Otras investigaciones realizadas indican que el extracto acuoso presenta actividad antipirética y efecto anticonvulsionante en ratas y ratones, la decocción de las hojas, administrada por vía oral, mostró actividad antiinflamatoria en ratas y el extracto metanólico presentó actividad antioxidante in vitro actividad antihelmíntica frente a *S. stercoralis* (Homer et al., 2007), aspectos estos a tener en cuenta para futuras investigaciones.

Válido destacar que en todas las partes de la planta se produce aceite esencial. Nutricionalmente las hojas de *E. foetidum L.* contienen un 90% de agua, y elevada concentración de caroteno, calcio, fósforo, hierro, tiamina, riboflavina, ácido ascórbico, niacina y proteínas según se muestra en la tabla 2 (Rivera, 2017). El hecho que la planta tenga reportados y avalados macronutrientes que son importantes para el sistema inmune asociados conjuntamente con los compuestos presentes de su metabolismo secundario (aceites esenciales con alto contenido de caroteno) pueden sinergizar la acción antiinflamatoria, antiviral y antioxidante de la especie convirtiéndola en una fuente valiosa de riqueza medicinal.

Tabla 2.

Valores energéticos referente a 100 mg de cilantro.

Componentes	Cantidad
Valor energético	38,0 cal
Proteínas	1,9 g
Lípidos	0,5 g
Carbohidratos	8,1 g
Fibra	2,1 g
Calcio	195,0 mg
Hierro	4,9 mg
Fósforo	68,0 mg
Tiamina	0,06 mg
Riboflavina	0,22 mg
Niacina	1,0 mg
Ácido ascórbico	0,70 mg

Fuente: Rivera, 2017.



De forma general todos los órganos o partes de la planta pueden ser empleados con fines medicinales. La raíz (100%) mostró ser la más utilizada por los entrevistados; sin embargo, es costumbre en nuestro país que las hojas (36,84%) sean el órgano más utilizado por la población con fines culinarios y en la bibliografía consultada es este órgano al cual se le atribuyen una gran variedad de actividades biológicas con fines medicinales (Rosero-Gómez et al., 2020; Jaramillo, Duarte, y Martelo, 2011; Rodríguez, 2014; Homer et al., 2007; Requelme, 2019).

La raíz del culantro se encuentra llena de nutrición, tomando en consideración que es el órgano de la planta que otorga soporte mecánico del desarrollo aéreo, anclaje al suelo, absorción de agua y captación de nutrientes ((Red Agrícola (n/d) tomado del archivo: La raíz es el cerebro de la planta), estas se han utilizado para calmar dolores de estómago. Existen investigaciones sobre si puede funcionar o no como un antidiabético ((Food-info (n/d) tomado del archivo: Culantro o Cilantro cimarrón). En el aceite esencial de la raíz dominan aldehídos alicíclicos insaturado o aromáticos (2,3,6-trimetilbenzaldehído 40%, 2-formil-1,1,5-trimetil ciclohexa-2,5-dien-4-ol 10%, 2-formil-1,1,5-trimetil ciclohexa-2,4-dien-6-ol 20%, 2,3,4-trimetilbenzaldehído) (Coronado y Vaca, 2019).

Teniendo en cuenta que nuestro país posee una valiosa tradición en la utilización de las plantas medicinales y cuenta con una flora muy diversa que permite su explotación racional (Urdaneta, Padró, Tur e Izaguirre, 2020). La forma más común de utilización se corresponde a la planta fresca, generalmente la población consumidora de remedios caseros a partir de plantas medicinales, adquiere la planta en su estado fresco, ya sea comprada en los mercados a yerberos u obtenidas de los patios y jardines; que luego de lavar la planta hacen su preparación por métodos de decocción e infusión.

Las formas más usuales de preparación reportadas por los entrevistados fueron la infusión, la decocción y el zumo (de las hojas). Como se muestra en la tabla 3 la distribución de las diferentes preparaciones medicinales empleadas por los entrevistados evidenció una prevalencia en la utilización del método por decocción (78,95%).

Tabla 3.

Distribución de las diferentes preparaciones medicinales empleadas por los entrevistados

Preparaciones medicinales	Porcentaje (%)
Decocción	78,95
Zumo	15,79
Infusión	5,26

La decocción es un método sencillo y fácil, consiste en hervir la droga conjuntamente con el menstruo (agua) durante 30 minutos (Miranda y Cuellar, 2001), dejarla reposar con un tiempo mínimo de 10 minutos. Es uno de los métodos de extracción más fácilmente empleados para extraer principios activos de una planta.

La infusión de esta planta sirve para aliviar los malestares estomacales y las articulaciones; por ejemplo, en Nicaragua, las hojas de *E. foetidum* se hierven y se toma el agua para aliviar dolores menstruales, cólicos y gases en el estómago, también se remojan crudas y se aplican como baños de limpieza.

El Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos (MINSAP, 2014) advierte que la especie en dosis elevadas puede ejercer un efecto abortivo, sin embargo, en dosis terapéuticas se emplea para el alivio de los dolores menstruales dado por la presencia de triterpenos y esteroides, los cuales le atribuyen a la especie una acción antiinflamatoria esteroideal o no esteroideal, produciendo una estimulación de la musculatura lisa y con ello la contracción de la musculatura lisa uterina, por eso su uso puede estar limitado para las gestantes.

En Ecuador, su uso como planta medicinal se ha reportado en el cantón Tena en la provincia de Napo, para tratar alteraciones de la piel, malestares gastrointestinales, enfermedades respiratorias y patologías o trastornos del sistema nervioso (Rosero-Gómez et al., 2020).



Según el reporte dado por los entrevistados sobre las vías de administración a utilizar, se obtuvo que la única vía empleada fuera la oral, siendo esta vía la forma de administración más utilizada por excelencia para los fitoterapéuticos. Los preparados suelen absorberse sin dificultad (Bustillo, Cruz y Loa isiga, 2011). Atendiendo a la cantidad administrada por los entrevistados resultaron ser las medidas más empleadas por estos: un vaso completo de té o cocimiento para el 50% y medio vaso con un 25%. El 50% de los consumidores administraban los preparados 1 vez al día preferentemente en el horario de la mañana y en la noche; 2 consumidores (25%) administraban estos preparados medicinales 3 veces/día a cualquier hora. También consumían los preparados de la planta medicinal como agua común un 25% de las muestras analizadas.

Del total de entrevistados (8 personas) que consumía o usaban los preparados de la especie *E. foetidum* con fines medicinales, se detectó que el 75% la utilizaban en períodos de crisis de la enfermedad y por tiempo indefinido un 25%. El 100% de los consumidores clasifican el efecto causado por estos preparados en el organismo como muy beneficioso, recomendando su uso a otras personas.

Muchas personas utilizan remedios de plantas medicinales para el tratamiento de cuadros menores y auto limitado. Mucho más frecuente es que el paciente, por iniciativa propia y sin consultarlo ni comunicarlo al médico, tome alguna planta que alguien le ha recomendado, además del tratamiento farmacológico recetado. Se cree que las medicinas naturales son seguras. Esta creencia tan generalizada se basa en que todo lo que es natural es bueno y sano, por oposición a lo sintético. También se basa en que las plantas se han empleado en medicina tradicional durante mucho tiempo y por lo tanto su seguridad estaría confirmada por siglos de uso, en muchas generaciones (Butletí, 1987).

En la tabla 4 se muestra la distribución de cómo los entrevistados obtuvieron el conocimiento sobre los usos y las propiedades medicinales de la planta.

Tabla 4.

Distribución de la fuente de obtención del conocimiento de los usos y las propiedades medicinales de la planta.

Fuente de obtención	Porcentaje (%)
Familiares	89,47
Amigos	42,10
Yerberos	5,26
Revistas	5,26
Vecinos	47,37
Médicos	5,26
Otros	10,53

Como se puede apreciar, en la distribución de como los entrevistados obtuvieron el conocimiento del uso y la propiedad medicinal de la especie, el criterio obtenido a través de los familiares demostró ser el por ciento más elevado respecto a las otras fuentes de información con valor significativo de 89,47%. “La información etnobotánica sobre la nomenclatura y la utilidad del culantro de monte se la pasa oralmente de generación en generación de padres a hijos” (Rosero-Gómez et al., 2020, p. 338). Los vecinos y amigos alcanzaron el segundo (47,37%) y el tercer (42,10 %) valor representativo como fuente de obtención de la información sobre las propiedades medicinales de la especie *Eryngium foetidum* L.

Los resultados obtenidos nos permiten establecer la relación existente entre los compuestos secundarios reportados en las bibliografías y los usos medicinales más frecuentes logrados por la población y asumir las acciones farmacológicas que pudiera tener la especie *Eryngium foetidum* L.

La planta en su composición química mayoritaria presenta los siguientes metabolitos: triterpenoides, aceites esenciales, terpenos y saponinas.

Los entrevistados le atribuyen una variedad de usos terapéuticos a la especie como son: tratar el catarro común, la indigestión, los problemas inflamatorios, dolores reumáticos, aliviar la tos, eliminar los cálculos en los riñones, aliviar síntomas de la próstata, eliminar los gases del estómago y bajar la fiebre. Estos efectos están justificados por los metabolitos antes mencionados y presentes en la composición química de la especie. Los triterpenoides tienen función antiinflamatoria, por ende, resulta beneficioso el efecto causado en los entrevistados en el alivio de los síntomas de la próstata, también al tratar los problemas inflamatorios y dolores reumáticos. Los aceites esenciales cuyo principal componente es el terpeno; además de proteger de ataques de insectos por su acción repelente también se le atribuyen propiedades bactericidas, colagogas, balsámicas, diuréticas, expectorantes, sedantes, estomacales, carminativas, antisépticas y espasmolíticas.

Los derivados terpénicos se utilizan ampliamente para el tratamiento sintomático de la tos, alteraciones bronquiales y síntomas catarrales. Las saponinas tienen función diurética y expectorante, mucolítica, antipirética, desinfectantes del aparato genitourinario y su acción irritativa produce un aumento de la secreción de todas las glándulas, lo cual también se refleja en los bronquios. Estas propiedades justifican los efectos causados en los entrevistados al administrar la especie *Eryngium foetidum* L. mediante una decocción para el tratamiento del catarro común, la indigestión, bajar la fiebre, alivio de la tos, eliminación de los cálculos en los riñones y de los gases del estómago.

Para hacer extensivo los resultados de la presente investigación se muestra la cápsula informativa elaborada para este fin y con ello avalar el potencial terapéutico que posee la especie según su arraigo folklórico.



Figura 1. Cápsula informativa del potencial medicinal de la especie.



Conclusiones

Se demostró una vez más el poder resolutivo que posee la especie *Eryngium foetidum* L desde la antigüedad, ligadas a los rituales místico-religiosos. Los usos medicinales más frecuentes reportados se relacionaron con los metabolitos secundarios presentes en las plantas. El 52,73% de los entrevistados mostró conocimiento acerca del uso medicinal de la especie, informándose un total de once usos, siendo el más frecuente el tratamiento para afecciones respiratorias. La raíz fue el órgano de la planta más empleado, predominando la decocción como forma de preparación administrada por vía oral. Se elaboró una cápsula informativa de la planta con la finalidad de avalar su potencial terapéutico.

Referentes Bibliográficas

- Angulo, A. F., Rosero, R. A. & González, M. S. (2012). Estudio etnobotánico de las plantas medicinales utilizadas por los habitantes del corregimiento de Genoy, Municipio de Pasto, Colombia. *Rev Univ. Salud*, 14(2), 168 – 185.
- Ávalos, G.A. & Pérez-Urria, C. E. (2009). Metabolismos secundarios de plantas. *Reduca (Biología). Serie Fisiología Vegetal*, 2(3), 119-145.
- Balansiya (n/d) Archivo: Cilantro, coriando o culantro. *Coriandrum Sativum* L. Disponible en: https://www.balansiya.com/ingredientes_cilantro.html. Acceso: 19 junio 2021.
- Bustillo, V.R., Cruz, H.C. & Loa isiga, R. H. (2011). Indagar la presentación fitofarmacéutica mayormente comercializada en farmacias botánicas de los departamentos de Managua, León, Chinandega y Estelí en el período agosto 2010 - agosto 2011 (Tesis para optar al título de Químicos Farmacéuticos). Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN - LEÓN. León – Nicaragua. Disponible en: <https://riul.unanleon.edu.ni/b...PDFindagarlapresentacionfitofarmacenticamayormente...google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://riul.unanleon.edu.ni>
- Butlletí, Groc. (1987). Hierbas medicinales. Divisió de Farmacologia Clínica. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, (13), 1-6. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/products/bg/es/bg13.87pdf&ved>
- Capote Domínguez, T., González Hernández, G., & Perdomo Ogando, J. (2019). El enfrentamiento al cambio climático en la especialidad forestal de la educación técnica profesional. *Revista Científica Del Amazonas*, 2(3), 5-16. Recuperado a partir de <https://revistadelamazonas.info/index.php/amazonas/article/view/13>
- Chil Núñez, I., Pérez Rondón, L., Hanlan Paumier, K., & Costa Acosta, J. (2022). Influencia de variables meteorológicas en la especie medicinal *Citrus x aurantium* L. *Revista Científica Del Amazonas*, 5(9), 14-25. <https://doi.org/10.34069/RA/2022.9.02>
- Coronado, B.P. & Vaca, P.F. (2012). Preferencias terapéuticas de los médicos para el tratamiento de la HTA leve a moderada en los servicios de salud pública y privada. (Requisito previo para optar por el título de: Médico). Universidad Técnica de Ambato. Ambato (Ecuador). Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/handlePreferenciasTerapeuticasdelosmedicosparaeltratamientodela...google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://repositorio.uta.edu.ec>
- Dorado, M. C. (2020). Etnofarmacología, riqueza terapéutica de México para el desarrollo social sostenible. *Ecociencia Internacional Journal*, 2(3), 54-66.
- Emmanuel (2021) Archivo: Aceite esencial de cilantro, cuatro milenios de historia. *Soin-et-nature*. Disponible en: <https://blog.soin-et-nature.com/es/aceite-esencial-de-cilantro-cuatro-milenios-de-historia/>. Acceso: 19 junio 2021
- Esparza, G. M. (2013). Uso de las plantas medicinales en la comunidad del Cantón Yacuambi durante el período Julio-diciembre 2011. (Disertación). Universidad Técnica Particular de Loja. Loja (Ecuador). Disponible en: <https://dspace.utpl.edu.ec/handleUsodeplantasmedicinalesenlacomunidaddelCantónYacuambi...google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://dspace.utpl.edu>
- Food-info (n/d) Archivo: Culantro o Cilantro cimarrón (*Eryngium foetidum* L.). Disponible en: <https://www.food-info.net/es/products/spices/longcor.htm>. Acceso: 30 junio 2021.



- Homer, S., Baccus-Taylor, G. & Akingdala, J. (2007). Antibacterial efficacy of *Eryngium foetidum* (Culantro) against select Food-borne pathogens. CAES: 27th West Indies Agricultural Economics Conference, Belize, (p. 179-192).
- Jaramillo, E. B., Duarte, E. & Martelo, I. (2011). Composición química volátil del aceite esencial de *Eryngium foetidum* L. colombiano y determinación de su actividad antioxidante. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* 16 (2), 140-150.
- Martínez, F. (2012). Cuidados de la familia. La Habana, Cuba. Editorial de la Mujer.
- MINSAP. (2014). Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos. La Habana, Cuba. Editorial: Ciencias Médicas.
- Miranda, M. M. & Cuellar, A. C. (2001). Farmacognosia y productos naturales. La Habana, Cuba. Editorial Félix Varela.
- OMS. (2002). Estrategias de la OMS sobre la Medicina Tradicional 2002-2005. WHO/EDM/TRM/2002.1, Ginebra, Suiza. Disponible en: <https://www.google.com/search?source=hp&ei=J-PrXruYBoalggvevskobQ&q=OMS.+282002/29.+Estrategias+de+la+OMS+sobre+la+Medicina+Tradicional>
- Pereyra-Elías, P. & Fuentes, D. D. (2012). Medicina Tradicional versus Medicina Científica ¿En verdad somos tan diferentes en lo esencial? *Acta Med Per* 29 (2), 62-63.
- Red Agrícola (n/d) Archivo: La raíz es el cerebro de la planta (Darwin) – Red Agrícola. Disponible en: <https://www.redagricola.com/cl/la-raiz-es-el-cerebro-de-la-planta/&ved>. Acceso: 2 julio 2021
- Requelme, J. G. (2019). Efecto del deshidratado molido de *Eryngium foetidum* en los parámetros bioquímicos de la sangre de pollos de engorde. (Trabajo titulación Trabajo experimental). Unidad Académica de Ciencias Agropecuarias. Machala. Disponible en: <https://repositorio.utmachala.edu.ec/...Efectodeldeshidratadomolidodeeryngiumfoetidum>
- Rivera, V. L. (2017). Estudio comparativo del aceite esencial de sacha culantro *Eryngium foetidum* L., de diferentes lugares de la región amazonas. (Tesis para obtener el título profesional de ingeniero agroindustrial). Universidad nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de amazonas. Chachapoyas – Perú. Disponible en: <https://repositorio.untrm.edu.pe/UN...Estudiocomparativodelaceiteesencialdesachaculantro...google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://repositorio.untrm.edu.pe>
- Rodríguez, L. J. (2014). Estructura química y actividad antioxidante invitro del aceite esencial de *Eryngium foetidum* L. “siuca culantro”. (TESIS para optar el Grado Académico de Magister en Ciencia de los Alimentos). Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima – Perú. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/ha...Estructuraquimicayactividadantioxidanteinvitrodelaceite...google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://cybertesis.unmsm.edu.pe>
- Rosero-Gómez, C. A., Zambrano, Ma. L., García, K. E. & Viracocha, L. A. (2020). Nomenclatura y usos del culantro de monte (*Eryngium foetidum* L.) en la comunidad San Antonio de Padua, cantón Quinsaloma, Provincia de Los Ríos – Ecuador. *Blacpma*, 19 (3), 334 – 343.
- Urdaneta, L. I., Padró, R. I., Tur, N. E. & Izaguirre, H. Y. (2020). Caracterización etnobotánica de la *Lawsonia Inermis* L. en el Distrito José Martí Norte, Santiago de Cuba. *Revista Científica Del Amazonas*, 3 (6), 6-17.
- VaCuba (n/d) Archivo: Educación en Cuba, VaCuba. Disponible en: <https://blog.vacuba.com/educacion>. Acceso: 2 julio 2021.

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.05>

Cómo citar:

Viera Muñiz, M., Lores Delgado, D., García Falcón, D., Tejada Dilou, Y., & Clapé Laffita, O. (2022). Intervención educativa en gestantes con vaginosis bacteriana en el área de salud Julián Grimau García. *Orange Journal*, 4(7), 56-69. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.05>

Nueva presentación de Sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida del Laboratorio farmacéutico Oriente

New presentation of reduced osmolarity oral rehydration salts from the Oriente Pharmaceutical Laboratory

Recibido: 11 de marzo de 2022 Aceptado: 19 de junio de 2021

Escrito por:

Yadira Guerra Cleger¹⁸<https://orcid.org/0000-0001-9671-6684>**Ana Rosa Cantillo Lores¹⁹**<https://orcid.org/0000-0003-2143-1363>**Marlen Vistel²⁰**<https://orcid.org/0000-0002-0467-354X>**Jorge Bosch Escobar²¹**<https://orcid.org/0000-0002-5686-9958>**Idelsy Chil Núñez²²**<https://orcid.org/0000-0003-4661-0472>

Resumen

La enfermedad diarreica aguda es muy común en países tropicales. Se ha demostrado que la combinación de suministro de líquidos y el uso de las sales de rehidratación oral (SRO) ha contribuido a la disminución de muertes en paciente con esa afección. Una nueva fórmula para las sales de rehidratación oral a base de sodio y glucosa fue presentada por la Organización Mundial de la Salud mostrando resultados que han superando a la fórmula anterior. La Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente elabora hace algunos años las SRO. En este trabajo se propone introducir la nueva formulación aprobada, para ello se realizó un estudio de innovación tecnológica con el objetivo de desarrollar una nueva presentación de sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida siguiendo lo establecido por las farmacopeas vigentes; se determinó la calidad de las materias primas utilizadas según lo establecido para polvos orales y se desarrollaron métodos de análisis para la liberación del producto. Como resultado se obtuvieron 3 lotes piloto con la nueva presentación resultante, se realizó la evaluación del desempeño de las técnicas de análisis propuestas, obteniéndose una formulación que muestra conformidad con los parámetros establecidos, lo que garantiza la aptitud del producto elaborado, permitiendo contar con un medicamento que cumple con lo propuesto por la OMS, que generará un gran impacto económico y social esencial para el país.

Palabras claves: dextrosa, deshidratación, diarrea, sodio, polvo oral.

¹⁸ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Optando por el título de Master en Servicios Farmacéuticos. Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente. Tecnólogo A de Procesos Industriales, Santiago de Cuba, Cuba.

¹⁹ Ingeniera Química. Master en Ingeniería Química. Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente. Tecnólogo A de Procesos Industriales, Santiago de Cuba, Cuba.

²⁰ Licenciada en Química. Máster en Medicina Natural Tradicional. Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente. Tecnólogo A de Procesos Industriales, Santiago de Cuba, Cuba.

²¹ Técnico en Química Industrial. Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente. Tecnólogo de Procesos Industriales, Santiago de Cuba, Cuba.

²² Doctora en Ciencias de la Salud. Profesora Titular. Departamento de Farmacia. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.



**Abstract**

Acute diarrheal disease is very common in tropical countries. It has been shown that the combination of fluid supply and the use of oral rehydration salts (ORS) has contributed to the reduction of deaths in patients with this condition. A new formula for oral rehydration salts based on sodium and glucose was presented by the World Health Organization showing results that have surpassed the previous formula. The Oriente Pharmaceutical Laboratory Company has been producing SRO for a few years. In this work, it is proposed to introduce the new approved formulation, for which a technological innovation study was carried out with the aim of developing a new presentation of reduced osmolarity oral rehydration salts following the provisions of current pharmacopoeias; the quality of the raw materials used was determined as established for oral powders and analysis methods for product release were developed. As a result, 3 pilot batches were obtained with the new resulting presentation, an evaluation of the performance of the proposed analysis techniques was carried out, obtaining a formulation that shows compliance with the established parameters, which guarantees the aptitude of the elaborated product, allowing to have a medicine that complies with what is proposed by the WHO, which will generate a great essential economic and social impact for the country.

Keywords: dextrose, dehydration, diarrhea, sodium, oral powder.

Introducción

Las Enfermedades Diarreicas Agudas (EDA) afectan algunos países desarrollados y a numerosos subdesarrollados, constituyendo una de las causas importantes de enfermedad y muerte en niños con edades por debajo de los 5 años representando un inconveniente fundamental para la salud humana (Galván, 2014). La diarrea está asociada a alteraciones en la frecuencia, cantidad y volumen de las deposiciones; resultado de la disfunción en el transporte de agua y electrolito (sodio) a nivel del intestino. Se produce cambios en su consistencia condicionando la deshidratación por pérdidas importantes de nutrientes y del equilibrio ácido-básico (Riveron, 2013).

Constituye una afección común en todo el mundo. En los países en vías de desarrollo, la diarrea se considera la primera causa de mortalidad, sobre todo al establecer el binomio infección-malnutrición, aparte el riesgo inmediato de la deshidratación. Se ha estimado que el número total de episodios diarreicos entre los niños en Asia y África, a lo largo de un año se aproximó a los 500 millones (González, 2016).

En Cuba las cifras de morbilidad por esta causa se asemejan a los reportados por los países del primer mundo, debido al trabajo realizado por su personal multidisciplinario de salud en el control de los factores de riesgo (Blanco y Reyes, 2015), (Povea y Hevia, 2019).

En 1978 la Organización Mundial de la Salud (OMS) inició el Programa Mundial de Control de las EDA, asentándose finalmente en 1980. Cuba se incorporó a este programa en 1983, iniciando la rehidratación oral y en 1984 la extendió a la atención primaria de salud, lográndose la reducción de la mortalidad infantil en 1987 (Kosek, Bern y Guerant, 2017).

Durante más de 25 años la OMS y la UNICEF han recomendado una fórmula sencilla de sales de rehidratación oral (SRO), basadas en glucosa para prevenir y/o tratar la deshidratación por diarrea, independientemente de su causa. Este producto contribuye al descenso de la mortalidad por EDA a escala mundial (World Health Organization. UNICEF, 2005).

Una nueva formulación de SRO fue presentada por la OMS a base de sodio y glucosa que se ha usado ampliamente para tratar la diarrea aguda en todas las edades. Según datos estadísticos, la disminución en la concentración de sodio y glucosa en la formulación ha demostrado un decrecimiento porcentual en la necesidad de uso de sueros parenterales; garantizando menos ingresos hospitalarios, una menor necesidad de manipular productos sanguíneos, menos infecciones secundarias y una atención de salud más barata (Castellano, Giglio, Pacchiotti, Gentile, 2022).



ORANGE JOURNAL

Con este proyecto se pretende introducir la nueva formulación de las (SRO) en el Laboratorio farmacéutico Oriente de la provincia de Santiago de Cuba, que será un producto que mostrará beneficios económicos para el país, resultando también una formulación más efectiva al contribuir a la reducción del tiempo del cuadro de diarreas y vómitos, siendo de suma importancia para el tratamiento de estas enfermedades comunes en los países tropicales.

Objetivo general: Desarrollar una nueva presentación de sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida.

Marco teórico

Las Sales de Rehidratación Oral de Osmolaridad reducida proporcionan los electrolitos necesarios para mantener el equilibrio ácido-base en el organismo que además de ser más estables, corrigen la acidosis metabólica y pueden reducir el número de deposiciones diarreicas especialmente en las diarreas graves; es probable que este efecto se deba a la acción directa del citrato de sodio por aumentar la absorción intestinal de sodio y agua. La glucosa facilita el transporte activo de electrolitos y su eficacia aumenta en la medida que la proporción de hidratos de carbono y sodio se aproxima a la relación 1:1 (Mejía, 2006).

La osmolaridad es una propiedad fisicoquímica presente en todas las soluciones que tienen que ver con la presión osmótica que ejercen las moléculas por litro de disolución. Tiene vital importancia en algunas soluciones como en los líquidos de perfusión y dentro de unos parámetros, en los líquidos administrados principalmente por vía oral. Actúa negativamente impidiendo la absorción de agua y electrolitos cuando es excesivamente alta, hecho que sólo se produce en bebidas claras utilizadas en ocasiones como rehidratantes y consideradas no convenientes, además, por carecer prácticamente de sodio, potasio y otros electrolitos (Blanco y Reyes, 2015).

Metodología

Características generales de la investigación

El estudio realizado es de carácter tecnológico (innovación tecnológica), experimental y prospectivo con el propósito de desarrollar una nueva formulación de Sales de Rehidratación Oral. Se realizó en el Laboratorio Farmacéutico Oriente perteneciente a la provincia de Santiago de Cuba, Cuba; los ensayos se llevaron a cabo entre los meses de marzo de 2018 y diciembre de 2020.

Información general

Las materias primas utilizadas fueron suministradas por la empresa FARMACUBA y su calidad fue comprobada siguiendo los ensayos establecidos en las Farmacopeas de países como Estados Unidos o Reino Unido.

Elaboración del producto a escala industrial (producción piloto).

Se realizó siguiendo el diagrama que se presenta a continuación:

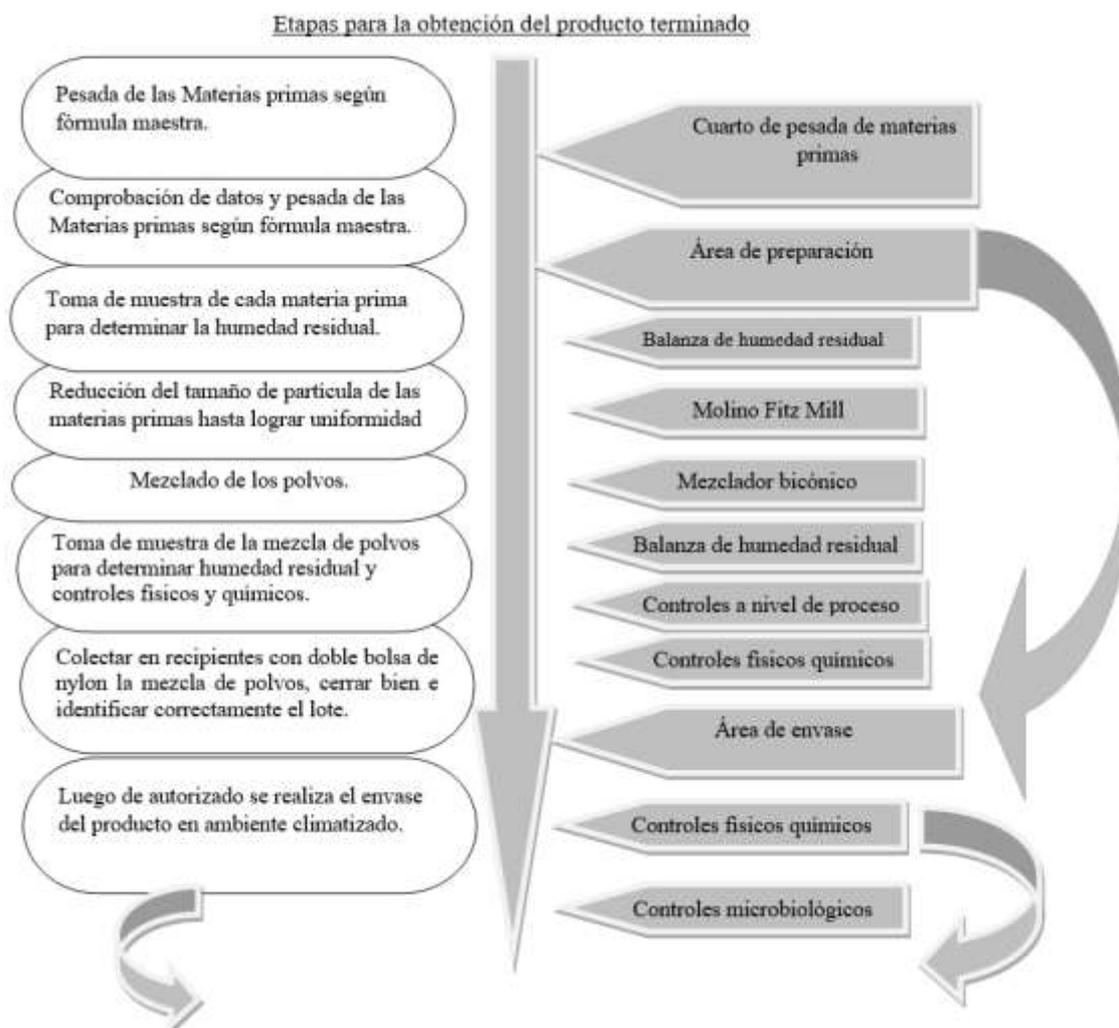


Figura 1. Descripción del proceso productivo para la elaboración de Sales de Rehidratación oral.

Controles tecnológicos que se realizan a nivel de proceso:

- Característica organoléptica de las materias primas y de la mezcla de polvos.

Criterio de aceptación: polvo cristalino, blanco, libre de impurezas mecánicas y pintas.

- Evaluación de la Humedad residual de las materias primas y mezcla de polvos.

Se tomaron 2 g de la muestra y se trituro con la ayuda de un mortero, luego se colocó en el platillo de la balanza y se procede a la determinación de la humedad residual tanto de las materias primas como de la mezcla de polvos.

Criterio de aceptación: no más de 1 %

- Densidades de vertido y asentamiento de la mezcla de polvo

Se pesaron alrededor de 50 g de la muestra con una exactitud de 0,1 % la cual se introdujo dentro de una probeta seca y graduada de 250 ml sin compactarla, luego se tapó nivelando el polvo cuidadosamente sin compactar.



ORANGE JOURNAL

Se calculó la densidad aparente por la siguiente fórmula:

$$\delta_v = M / V_0$$

Donde: M es peso de la muestra (g)
V₀ es volumen no asentado (mL)

A continuación, se colocó la probeta graduada dentro del dispositivo de fijación para ensayo y se golpeó mecánicamente el mismo elevándolo a una altura de (5-7) cm permitiéndolo caer por su propio peso 50 veces. Se observó el volumen del material compactado en la probeta y se dio 5 golpes más. Se repitió este proceso hasta obtener volumen constante el cual debe diferir en menos de 2 % del volumen inmediato anterior determinado.

Se calculó la densidad de asentamiento por la siguiente fórmula:

$$\delta_a = M / V_f$$

Donde: M es peso de la muestra (g)
V_f es volumen final o asentado (mL)

- Análisis granulométrico de la mezcla de polvos

Para ello se utilizó un juego tamices ordenados de forma decreciente y tarados.

Se pesó 50 g de la mezcla de polvos y se depositó en el tamiz superior (el de mayor abertura), se tapó y se colocó la serie de tamices en el equipo accionándolo durante 5 minutos. Concluido el tiempo de vibración se retiró el juego de tamices dándole un golpe a cada uno con una espátula antes de desmontarlo para que la partícula retenida en la parte inferior de cada uno caiga en el tamiz que queda debajo. Se pesa cada tamiz determinando el peso del material retenido.

Criterio de aceptación: el peso de cualquiera de los tamices no tiene desviaciones de más del 5 % o de 0.1 g del peso anterior conseguido en ese tamiz.

Envase

Se determinaron los siguientes parámetros tecnológicos según lo estipulado en la literatura y se describe el proceder en la USP 40.

- Características organolépticas de la mezcla de polvos
- Contenido (peso) neto de los sobres

Se tomaron al azar 20 sobres a la salida de la maquina envasadora y se pesaron individualmente determinando el contenido de cada uno restándolo con el peso del sobre sin producto.

Criterio de aceptación: peso neto de $20,5 \pm 3\%$ (19,885 -21.115) g

- Hermeticidad del sellaje

Seleccionaron 10 sobres sellados y sin producto e introducirlos en uno de los estantes del contenedor de depresión, cerrar la tapa y accionar el equipo. Cuando se alcanzó la depresión entre (0.6 – 0.8) bar en el interior del contenedor el cual se visualiza en el manómetro se cierran las válvulas y la depresión del contenedor hinchara los sobres.

Criterio de aceptación: sobres hinchados durante 30 segundos.

- Foleo y etiquetado adecuado

Se revisó el folio y etiquetado de cada material de envase y que este coincida con los datos establecidos para cada lote y producto a envasar y que la impresión sea legible, sin corrimientos, ni manchas. Debe



ORANGE JOURNAL

especificar el nombre y las cantidades en gramos de cada componente de la formulación, las instrucciones para la reconstitución del producto y las recomendaciones de almacenamiento del mismo.

Pruebas físico-químicas que se realizan a la mezcla de polvo oral:

- Características organolépticas
- Identificaciones

Preparación de la muestra

Se pesó 2.6 g de polvo de Sales de Rehidratación Oral Osmolaridad Reducida y se transfirió a un matraz de 25 ml, se diluyó en agua y se completó volumen; luego se mezcló.

Sodio

Se trasladó 1 mL del material e estudio a un tubo para ensayo en el que se humedeció el asa de platino y se calentó en la llama del mechero.

Criterio de aceptación: la muestra imparte un color amarillo intenso a una llama no luminosa.

Potasio y Cloruros

Se precedió según la metodología establecida por la USP 35.

Citratos

Se precedió según la metodología establecida por la USP 35.

Dextrosa

Se precedió según la metodología establecida por la USP 35 y BP 13.

- Pruebas específicas

Pérdida por secado: se precedió según la metodología detallada en la USP 37; teniendo en cuenta que según refiere la monografía oficial a 50⁰ C y el tiempo de secado empleado para el producto terminado (Sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida) es de 2 horas.

Criterio de aceptación: la pérdida por secado no es mayor que un 1,0%

Ensayos químicos realizados:

Los ensayos químicos para cuantificar la dextrosa, el sodio, potasio y cloruros se realizaron por las monografías descritas en la farmacopea de los Estados Unidos (USP 40, 2017). La cuantificación de Citrato se realizó siguiendo lo planteado en la Farmacopea Británica (BP, 2013).

Pruebas de desempeño

- Llenado mínimo: Se precedió según la metodología establecida por la USP 40.

Prueba microbiológica por el método de vertido en placas de Petri:

Se ejecutó por el método de placa vertida según la Técnica del Laboratorio Farmacéutico Oriente (INS 01.148T, 2021).



Resultados

En la tabla I se muestran los resultados alcanzados en la determinación de los parámetros de calidad de cada materia prima estudiada para comprobar su calidad.

Tabla I.

Resultados de los parámetros de calidad evaluados a las materias primas a incluir en la formulación de las sales de rehidratación Oral Osmolaridad Reducida.

Parámetros evaluados	Materias primas	Límite	Resultado	Responde según
Descripción	Dextrosa Anhidra	Cristales incoloros o polvos cristalino o granular blanco, inodoro y con sabor dulce.	Cumple	USP 37
	Cloruro de sodio	Cristales cúbicos o polvo blanco cristalino, inodoro y sabor salino	Cumple	USP 35
	Citrato de Sodio Dihidratado	Cristales incoloros o blancos, polvo cristalino.	Cumple	USP 38
	Cloruro de potasio	Cristales incoloros, alongados, prismáticos o cúbicos o polvo granulado blanco, inodoro y con sabor salado además de estable en el aire.	Cumple	USP 35
Solubilidad	Dextrosa Anhidra	Soluble en agua hirviendo, fácilmente soluble en agua, soluble en alcohol en ebullición y poco soluble en alcohol.	Cumple	USP 35
	Cloruro de sodio	Fácilmente soluble en agua, soluble en glicerina y poco soluble en alcohol.	Cumple	USP 35
	Citrato de Sodio Dihidratado	Muy soluble en agua hirviendo, fácilmente soluble en agua e insoluble en alcohol.	Cumple	USP 38
	Cloruro de potasio	Fácilmente soluble en agua e insoluble en alcohol.	Cumple	USP 35
Identificación	Dextrosa Anhidra	Se forma un copioso precipitado rojo de óxido cuproso.	Cumple	USP 37
	Cloruro de sodio	<u>A. Sodio:</u> precipitado denso. Los compuestos de sodio confieren un intenso color amarillo a una llama no luminosa. <u>B. Cloruro:</u> el precipitado se disuelve fácilmente, salvo algunas partículas grandes que se disolvieron más lentamente.	Cumple	USP 35 USP 40
	Citrato de Sodio Dihidratado	<u>A. Sodio:</u> se forma un precipitado denso. Los compuestos de sodio confieren un intenso color amarillo a una llama no luminosa. <u>B. Citrato:</u> se produce un color rojo claro. <u>C:</u> se obtiene un residuo alcalino que presentó efervescencia al tratarlo con ácido clorhídrico 3N.	Cumple	USP 38 USP 40
	Cloruro de potasio	<u>A. Potasio:</u> se forma un precipitado blanco cristalino soluble en hidróxido de amonio <u>B. Cloruro:</u> se forma un precipitado blanco insoluble en ácido nítrico.	Cumple	USP 35 USP 40
Pruebas específicas	Dextrosa Anhidra	<u>Color de la solución:</u> al comparar ambos tubos la solución muestra no tiene más color que la muestra control.	Cumple	USP 37
		<u>Almidón soluble y Sulfito:</u> al añadir 1 gota de yodo SR en la muestra se obtiene una coloración amarilla.		USP 35



		<u>Dextrina</u> : se disuelve por completo.			
		Determinación de agua: No más de 0,5% de su peso.	0,06 %	USP 35 USP 37	
		Rotación óptica y específica: +52,6 a +53,2	52,6 ⁰	USP 37, 40	
		Acidez: no más de 0,30 mL de la solución volumétrica de hidróxido de sodio es requerida para la neutralización.	0,27 ml	USP 37	
	Cloruro de sodio	Apariencia de la solución: solución transparente e incolora.	Cumple	USP 35	
		Acidez o alcalinidad: el consumo de Hidróxido de sodio 0.01 N no debe ser mayor de 0.5 mL en ambas soluciones.	0,2 ml	USP 35	
		Pérdida por secado: la muestra pierde no más de 0.5 % de su peso.	0,08%	USP 35 USP 40	
	Citrato de Sodio Dihidratado	Alcalinidad: la solución muestra es alcalina al papel tornasol, pero una gota de fenolftaleína SR no produce un color rosado después de la adición de 0,20 mL de ácido sulfúrico 0,10 N.	Cumple	USP 38	
		Determinación de agua: la forma hidratada pierde 10,0%–13,0% de su peso.	10 %	USP 38 USP 40	
	Cloruro de potasio	<u>Acidez o Alcalinidad</u> : se produce un color rosado.	Cumple	USP 35	
		Pérdida por secado: la muestra pierde no más de 1,0% de su peso.	0,1 %	USP 35 USP 40	
Impurezas	Dextrosa Anhidra	<u>Residuo de ignición o incineración</u> : Si la cantidad del residuo obtenido excede de 0.1%, humedecer nuevamente con ácido sulfúrico, calentar e incinerar como se indicó anteriormente, usando un período de incineración de 30 minutos, hasta que dos pesadas consecutivas del residuo no difieran en más de 0,5 mg o hasta que el porcentaje del residuo cumpla con el límite establecido en la monografía individual.	0,05 %	USP 37 USP 40	
		<u>Cloruros y Sulfatos (Cloruros)</u> : por comparación, en la muestra no aparece turbidez. La muestra no presentó más cloruro que el Control. <u>Cloruros y Sulfatos (Sulfatos)</u> : la turbidez de la solución muestra resulta ser menor que la del patrón. La muestra no presenta más sulfato que el Control. <u>Determinación de Arsénico</u> : la coloración roja producida por la preparación de la muestra no excede la producida por la preparación estándar. (No más de 1 µg/g) <u>Determinación de metales pesados</u> : el color de la solución de la preparación de la prueba no es más oscuro que el de la solución de la preparación estándar. No más de 5 ppm.	Cumple	USP 35 USP 37 USP 40	
		Cloruro de sodio	Nitritos: la lectura de absorbancia no debe ser mayor que 0.01.	0,01	USP 35
			Magnesio y metales alcalino-térreos: el volumen de edetato disódico 0.01 M consumido en la segunda valoración no excede de 2.5 mL (no más de 100 ppm, calculado como Calcio).	2,3 mL.	USP 35



		<p><u>Bario</u>: las soluciones son igual de transparentes después de permanecer en reposo durante 2 horas.</p> <p><u>Ferrocianuro</u>: no se desarrolla color azul en 10 minutos.</p> <p><u>Yoduro</u>: no se observa color azul.</p> <p><u>Límite de Bromuros</u>: la lectura de absorbancia de la solución muestra a 590 nm no es mayor que la de la solución estándar (No más de 100 ppm).</p> <p><u>Límite de Fosfatos</u>: la coloración de la solución muestra no es más intensa que la de la solución estándar (no más de 25 ppm).</p> <p><u>Hierro</u>: el color rosado en la solución muestra no es más intenso que el de la solución estándar (no más de 2 ppm).</p> <p><u>Sulfatos</u>: después de 5 minutos de reposo la turbidez producida en la solución muestra no es mayor que la producida en la solución estándar (200 ppm).</p> <p><u>Determinación de arsénico</u>: la coloración roja de la muestra es menor que la del patrón (no más de 1 ppm).</p> <p><u>Metales pesados</u>: el color de la solución muestra no es más oscuro que el patrón (no más de 5 ppm).</p>	Cumple	USP 35 USP 40
	Citrato de Sodio Dihidratado	Tartratos: no se forma un precipitado cristalino.	Cumple	USP 38
	Cloruro de potasio	<p><u>Sodio</u>: la solución muestra analizada en un alambre de platino no ofrece un color amarillo pronunciado a una llama no luminosa.</p> <p><u>Yoduro</u>: el color violeta de la capa clorofórmica no es más oscuro que el de la solución estándar preparada concomitantemente (no más de 0,005%).</p> <p><u>Bromuro</u>: el color marrón de la capa clorofórmica no es más oscuro que el de la solución estándar preparada concomitantemente (no más de 0.1 %).</p> <p><u>Calcio y Magnesio</u>: no se produce turbidez.</p> <p><u>Metales pesados</u>: cumplió con no más de 10 ppm.</p>	Cumple	USP 35 USP 40
Valoración	Cloruro de sodio	(99,0 – 100,5) %	99,8 %	USP 35
	Citrato de Sodio Dihidratado	(99,0 – 100,5) %	100,2 %	USP 38
	Cloruro de potasio	(99,0 – 100,5) %	99,2 %	USP 35
Conteo microbiano	Dextrosa Anhidra	<p>Bacterias: < de 10³ UFC/g</p> <p>Hongos: < de 10² UFC/g</p>	<p>CB < 10</p> <p>U.F.C x g</p> <p>CH < 10</p> <p>U.F.C x g</p>	<p>USP 37</p> <p>USP 40</p>
Prueba de endotoxinas bacteriana	Cloruro de sodio	< 0,05 UE/mL	0,01 UE/mL	USP 40

Resultados obtenidos en la determinación de los controles tecnológicos que se realizaron a nivel de proceso a la formulación de sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida.

Tabla 2.

Resultados de humedad residual de las materias primas

Lotes	Humedad residual ($\leq 1,0$ %). Materias primas			
	Dextrosa anhidra	Cloruro de sodio	Citrato de sodio 2.H ₂ O	Cloruro de potasio
8001 L	0.70	0.12	0.18	0.40
8002 L	0.79	0.10	0.16	0.47
8003 L	0.70	0.12	0.18	0.40
$\bar{x} \pm S$	0,73 \pm 0,05	0,11 \pm 0,012	0,14 \pm 0,06	0,46 \pm 0,09

Prueba de hipótesis, p-valor 0.05

Tabla 3.

Resultados de humedad residual de la mezcla de polvos.

Lotes	Humedad residual Mezcla de polvo ($\leq 1,0$ %)
8001 L	0.29
8002 L	0.25
8003 L	0.30
$\bar{x} \pm S$	0,28 \pm 0,03

Prueba de hipótesis, p-valor 0.05

Propiedades de flujo de la formulación: Densidades e Índices de Hausner

El índice de Hausner provee información acerca de la fluidez que presenta el producto. Según los resultados los lotes presentaron valores por debajo o igual a 1.18, (ver Tabla 4) por lo que se puede decir que la mezcla de polvos expresa un comportamiento de fluidez favorable durante el proceso de envase, (Vila Jato, 2001). Cuando se trata de un proceso de mezclado de polvos, la fluidez es una de las propiedades más importantes en todo el proceso de fabricación y almacenaje del producto final.

Tabla 4.

Resultados de las Densidades e Índices de Hausner de la formulación resultante.

Densidades Lotes	(δv) g/mL	(δa) g/mL	(IH) < 1,25
8001 L	0.740	0.843	1.14
8002 L	0.835	0.969	1.16
8003 L	0.784	0.932	1.18
$\bar{x} \pm S$			1,16 \pm 0,02

δv densidad de vertido; δa densidad de asentamiento; IH índice de Hausner

Prueba de hipótesis, p-valor 0.05

Análisis granulométrico de la mezcla de polvos



Tabla 5.
Resultados de la granulometría de los lotes.

Tamices (µm)	Retenido (g)	% Retenido	Retenido (g)	% Retenido	Retenido (g)	% Retenido
500	5.8	11.04	4.1	7.64	4.1	7.55
355	13.6	25.89	21.1	39.31	23.6	43.44
250	12.6	23.99	13.8	25.71	12.6	23.19
180	14.3	27.23	11.6	21.61	11.4	20.98
125	4.32	8.22	2.19	4.08	1.87	3.44
90	1.1	2.09	0.59	1.09	0.46	0.845
colector	0.8	1.54	0.3	0.56	0.3	0.55

Tabla 6.
Resultados de la determinación del tamaño medio de partícula

8001 L ^a	8002 L ^a	8003 L ^a
224,62 µ	268,10 µ	278, 10 µ
$\bar{x} \pm S$	256,94 ± 23,7057	

Prueba de hipótesis, p-valor 0.05

Evaluación del aspecto organoléptico a la mezcla de polvos

Los tres lotes responden a un polvo blanco cristalino sin presencia de pintas e impurezas mecánicas. Cumpliendo con lo especificado en la monografía (USP 40, 2017).

Evaluación del contenido de polvo en los sobres de Aluminio+Poliéster+polietileno.

El contenido de polvo en los sobres se mantuvo dentro de lo esperado con un comportamiento en los tres lotes que oscilan entre 20,2 y 20,79 valores cercanos al nominal, los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7.
Resultado del contenido (peso) neto de los sobres con la mezcla de polvos

Lotes	Contenido (peso) neto de los sobres 20,5g ± 3% (19.475 – 21.525) g					$\bar{x} \pm S$
	20 min	40min	60 min	80 min	100 min	
8001 L	20,31	20,79	20,72	20,21	20,42	20,49 ± 0,25
8002 L	20,78	20,79	20,2	20,22	20,77	20,55 ± 0,26
8003 L	20,5	20,49	20,65	20,59	20,75	20,59 ± 0,08

Prueba de hipótesis, p-valor 0.05

Resultados de los análisis físicos, químicos y microbiológicos realizados a la formulación de sales de rehidratación oral osmolaridad reducida.

A continuación, se reportan los valores obtenidos de los análisis de laboratorio de control físico químico y microbiológico.



Tabla 8.
Resultados de los análisis físicos, químicos y microbiológico.

INDICES CALIDAD		Resultados			Límite	$\bar{x} \pm S$
Lotes		8001 L	8002 L	8003 L		
Descripción		Responde	Responde	Responde	Polvo blanco cristalino, libre de pintas e impurezas mecánicas.	----
Identificación	Sodio	Responde	Responde	Responde	La muestra imparte un color amarillo intenso a una llama no luminosa.	----
	Potasio	Responde	Responde	Responde	Precipitado cristalino blanco	----
	Cloruro	Responde	Responde	Responde	El precipitado se disuelve fácilmente, salvo algunas partículas grandes que se disuelve más lentamente.	----
	Citratos	Responde	Responde	Responde	Se produce un color rojo claro.	----
	Dextrosa	Responde	Responde	Responde	Se forma un copioso precipitado rojo de óxido cuproso.	----
Valoración de Potasio		100.5 %	100.8 %	99.6 %	(90,0 – 110,0) %	100,30 ± 0,62
Valoración de Sodio total		102.9 %	103.9 %	102.9 %	(90,0 – 110,0) %	103,23 ± 0,58
Valoración de Dextrosa		98.0 %	98.9 %	100.4 %	(90,0 – 110,0) %	99,10 ± 1,21
Valoración de Citratos		99.7 %	98.1 %	104.3 %	(90,0 – 110,0) %	100,70 ± 3,22
Valoración de Cloruros		103.1 %	103.7 %	102.3 %	(90,0 – 110,0) %	103,03 ± 0,70
pH		8.22	7.83	8.06	7,0- 8,8	8,04 ± 0,19
Pérdida por secado		0.02 %	0.18 %	0.4 %	≤1,0 %	0,20 ± 0,19
Llenado mínimo		Responde	Responde	Responde	*	----
Control microbiológico		CB < 10 UFC x g CH < 10 UFC x g	CB < 10 UFC x g CH < 10 UFC x g	CB < 10 UFC x g CH < 10 UFC x g	CB: < de 10 ³ UFC/g CH: < de 10 ² UFC/g	----

* El contenido neto promedio de los 10 envases (sobres) no es menor que la cantidad neta declarada y el contenido neto individual de cualquier envase no es menor de 95% ni mayor de 105% de la cantidad declarada en la etiqueta.

Prueba de hipótesis, p-valor 0.05



Discusión

Como se puede observar los parámetros evaluados para las materias primas responden con los requisitos establecidos por las farmacopeas correspondientes. En las Farmacopeas consultadas, los métodos de análisis establecidos son métodos por valoraciones volumétricas, no obstante en la actualidad se están realizando investigaciones para demostrar la eficacia de otros métodos de análisis que pueden ser usados en la valoración de las sales, como el estudio reportado por Pérez-López y Esquivel-Arias en 2018, (Pérez y Esquivel, 2018) donde investigaron la cuantificación de sodio y potasio en sales de rehidratación por métodos de análisis por espectroscopia de absorción atómica. Como resultado se obtuvo que los parámetros de validación evaluados, cumplieron con los criterios de aceptación brindando resultados confiables y precisos. Podemos plantear que cada materia prima cumplió con las propiedades físicas, químicas y microbiológicas atribuidas, por lo se encontraban aptas para su uso farmacéutico.

Se pudo constatar que las características organolépticas de la mezcla de polvo resultante respondieron a un polvo cristalino, blanco, sin impurezas ni pintas, con humedad residual del producto menor del 1 % cumpliendo con lo exigido por la especificación de control de proceso para el producto.

El índice de Hausner evaluado para todos los lotes presentó valores por debajo o igual a 1.18, por lo que se puede decir que la mezcla de polvos expresa un comportamiento de fluidez favorable durante el proceso de envase, (Vila Jato.2001). Según los resultados se puede apreciar que la distribución del tamaño de partícula para los lotes se encuentra mayoritariamente concentrado en los tamices de (500 – 355) μm y (250-180) μm que se corresponden al corte de tamaño grueso y medio de partículas, siguiendo una distribución normal. Los ensayos reológicos que se realizaron a los lotes presentaron resultados satisfactorios, constituyendo valores claves en este estudio ya que da indicios de que el producto elaborado tendrá un buen comportamiento durante el envase, siendo esta una de las etapas más crítica del proceso.

Todos los parámetros evaluados a la formulación resultante se encuentran dentro de lo estipulado, lo que garantiza la calidad del producto elaborado. Estos resultados son muy importantes pues permiten contar con la seguridad para el uso del producto. Se han reportado numerosos casos de intoxicaciones por cantidades inadecuadas de sodio en las sales de rehidratación oral (Saunders, Balfe y Laski, 1976; Román, Azcarate, Cerero, Pocheville y Vitoria, 1987; Sánchez, González y Del Real, 1988; Pizarro, 1998; Conley, 1990; Finberg, 1993 y Prego y Forteza, 2001).

Conclusiones

1. Los ingredientes farmacéuticos activos de la formulación cumplen con los parámetros de calidad evaluados.
2. Se elaboró la formulación farmacéutica de las Sales de Rehidratación Oral de Osmolaridad reducida a escala industrial, obteniéndose esta con la calidad farmacéutica establecida en las monografías oficiales.

Referencias Bibliográficas

- Blanco, M.A., & Reyes, D.E. (2015). Análisis estadístico de la enfermedad diarreica aguda en pacientes atendidos en servicio de urgencias durante el 2012-2013. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 34(2), 104-111.
- BP (2013). *British pharmacopoeia 7 th edition*. BP-13. Her Majesty Stationary Office, Version electronica. Disponible desde: <https://www.pharmacopoeia.com/>
- Castellano, V.E., Giglio, N.D., Pacchiotti, A.C., & Gentile, Á. (2022). Manejo ambulatorio de la diarrea aguda infantil: encuesta a pediatras de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Peditr*, 120(1), 46-53.
- Conley, S.B. (1990). Hyponatremia. *Ped Clin North Am*, 7(2), 365-72.
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (2019). USP 37, NF- 32, 38(6), 2572- 2573. Disponible desde: <https://www.uspnf.com>



- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (2012). Formulario Nacional USP 35, NF-30, (1) (3), 278 - 280, 370, 462, 4853, 5164-5166. Disponible desde: <https://www.uspnf.com>
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (2015). Formulario Nacional USP 38, NF-33, 3, 5730. Disponible desde: <https://www.uspnf.com>
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (2017). Formulario Nacional USP 40, NF-35, (1) (3), 136-140, 150 - 152, 178-183, 268, 271, 312, 318-320, 340- 341, 659, 695-696, 6478 - 6481. Disponible desde: <https://www.uspnf.com>
- Finberg, L. (1993). Therapeutic management of Hypernatremic dehydration. In: Finberg L, Kravath RE, Hellerstein S. Water and electrolytes in pediatrics. Physiology, pathology, and treatment (2° ed). Philadelphia: WB Saunders, Chap 18:148-53.
- Galván García, E. (2014). Epidemiología de las enfermedades diarreicas agudas. *Cubana Med Gen Integr.*, 5(1), 48-68.
- González Corona, E.A. (2017). Diarrea aguda, prolongada y persistente en niños y su diferencia de la diarrea crónica. *MEDISAN*, 21(9). <http://medisan.sld.cu/index.php/san/rt/printerFriendly/1681/htm>
- Kosek, M., Bern, C., & Guerant, R.L. (2017). The magnitude of the global problem of Diarrhoeal Disease from student published. 1992-2000. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 5(1), 204993611774442. DOI: 10.1177/2049936117744429
- Laboratorio Farmacéutico Oriente. (2021). INS 01.148T. Técnica de fabricante. Análisis microbiológico de materia prima y producto terminado no estéril por el método de placa vertida. Revisión 06, 1-14.
- Macaulay, D., & Watson, M. (1967). Hypernatremia in infants as a cause of brain damage. *Arch Dis Child*, 42, 485-91.
- Mejía, H. (2006). Sales de Rehidratación oral: de Osmolaridad reducida y otras Sales de Rehidratación. *Rev Bol Ped*, 45(3), 201-5.
- Pérez López, E., & Esquivel Aria, R. (2018). Adecuación de metodologías para análisis de sodio y potasio por espectroscopia de absorción atómica, en sales de rehidratación oral. *Tecnología en Marcha*. Apr/Jun, 31(2). Disponible desde: <http://dx.doi.org/10.18845/tm.v31i2.3623>
- Pizarro Torres, D. (1998). Hipernatremia. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 56(5), 282-96.
- Povea Alfonso, E, & Hevia Bernal, D. (2019). La enfermedad diarreica aguda. *Revista Cubana Pediátrica*, 91(4).
- Prego, J., & Forteza, C. (2001). Intoxicación salina por sales de rehidratación de preparación casera. *Arch Pediatr Urug*, 72(1), 29-33.
- Riveron Corteguera, R.L. (2013). Diarrea aguda y persistente. En Valdés Martín S, Gómez Vasallo. *Temas de Pediatría*. La Habana. Cuba: Editorial Ciencias Médicas.
- Rodríguez Fonseca, R., Garcés Castillo, W., Vargas Batis, B., & González Amita, R. (2021). Aporte de la vegetación existente en agroecosistemas suburbanos de Santiago de Cuba a la alimentación. *Revista Científica Del Amazonas*, 4(7), 13-28. <https://doi.org/10.34069/RA/2021.7.02>
- Román, L., Azcarate, M.J., Cerero, J., Pocheville, I., & Vitoria, J.C. (1987). Intoxicación salina por mala utilización de la solución rehidratante oral (SRO). *An Esp Pediatr*, 26, 223-4.
- Sánchez Valverde Visus, F, González Echeverría, C, & Del Real Sánchez Puerta, C. (1988). Intoxicación salina por mala utilización de solución rehidratante oral. *An Esp Pediatr*, 28, 170-1.
- Saunders, N., Balfe, J.W., & Laski, B. (1976). Severe salt poisoning in an infant. *J Pediatr*, 88(2), 258-61.
- World Health Organization. UNICEF. (2005). Lineamientos para el Tratamiento de la Diarrea incluyendo las nuevas recomendaciones para el uso de Sales de Rehidratación Oral (SRO) y La Suplementación con zinc, para trabajadores de salud en postas médicas. Arlington USA. <https://iris.paho.org>
- Vila Jato, J.L. (2001). Tecnología farmacéutica. Volumen 1: Solidos pulverulentos. Editorial 1 síntesis, proyecto editorial síntesis farmacia, p 76-142.

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.06>

Cómo citar:

Viera Muñoz, M., Lores Delgado, D., García Falcón, D., Tejeda Dilou, Y., & Clapé Laffita, O. (2022). Intervención educativa en gestantes con vaginosis bacteriana en el área de salud Julián Grimau García. *Orange Journal*, 4(7), 70-78. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.06>

Intervención educativa en gestantes con vaginosis bacteriana en el área de salud Julián Grimau García

Educational intervention in pregnant women with bacterial vaginosis at the Julián Grimau Garcia polyclinic

Recibido: 3 de abril de 2022 Aceptado: 9 de junio de 2021

Escrito por:

Maylin Viera Muñoz²³<https://orcid.org/0000-0001-7605-779X>**Danneris Lores Delgado**²⁴<https://orcid.org/0000-0002-2294-5553>**Dorgerys García Falcón**²⁵<https://orcid.org/0000-0002-1693-089X>**Yoni Tejeda Dilou**²⁶<https://orcid.org/0000-0001-9381-5302>**Oneyda Clapé Laffita**²⁷<https://orcid.org/0000-0002-8069-705X>

Resumen

La vaginosis bacteriana es un trastorno del tracto reproductivo muy común a nivel mundial en mujeres en edad fértil y figura entre las cinco categorías principales de atención médica en consultas ginecológicas. Se realizó un estudio de intervención en 200 gestantes con vaginosis bacteriana desde la Consulta de Ginecología del Policlínico "Julian Grimau" en el municipio Santiago de Cuba, en el periodo de julio a diciembre de 2020. Se definieron criterios de inclusión, exclusión y salida; siendo caracterizadas las gestantes mediante variables biosociales, clínicas y farmacoterapéuticas. Se aplicó un cuestionario para determinar el nivel de conocimiento de la enfermedad y el tratamiento antes y después de la intervención. Predominaron las gestantes en el grupo de edad de 25-29 años (29 %), con nivel escolar preuniversitario (55 %), fumadoras (9 %), cuya edad de inicio de la primera relación sexual fue de 15-19 años (80 %) y que tuvieron de 4-6 parejas sexuales (56 %). Prevalcieron aquellas con antecedentes de alergia (41.5 %), seguidas de hipertensión arterial (HTA) con (23.7 %). En cuanto a las farmacoterapéuticas hubo predominio de aquellas que consumieron de 5-9 medicamentos (81 %) y en la utilización de los grupos farmacológicos se destacaron los antimicrobianos y las vitaminas (100 %). El nivel de conocimiento de la enfermedad antes de la intervención resultó bajo (61,5 %) y el del tratamiento fue medio mayoritariamente (41,5 %). Después de la intervención se constató un incremento en el nivel de conocimientos de las pacientes, perdurando en el tiempo.

Palabras claves: Embarazo, Vaginosis bacteriana, Tratamiento, Antimicrobianos, Intervención educativa.

²³ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Departamento de Farmacia. Policlínico "Julián Grimau García, Santiago de Cuba.

²⁴ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Profesora Asistente. Farmacia Hospitalaria Municipal de Área. Empresa Provincial de Farmacias y Óptica, Santiago de Cuba.

²⁵ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Farmacia Clínica. Profesora Auxiliar. Departamento de Farmacia. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba.

²⁶ Licenciado en Enfermería. Máster en Atención Integral de Salud. Profesor Asistente. Policlínico Docente "José Martí Pérez", Santiago de Cuba, Cuba.

²⁷ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Medicina Bioenergética y Natural en Atención Primaria de Salud. Profesora Auxiliar. Departamento de Farmacia. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba.





Abstract

Bacterial vaginosis is a very common reproductive tract disorder worldwide in women of childbearing age and is among the top five categories of medical care in gynecological consultations. An intervention study was carried out in 200 pregnant women with bacterial vaginosis from the Obstetrics and Gynecology Consultation of the "Julian Grimau" Polyclinic in the municipality of Santiago de Cuba, from July to December 2020. Inclusion, exclusion and exit criteria were defined; The pregnant women were characterized by biosocial, clinical and pharmacotherapeutic variables. A questionnaire was applied to determine the level of knowledge of the disease and the treatment before and after the intervention. Pregnant women predominated in the age group of 25-29 years (29%), with pre-university school level (55%), smokers (9%), whose age of onset of the first sexual relationship was 15-19 years (80 %) and who had 4-6 sexual partners (56%). Those with a history of allergy (41.5%) prevailed, followed by high blood pressure (HBP) with (23.7%). Regarding pharmacotherapeutics, there was predominance of those who consumed 5-9 medications (81%) and in the use of pharmacological groups, antimicrobials and vitamins stood out (100%). The level of knowledge of the disease before the intervention was low (61.5%) and that of the treatment was mostly medium (41.5%). After the intervention, an increase in the level of knowledge of the patients was verified, lasting over time.

Keywords: Pregnancy, Bacterial vaginosis, Treatment, Antimicrobials, Educative intervention.

Introducción

La vaginosis bacteriana (VB) es un trastorno del tracto reproductivo muy común en todo el mundo en mujeres en edad fértil. Representa un tercio de las infecciones vaginales y la de mayor consulta ginecológica. Es un síndrome polimicrobiano en el que se produce un cambio en el complejo equilibrio de la microflora de la vagina. Hay una disminución de los Lactobacilos y un incremento excesivo de bacterias facultativas y anaerobias, ya sea solas o en combinación (Kamga, Ngunde, Akoachere, 2019).

En las embarazadas la VB es relevante debido a que aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas como la ruptura prematura de membranas, el aborto espontáneo, el bajo peso al nacer, la corioamnionitis (infección del líquido amniótico), entre otras y favorece el desarrollo de infecciones ascendentes en el canal vaginal, el útero y los anexos, que incrementan el riesgo de parto pretérmino hasta en un 60 % y en consecuencia, las complicaciones y la mortalidad perinatal, elevando los costos de la atención en salud (Tamayo, Guevara, Álvarez, 2016; Kamga, Ngunde, Akoachere, 2019).

Adicionalmente, se ha demostrado que la VB incrementa el riesgo de adquirir otras infecciones de transmisión sexual (herpes, Clamidirosis, tricomoniasis, infección por virus del papiloma humano y gonorrea), incluida la infección por VIH, para la cual casi se duplica el riesgo (López et al., 2016).

Como problema de salud pública, esta patología es de gran trascendencia a nivel mundial, dado que ocurre en aproximadamente 35% de las mujeres sexualmente activas y en 15 – 20% de las mujeres gestantes. La prevalencia varía de manera considerable según la población evaluada entre un 34,7% y 62% (Merchán et al., 2020). En el mundo, el África Subsahariana registra las prevalencias más altas de VB. En Norteamérica, una de cada tres mujeres tiene VB. En Latinoamérica, Chile reporta hasta un 32 %, en tanto que en adolescentes del Brasil se reportan prevalencias de más de 30% (López et al., 2016).

En Cuba las infecciones vaginales representan un problema de salud frecuente, ya que el 95% de las pacientes se consultan por flujo vaginal en los servicios de atención primaria de salud. Existen reportes que señalan que las infecciones cervicovaginales se presentan con una incidencia de 7-20 % por año (Quintero et al., 2016; Navarro et al., 2020).

En el municipio Santiago de Cuba se reporta una alta incidencia de infecciones vaginales entre las gestantes (Zuaznabar et al., 2019; Charón et al., 2020). Partiendo de las secuelas que esta puede ocasionar en el transcurso de la gestación, de las importantes repercusiones económicas y sociales que tiene, así como de la elevada frecuencia de consultas médicas que ocasiona en la atención primaria de salud, es importante un



ORANGE JOURNAL

abordaje del problema desde la atención primaria de salud a partir de la premisa de la prevención, que beneficie a este grupo tan vulnerable, que son las gestantes (Navarro et al., 2020).

La educación sanitaria es un complemento indispensable en el ámbito de la atención farmacéutica. Son varios los estudios que relacionan el mayor conocimiento de los pacientes sobre sus enfermedades con un mejor cumplimiento terapéutico y una significativa mejoría del estado de salud evaluada a través de diferentes parámetros biológicos. En el caso de las infecciones vulvo-vaginales, el papel del farmacéutico como profesional sanitario de primer contacto, es especialmente relevante (Ziniewicz et al., 2019).

Por lo antes expuesto, en la investigación desarrollada se propuso como objetivo desarrollar una intervención educativa en gestantes con vaginosis bacteriana en el Policlínico Julián Grimau García, del municipio Santiago de Cuba.

Marco teorico

Vaginosis bacteriana: Es un síndrome polimicrobiano en el que se produce un cambio en el complejo equilibrio de la microflora de la vagina. Hay una disminución de los Lactobacilos y un incremento excesivo de bacterias facultativas y anaerobias, ya sea solas o en combinación. Es un trastorno del tracto reproductivo muy común en todo el mundo en mujeres en edad fértil. Representa un tercio de las infecciones vaginales y figura entre las cinco categorías principales de atención médica en las consultas ginecológicas (Kamga et al., 2019).

Educación para la salud: Es un proceso de generación de aprendizajes, no solo para el autocuidado individual, sino para el ejercicio de la ciudadanía, la movilización y la construcción colectiva de la salud. Constituye una estrategia de la salud pública y la promoción de la salud que utiliza diversos métodos educativos, políticos y de acción social, basados en la teoría, la investigación y la práctica, para trabajar con individuos, grupos, poblaciones, comunidades e instituciones con el fin de fomentar la toma de decisiones favorables a la salud, el análisis crítico de la información, el entendimiento de los determinantes de la salud y el compromiso con la acción social y colectiva (WHO, 2013; OMS, 2017).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de intervención en gestantes con vaginosis bacteriana desde la Consulta de Ginecobstetricia del Policlínico “Julian Grimau García” en el municipio Santiago de Cuba, en el periodo de julio a diciembre de 2020. Los criterios de inclusión definidos fueron: estar aptas física y mentalmente independientemente de la edad, dar su consentimiento para participar en la intervención, ser identificadas con necesidades educativas desde el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) insertado en la consulta referida y aquellas que no están incluidas en el servicio de SFT pero que reciben atención en la consulta de Ginecobstetricia. El criterio de exclusión fue: aquellas menores que no estuvieron acompañadas y autorizadas por uno de sus padres o tutor legal. Los criterios de salida fueron: aquellas que por su propia voluntad no desearon continuar, las que se trasladaron a otra área de salud, a otra provincia del país y las ausentes a una o más actividades educativas.

El universo estuvo constituido por 200 pacientes y coincidió con la muestra. Se caracterizó a través de variables biosociales (edad, nivel de escolaridad, hábitos no saludables, edad de la primera relación sexual, cantidad de parejas sexuales), clínicas (enfermedades asociadas) y farmacoterapéuticas (cantidad de medicamentos que consume y grupos farmacológicos).

La intervención se llevó a cabo siguiendo tres etapas ajustadas a este tipo de pacientes y a las condiciones de la investigación: 1. Etapa diagnóstica: en esta se aplicó un cuestionario para evaluar el nivel de conocimientos sobre la enfermedad y el tratamiento, clasificándose las pacientes en: Nivel alto, medio y bajo. 2. Etapa de intervención: se aplicaron diferentes métodos de intervención en correspondencia con las necesidades educativas identificadas y 3. Etapa de evaluación de los resultados: se aplicó nuevamente el cuestionario inicial. Esta última se realizó pasados seis meses de realizada la intervención educativa.

Para obtener la información necesaria se entrevistó a las pacientes en consulta, se revisaron sus historias clínicas ambulatorias y se aplicó un cuestionario sobre el conocimiento de la enfermedad y el tratamiento diseñado por Reyes et al., 2013, adaptado a este grupo poblacional. Se realizó un análisis estadístico descriptivo utilizando como medidas de resumen el cálculo y la comparación de porcentajes. Se usó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics Versión 21.0.

Resultados y discusión

En la investigación la muestra se caracterizó por el predominio de gestantes en el grupo de edad de 25-29 años (29 %), aunque se debe resaltar que las adolescentes (las < 15 años y aquellas con edades entre 15-19 años) tuvieron cifras de gran valor social en nuestro estudio (4 % y 17 %, respectivamente). Además, hubo un predominio de las gestantes con nivel escolar preuniversitario (55 %), fumadoras (9 %) y en menor medida que consumen alcohol (4 %), cuya edad de inicio de la primera relación sexual fue de 15-19 años (80 %) y que tuvieron de 4-6 parejas sexuales (56 %). Con respecto a las variables clínicas, prevalecieron aquellas con antecedentes de alergia (42 %), seguidas de hipertensión arterial (HTA) con (23 %). En cuanto a las farmacoterapéuticas hubo predominio de aquellas que consumieron de 5-9 medicamentos (81 %) y en los grupos farmacológicos utilizados se destacaron los antimicrobianos y las vitaminas según se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1.

Caracterización de la muestra según variables biosociales, clínicas y Farmacoterapéuticas.

Variables		No	%	
Biosociales	Edad	< 15	8	4
		15-19	34	17
		20-24	48	24
		25-29	58	29
		30-34	34	17
		35 y más	22	11
	Nivel de escolaridad	Primaria	0	0
		Secundaria	10	5
		Preuniversitaria	110	55
		Técnico medio	4	2
	Hábitos no saludables	Universitaria	76	38
		Cigarro	18	9
	Edad (años) de la primera relación sexual	Alcohol	8	4
		Antes de los 15	36	18
		15-19	160	80
20-25		4	2	
> 25		0	0	
Cantidad de parejas sexuales		1-3	58	29
	4-6	112	56	
	≥7	30	15	
Clínicas	Enfermedades asociadas	HTA	46	23
		Diabetes mellitus	8	4
		Asma bronquial	32	16
		Alergia	84	42
		Cervicitis	20	10
Farmacoterapéuticas	Cantidad de medicamentos	Otras	10	5
		1-4	37	18,5
		5-9	162	81
	Grupos farmacológicos	>9	1	0,5
		Antimicrobianos	200	100
		Vitaminas	200	100
		Antihistamínicos	15	7,5
		Antihipertensivos	9	4,5
Antiagregante Plaquetarios	23	11,5		
Otros	9	4,5		

Fuente: Entrevista Inicial e Historias Clínicas



La prevalencia de infecciones vaginales en mujeres entre los 20-35 años se relacionan con el hecho de una mayor vulnerabilidad a las infecciones por tener mayor actividad sexual en esta etapa, por la ectopiacervical fisiológica y por la presencia de conductas sexuales riesgosas. Por otra parte, el incremento en las adolescentes puede estar condicionado por la poca preparación psicológica que poseen, el riesgo que representa en esta etapa de la vida la falta del sentido de responsabilidad, además, se incrementan las relaciones sexuales, y por lo tanto también se incrementa la ocurrencia de esta enfermedad (García et al., 2017). Los hallazgos de la presente investigación coincidieron con lo publicado recientemente en un estudio realizado en Guanabacoa, La Habana (Navarro, Cobas, Mezquia y Goodridge, 2020).

Algunos estudios reportan una mayor prevalencia de infecciones vaginales en mujeres con bajo nivel de escolaridad (Wang, Huang, Wu, Qi y Lin, 2017; Rosada y Alvarez, 2019). En cambio, los resultados de la presente investigación difieren al respecto, lo cual responde a los beneficios y gratitudes del sistema de educación cubano que posibilita que un alto porcentaje de la población alcance el nivel preuniversitario y universitario; coincidiendo con lo reportado en un estudio en Manzanillo, Cuba (García et al., 2017).

Con respecto a los hábitos no saludables, el predominio de gestantes fumadoras se corresponde con lo que planteado sobre el hábito de fumar en el embarazo (Tamayo et al., 2016), siendo encontrado benzo(a) pireno diol epóxido en la secreción vaginal, lo cual incrementa significativamente la inducción del fago de los lactobacilos, disminuyendo la producción de ácido láctico y peróxido de hidrógeno, facilitando así la instauración de microorganismos anaeróbicos. Un aspecto importante a resaltar es que el hábito de fumar aumenta el riesgo de aborto, malformaciones fetales, retraso del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, síndrome de muerte súbita del lactante, desprendimiento prematuro de placenta, pérdida de bienestar fetal y daño cerebral entre otros (Gil, 2017; Leyva et al., 2022). Los bebés de madres fumadoras tienen mayor riesgo de contraer infecciones, malformaciones congénitas entre ellas labio leporino, paladar hendido y malformaciones cardíacas, síndrome de abstinencia a la nicotina al nacer, los niños pueden nacer muy irritables y ocurrir muerte súbita del lactante (Davies, 2018).

El mayor porcentaje de gestantes cuya edad de inicio de la primera relación sexual fue de 15-19 años y que tuvieron de 4-6 parejas sexuales, coincide con lo reportado en otra investigación (Valencia-Arredondo y Yepes-López, 2018) donde se plantea que estos factores predisponen a un mayor riesgo de infecciones vaginales. En este sentido también se plantea que otro factor de riesgo para presentar vaginosis bacteriana en el embarazo lo constituye la promiscuidad de sus parejas sexuales (Mulinganya et al., 2021).

En cuanto a las variables clínicas, las enfermedades asociadas que predominaron en las gestantes se corresponden con los hallazgos de un estudio realizado en Holguín, Cuba, que también la hipertensión arterial y el asma bronquial aquejan mayormente a las gestantes de esta provincia cubana (Leyva et al., 2022). Resultados similares se obtuvieron en otro estudio cubano, en Matanzas (García et al., 2018). En este sentido la hipertensión arterial constituye un factor de riesgo en el embarazo porque predispone a retardo del crecimiento, parto pretérmino y bajo peso al nacer, así como a numerosas complicaciones (eclampsia, desprendimiento normoplacentario, edema agudo del pulmón, insuficiencia renal y coagulopatía intravascular diseminada) (Fauvel, 2016; Leyva et al., 2022).

Se refiere además que entre el 4% y el (8%) de las mujeres que esperan un niño padecen de asma bronquial, siendo esta enfermedad uno de los problemas médicos más importantes que afectan la salud de las gestantes. Incluso se considera que es la enfermedad crónica más común en el embarazo, lo cual ha explicado Eva Martínez Moragón, coordinadora del Área de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (Martínez, 2015).

En cuanto a las variables farmacoterapéuticas la prevalencia de gestantes que consumieron más de cinco medicamentos está dada por el uso de las combinaciones de antimicrobianos establecidos en los protocolos de tratamiento del Programa Materno Infantil (PAMI) para las gestantes en Cuba. El cumplimiento de las pautas de tratamiento actualizadas ha permitido disminuir la alta incidencia de vaginosis bacteriana en el embarazo siendo los antimicrobianos la primera elección.

Otro grupo importante en el tratamiento de las gestantes son las vitaminas, que garantizan un buen desarrollo del embarazo. En este sentido, de acuerdo a la OMS, una adecuada atención prenatal, que incluye estrategias de alimentación y suplementación de micronutrientes, podría no solo mejorar la salud y vida del binomio madre-hijo, sino de las siguientes generaciones (Perichart-Perera, Rodríguez-Cano y Gutiérrez-Castrellón, 2020).

Con respecto al nivel de conocimiento de la enfermedad (Tabla 2), antes de la intervención educativa predominó el nivel bajo (61.50 %). Se constató bajo conocimiento sobre las consecuencias de la infección vaginal para el embarazo y su futuro bebé. Lo anterior coincide con un estudio sobre el tema en Perú donde también hubo un predominio del bajo nivel de conocimiento en las gestantes (58,33%) (Rojas et al., 2016). Esto evidencia que las embarazadas con pocos conocimientos sobre salud sexual y reproductiva poseen un desconocimiento de esta temática y esto repercute de forma negativa en su responsabilidad sobre el embarazo y sus factores de riesgo. En este sentido existen resultados similares (Llanes et al., 2011; Aguilar y Sánchez, 2016; Llumbet Tamayo, Santos y Cedeño, 2017) sobre la temática, que evidencian antes un bajo nivel de conocimiento y luego de la intervención se elevaron positivamente estos valores.

Tabla 2.

Nivel de conocimiento de la enfermedad respecto a la intervención educativa.

Nivel de conocimiento de la enfermedad	Antes		Después	
	No	%	No	%
Alto	46	23.00	132	66.00
Medio	31	15.50	68	34.00
Bajo	123	61.50	-	-
Total	200	100.00	200	100.00

Fuente: Entrevista Inicial e Historias Clínicas

Antes de realizada la intervención educativa se evidenció un conocimiento de nivel medio (41.50%) sobre el tratamiento (Tabla 3) pues tenían dominio de los conceptos básicos sobre medicamentos, pero no dominaban cuales podían consumir durante su gestación sin causar daño a su embarazo. Después de la intervención se logró una mayor responsabilidad e información sobre los medicamentos que podían consumir las gestantes, obteniéndose un alto nivel de conocimiento sobre el tratamiento (76,0 %). Esto coincide con la alerta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) referente a que el conocimiento de las gestantes sobre el uso de medicamentos durante el embarazo es una preocupación mundial, indicando los registros de la OMS que aproximadamente el 85 % de las gestantes toman uno o más fármacos durante el embarazo, debiendo tenerse presente que los cambios fisiológicos en el embarazo modifican considerablemente la farmacocinética de la medicación, riesgo potencial de teratogénesis por un alto consumo de fármacos. Sobre este tema, además un estudio en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima muestra que el 10,5% de las gestantes se automedicó durante la gestación y el 64,6% opinó que la automedicación puede producir malformaciones congénitas a sus bebés (Sandoval y Sandoval, 2018).

Tabla 3.

Nivel del conocimiento del tratamiento respecto a la intervención educativa.

Nivel de conocimiento del tratamiento	Antes		Después	
	No	%	No	%
Alto	44	22,0	152	76,0
Medio	83	41.5	48	24.0
Bajo	73	36.5	-	-
Total	200	100.00	200	100

Fuente: Entrevista Inicial e Historias Clínicas



ORANGE JOURNAL

La intervención educativa realizada a las gestantes con vaginosis bacteriana, una vez identificadas sus necesidades educativas se llevó a cabo a través del empleo de métodos directos e indirectos. La combinación de ambos métodos se basó en lo referido en la literatura, que en conjunto prácticamente cualquier combinación de intervenciones obtiene resultados favorables y mejores que las intervenciones aisladas (García-Falcón, et al., 2018).

Se utilizaron diversas técnicas participativas en el seguimiento de la atención prenatal, de forma organizada con un plan temático que involucró los elementos esenciales como se demuestra a continuación:

Taller 1: Conocimiento sobre la salud sexual y reproductiva en edades tempranas. Se evaluaron de forma dinámica los conocimientos y actitudes responsables en las gestantes ante la infección vaginal bacteriana sobre sexualidad y sus riesgos. Se procedió al empleo de la técnica "Lluvia de ideas"; en las que se debatieron las mismas arribando a conclusiones.

Taller 2: Educación y prevención sobre enfermedades de transmisión sexual incluyendo la presencia de la infección vaginal bacteriana en las gestantes. Uso de las barreras (Condón) como métodos de prevención de las Infecciones vaginal bacterianas y la ITS, así como su resistencia y los tabúes poblacional sobre el mismo.

Taller 3: Promover habilidades y conocimientos sobre los signos, síntomas, complicaciones y riesgos en las gestantes con vaginosis bacteriana. Se realizó la técnica participativa la bola de hilo para identificar los síntomas más frecuentes a través del conocimiento de las gestantes sobre la vaginosis bacteriana en las gestantes.

Taller 4: Uso racional de los medicamentos, cumplimiento de las pautas de tratamiento, reacciones adversas y contraindicación en el embarazo (12 horas, 3 encuentros semanales con actividades prácticas y recreativas). Se utilizó la dinámica grupal con preguntas hábiles y motivadoras para lograr que el grupo respondieran sus criterios y reconocieran las diferentes medidas encaminadas a modificar los factores de riesgo durante el embarazo y en el puerperio. Finalmente se realizó una síntesis del tema, enfatizando en los consejos útiles para eliminar posibles complicaciones relacionadas con las infecciones de transmisión sexual.

Al evaluar la intervención pasados seis meses de haber aplicado el cuestionario, se constató un incremento en el nivel de conocimientos relacionados con la enfermedad y el tratamiento y se demostró que la mejora de conocimientos perdura en el tiempo. Este hallazgo coincidió con lo reportado en un estudio similar en farmacia comunitaria (Ziniewicz, et al., 2019).

Conclusiones

La intervención educativa realizada a gestantes con vaginosis bacteriana en el Policlínico Julián Grimau García, del municipio Santiago de Cuba; incrementó los conocimientos sobre la enfermedad y el abordaje terapéutico de ésta contribuyendo a mitigar el impacto en la salud materna fetal y con ello en la salud pública e individual.

Referencias bibliográficas

- Aguilar, M.A., & Sánchez, M. (2016). Intervención educativa sobre infección vaginal y factores de riesgo en gestantes, CMF # 72, Barranca, 2015-2016. *Multimed*, 20(6), 78-90.
- Charón-Díaz, K., & Sánchez, W. (2020). Caracterización de las gestantes con síndrome de flujo vaginal del grupo básico de trabajo 2 del área del 30 de noviembre durante el año 2019. *Morfovvirtual' 2020*. Recuperado de <http://www.morfovvirtual2020.sld.cu/index.php/morfovvirtual/morfovvirtual2020/paper/view/692>
- Davies, C.J. (2018). Principales factores de riesgo materno fetales asociados a las malformaciones congénitas en recién nacidos vivos atendidos en el Hospital Alemán Nicaragüense. Managua octubre 2015-septiembre 2016. (Tesis para optar al Título de Médico y Cirujano) Universidad



- Nacional Autónoma de Nicaragua. Repositorio Centroamericano SIIDCA-CSUCA. Recuperado de <https://core.ac.uk/reader/196543390>
- Fauvel, J.P. (2016). Hypertension during pregnancy: Epidemiology, definition [Hypertensions et grossesse: aspects épidémiologiques, definition]. *Presse Med.* Jul-Aug, 45(7-8 Pt 1), 618-21. <https://doi:10.1016/j.lpm.2016.05.015>
- García, I.G., Conforme, G.M.G., Mesa, A.J.H., Cancino, I.I.T., García, I.G., & Mendoza, L.E.F. (2018). Factores de riesgo del bajo peso al nacer. Policlínico Universitario José Jacinto Milanés. 2013-2014. *Revista Médica Electrónica*, 40(1), 89-98.
- García-Falcón, D., Lores-Delgado, D., Dupotey-Varela, N.M., & Espino-Leyva, D.L. (2018). Atención Farmacéutica en adultos mayores hipertensos. Una experiencia en la atención primaria de salud en Cuba. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 59(2), 91-98.
- García-Piña, D.L., & Proenza-Fernández, L. (2017). Infección vaginal en gestantes y su influencia en la morbilidad y mortalidad perinatal. *Multimed*, 21 (2), 52-65.
- Gil-Alonso, A. (2017). Prevención de patologías en la gestación y anomalías congénitas por consumo de alcohol y tabaco a través de educación sanitaria. (Tesis de Titulación de Grado en Enfermería). Universidad de Valladolid. Recuperado de <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/24603>
- Gómez López, I., & Pérez Sánchez, Y. (2021). Una propuesta de reflexión sobre la enseñanza de la gramática inglesa. *Revista Científica Del Amazonas*, 4(7), 40-52. <https://doi.org/10.34069/RA/2021.7.04>
- Kanga, Y.M., Ngunde, J.P., & Akoachere, J.F. (2019). Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors in pregnant women receiving antenatal care at the Kumba Health District (KHD), Cameroon. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19, 166.
- Leyva, A.P., Abascal, J.V., González, L.C., Sicilia, Y.L., & Mariño, A.P. (2022). Factores de riesgo del bajo peso al nacer. Policlínico Docente de Velasco, Holguín, Cuba. *Correo Científico Médico*, 26(1).
- Llanes Delgado, L., Romay Buchanan, M., González Cubela, A.L., & Jiménez Lorenzo, F. (2011). Intervención educativa sobre síndrome de flujo vaginal en un grupo de mujeres en edad fértil. *Medicentro*, 15(1), 46-52.
- Llumbet Tamayo, R., Santos, M., & Cedeño, B. (2017). Intervención educativa para modificar conocimiento sobre infección vaginal en mujeres en edad fértil [en línea]. XVII Congreso de la sociedad cubana de Enfermería ;2017. Recuperado de <http://www.enfermeria2017.sld.cu/index.php/enfermeria/2017/paper/view/paper/371>
- López-Torres L., Chiappe, M., Cárcamo, C., Garnett, G., Holmes, K., & García, P. (2016). Prevalencia de vaginosis bacteriana y factores asociados en veinte ciudades del Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 33(3), 448-54.
- Martínez Moregón, E. (2015). El asma en el embarazo es uno de los problemas médicos más importantes. *Vida Sana. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)* Recuperado de <http://www.separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/issue/download/5/15>
- Merchán, K.M., León, A.E., Valero, N.J., Quiroz, V.M., & Álaba, M.J. (2020). Vaginosis bacteriana en mujeres ecuatorianas en edad reproductiva: epidemiología y efectividad de los criterios diagnósticos. *Dominio de las Ciencias*, 6(1), 236-265.
- Miní, E., Varas, R., Vicuña, Y., Lévano, M., Rojas, L., Medina J., & Gutiérrez, E.L. (2012). Automedicación en gestantes que acuden al Instituto Nacional Materno Perinatal, Perú 2011. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 29(2), 212-17.
- Mulinganya, G., De Vulder, A., Bisimwa, G., Boelens, J., Claeys, G., De Keyser, K., ... & Cools, P. (2021). Prevalence, risk factors and adverse pregnancy outcomes of second trimester bacterial vaginosis among pregnant women in Bukavu, Democratic Republic of the Congo. *PLoS One*, 16(10), e0257939. <https://doi:10.1371/journal.pone.0257939>.
- Navarro-García, Y.E., Cobas-Planchez, L., Mezquia-de-Pedro, N., & Goodridge-Salomón, M. (2020). Gestantes con infección vaginal pertenecientes a un área de salud del municipio Guanabacoa, La Habana. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 45(1).
- OMS (2017). Documento conceptual: educación para la salud con enfoque integral. OMS-Oficina Regional para las Américas. Recuperado de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/promocion-salud-intersectorialidad-concurso-2017-educacion.pdf>



- Perichart-Perera, O., Rodríguez-Cano, A.M., & Gutiérrez-Castrellón, P. (2020). Importancia de la suplementación en el embarazo: papel de la suplementación con hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y multivitamínicos. *Gac Med Mex*, 156, 1-26.
- Quintero-Paredes P.P. (2016). Caracterización de los factores de riesgo del embarazo en la adolescencia en el Policlínico Universitario "Pedro Borrás Astorga". *Rev Cubana Obstet Ginecol*, 42(3), 262-273
- Reyes, I., Cruzata, Y., Vidal, M.F, Bermúdez, I.B., Nambatya, W., Perrand, M.V., & Dutok, C. (2013). Evaluación de un Procedimiento Normalizado de Trabajo para brindar seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hospitalizados. *Rev Mex Cienc Farm*, 44(1), 66-78.
- Rojas-Coronado, S.C. (2016). Nivel de conocimientos sobre infecciones de transmisión sexual en madres adolescentes del centro de salud CHILCA. 2013. (Tesis para optar por el Título Profesional de Obstetra). Universidad Peruana del Centro Recuperado de <http://repositorio.upecen.edu.pe/handle/UPECEN/20>
- Rosada Navarro, Y., & Alvarez Ramírez, R.A. (2019). Comportamiento de la infección vaginal en gestantes, Consejo Popular William Soler, 2017-2018. *Multimed*, 23(5), 908-922.
- Sandoval Paredes, J., & Sandoval Paz, C. (2018). Uso de fármacos durante el embarazo. *Horiz Med (Lima)*, 18(2), 71-79.
- Sarmiento Orna, D., & Vinuesa Martínez, J. (2020). Percepción estudiantil de la calidad del servicio universitario: caso de una Universidad Ecuatoriana. *Revista Científica Del Amazonas*, 3(5), 54-66. <https://doi.org/10.34069/RC/2020.5.05>
- Tamayo Acevedo, L.S., Guevara Romero, E.C., & Álvarez Osorio, L.P. (2016). Vaginosis bacteriana, comportamiento sexual, higiene genital y estrés en embarazadas: estudio de casos y controles (Medellín, Colombia). *Medicina & Laboratorio*, 22 (1-2), 71-85
- Valencia-Arredondo, M., & Yepes-López, W.A. (2018). Prevalencia y factores asociados con vaginosis bacterianas, candidiasis y tricomoniasis en dos hospitales de los municipios de Apartadó y Rionegro-Antioquia, 2014. *Iatreia*, 31(2), 133-144.
- Wang, H., Huang, Z., Wu, Z., Qi, X., & Lin, D. (2017). An epidemiological study on vaginitis in 6,150 women of reproductive age in Shanghai. *New Microbiol*, 40(2), 113-118.
- WHO. (2013). Directrices conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia: Estándares para la calidad de los servicios farmacéuticos. Recuperado de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/GPP-guidelines-FIP-publication-ES-2011.pdf>
- Zuaznabar Hernández, J.A. (2019). Acciones educativas para el manejo de las complicaciones por sepsis vaginal en gestantes [Internet]. Monografías. Recuperado de <http://www.monografias.com/trabajos94/acciones-educativas-manejo-complicacionessepsis-vaginal-gestantes.shtml>
- Ziniewicz, H., Fernández Perez, C., Moreno Sierra, J., Herráiz Martínez, M., Coronado Martín, P., Valera Arnanz, C., & Ortega Hernández-Agero, T. (2019). Diseño y validación de un Cuestionario para evaluar los Conocimientos sobre Infecciones del Tracto Genital Inferior en farmacia comunitaria. *Pharm Care Esp*, 21(2), 110-133.

