REVISTA FACULTAD DE FARMACIA

Volumen 88 Nº 2 2025

ISSN: 0041-8307



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

Revista Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela

Vol. 88 - Nº 2 - 2025
ISSN: 0041-8307
ISSN-e: 2739-0373
Depósito legal: 195902 DF 224
Caracas/Venezuela

Universidad Central de Venezuela

Rector
Dr. Víctor Rago
Vicerrectora Académica
Dra. María Fátima Garcés
Vicerrector Administrativo
Dr. José Balbino León
Secretaria
Dra. Corina Aristimuño

Facultad de Farmacia

Decano (E)
Dr. Michel Mijares
Directora Administrativa
Dra. María Isabel Calderón
Coordinadora Académica
Prof. Noris Vera
Directora del Instituto de Investigaciones Farmacéuticas
Dra. María Gabriela Matos
Director de Postgrado
Dr. Michael Mijares
Coordinadora de Extensión
Esp. Marisol Gómez

Indexada en LILACS, Latindex y Revencyt

Diagramación y montaje en línea
Yraiceles Jiménez (yrajimenez@gmail.com)

Dirección
Facultad de Farmacia UCV - Apartado 40.109
Caracas 1040-A - Venezuela

Portada: Conmemoración del Octogésimo Cuarto Aniversario de la Reinstalación de la Facultad de Farmacia, UCV

Contenido

Comité Editorial	II
EDITORIAL: Del Laboratorio al Botiquín: El Gran Secreto del Mosquito para Medicamentos más Seguros. **Marco Antonio Álvarez Ochoa**	121
Nanotransportadores a base de Quitosano para la liberación de fármacos **Karla K Calo O, Isabel C Andueza G**	124
Develando la Disrupción de la Homeostasis del Ca^{2+} en Tripanosomatidios como Blanco Terapéutico contra la Enfermedad de Chagas y la Leishmaniasis. Reposicionamiento y uso combinado de drogas. **Gustavo Benaim**	138
Plantas acuáticas medicinales. Revisiónde especies de los humedales de Suramérica. **Anabel Rial B.**	156
Uso de los inhibidores de la bomba de protones en consulta ambulatoria: patrones de prescripción médica en Caracas. **Ana S. Grela Gomes, Lesbia Muro**	202
Optimización del proceso de liofilización de cultivos microbianos para su aplicación en laboratorios de control de calidad en alimentos **Mylady A. Bastidas Dalla Torre, Laura De Oliveira, Arcides Perdomo, Lizet Bou Rached, María Isabel Calderón, Alicia Mariela Rincón, Ana María Reyes**	217
Enzimas hepáticas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia **Helga Hernández-Jaimes, María Daniela Monteverde-Gascón, Mercedes Esperanza Romero-Hernández**	234
Diseño de sistema mucoadhesivo nanoparticulado para la administración de un antiinflamatorio no esteroideo por vía intranasal. **Alejandro S. Antía Urriola, Carlos A. García Tovar, Karla K. Calo Omaña, Isabel Andueza**	245
Factores Determinantes de la No Adherencia al Tratamiento Farmacológico en Pacientes con Hipertensión Arterial o Diabetes Mellitus. **Gerardo J. Parra Jaimes, Lesbia Muro**	261
Verificación de métodos alternativos para la cuantificación de mohos y levaduras en una empresa alimentaria según la Norma ISO 16140-3:2021 **María T. Araujo Sáez, Laura De Oliveira, Lizet Bou Rached, María Isabel Calderón, Alicia Mariela Rincón, Ana María Reyes**	276
Factores psicológicos y aptitudinales como predictores del bloqueo en el rendimiento matemático en estudiantes universitarios venezolanos de primer ingresos. **Jorge L. Rodríguez P.**	290
Rizos definidos y saludables: Desarrollo y evaluación de la eficacia de un acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales **Alexandra D Coronado Velásquez, Yorlianys F Pérez García, Laury G Arteaga Martínez, Andreyna D Ocanto Farías, Luisa Bucarito, María Contreras, Albin Romero**	295
Estudio comparativo de la confianza en la adquisición de medicamentos en farmacias privadas *vs.* farmacias móviles estatales en Macarao. **Yiraly Clareth Núñez, Lesbia Muro**	308
Formulación de un granulado de acetaminofén y cafeína mediante el método de granulación húmeda, para uso oral. **Carilys L González Becerra, Gledys K Mora Sánchez, María Y Berríos Delfín, Michelle D Silveira García, Wander Caires, Marisabel Bor, José D De Sousa**	322
Desarrollo de un cremigel a base de nanopartículas de plata y quitosano para el tratamiento de quemaduras. **Ariadna Lovera Pinto, Gisselle G. Gaviola González, Ramón D. Mago Cordova, Ana V. Torres Pérez, Isabel Andueza**	333
Evaluación de Urea y Creatinina Sérica en Adultos de Ciudad Guayana – Venezuela **Mercedes Romero-Hernández, Cecilia Bermúdez, Leximar Ascanio Helga Hernández-Jaimes**	346
Desarrollo de formulaciones de tabletas de ketorolaco trometamina **Gleidys A. Andrade Acosta, Leidy N. Ostos Ramírez, Marialejandra Uzcátegui Bacco, Marisabel Bor**	357
Exosomas vegetales de *Centella asiática*: Un enfoque biotecnológico novedoso para el rejuvenecimiento facial. **Anamilena Selle Arocha, Diana Fernández Paiva, Dayanna Mujica Alvarado, Abril Carrillo Carpio, Luisa Bucarito, María Contreras, Albin Romero**	371
Competencias matemáticas en estudiantes del área de la salud en Venezuela: diagnóstico, brechas y estrategias para la trascendencia en contexto. **Jorge L. Rodríguez P.**	385
Normas de publicación	392

Revista de la Facultad de Farmacia
Comité Editorial

Editora

Dra. Anita Stern Israel
Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela,
Email: astern88@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1812-0759

Comité Editorial Institucional

Dra. María Margarita Salazar-Bookaman
Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela,
Email: mmsalazarb@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4439-9856

Dra. Alírica Suárez
Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela,
Email: alirica1@yahoo.es
ORCID: 0000-0002-3317-5179

Dr. Jaime Charris
Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela,
Email: charrisjaime@gmail.com
jaime.charris@ ucv.ve
ORCID: 0000-0003-4404-2619

Dra. Isabel Andueza
Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela,
Email: ianduezaiif@gmail.com
ORCID: 50000-0002-1585-862X

Dr. David De Souza
Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela,
Email: jodav23@yahoo.com

Dra. Miriam Regnault
Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela,
Email:miriamregnault@gmail.com

Comité Editorial Nacional e Internacional

Dr. Jorge Angel
Facultad de Química,
Universidad del Zulia. Venezuela.
E-mail: ja116ag@gmail.com
ORCID:0000-0002-2423-3285

Dr. Gustavo Benaim.
Instituto de Estudios Avanzados – IDEA. Instituto
de Biología Experimental – IBE. Venezuela.
E-mail: gbenaim@gmail.com
ORCID:0000-0002-9359-5546

Dr. Marco Antonio Álvarez.
Sección de Microscopia, Instituto Anatómico
José Izquierdo, Facultad de Medicina, Universidad Central
de Venezuela. E-mail: alvarezmenator@gmail.com.
ORCID: 0000-0002 1781-4532

Dr. Carlos Cabrera-Lozada
Maternidad Concepción Palacios. Venezuela.
Academia Nacional de Medicina.
E-mail:carloscabreralozada@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3133-5183

Dr. Enrique López-Loyo
Facultad de Medicina, Escuela Vargas. UCV.
Academia Nacional de Medicina.
E-mail: lopezloyoe@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3455-5894

Dra. Maritza Padrón
Cátedra de Farmacología y Toxicología
del Departamento de Ciencias Fisiológicas
de la Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina,
Universidad Central de Venezuela.
E-mail: mapa2111@gmail.com.
ORCID: 0000-0001-5333-8097

Dra. Lorena Cudris Torres
Universidad Popular del Cesar,
Universidad Simón Bolívar,
Universidad de Santander,
Universidad Antonio Nariño, Colombia.
E-mail: lcudris3@cuc.edu.co
ORCID: 0000-0002-3120-4757

Dr. Juan Bautista De Sanctis
Palacký University, Olomouc, República Checa,
E-mail: juanbautista.desanctis@upol.cz
ORCID: 0000-0002-5480-4608

Dra. Ana María Castejon
Universidad Nova Southeastern,
Faculty of Pharmacy. USA.
E-mail: castejon@nova.edu
ORCID: 0000-0002-9402-1173

Dr. Simón López D'Sola
University of Florida. Gainesville, Florida. USA.
Email: simondl@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4326-129X

Dra. Edelma Ros
Química Farmacéutica.
Asociación Uruguaya de Ciencias Cosméticas.
Asociación de Química y Farmacia
de Uruguay. Uruguay.
E-mail: edelmaros@gmail.com

Dra. Jenny Saturno
Universidad Norbert Wiener,
Universidad del Atlántico Barranquilla, Colombia.
E-mail: jf.saturno@javeriana.edu.co
ORCID: 0000-0003-0619-8858

Dra. Yaira Mathison
Clinical Research Associate, Instituto de
Investigación del Hospital Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona, Cataluña, España.
E-mail: mathisony@gmail.com

Dra. Rachel Mata
Universidad Nacional Autónoma de México,
Facultad de Química. México, México.
Email: rachel@unam.mx.
ORCID: 0000-0002-2861-2768

Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.

CDCH-UCV

cdch-ucv.net publicaciones@cdch-ucv.net

Empresas Polar patrocinó el diseño y la diagramación del Volumen 88-2. 2025, de la Revista de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela

Revista Facultad de Farmacia, UCV

EDITORIAL

Del Laboratorio al Botiquín: El Gran Secreto del Mosquito para Medicamentos más Seguros

From Lab to Pharmacy: The Mosquito's Big Secret to Safer Drugs

Marco Antonio Álvarez Ochoa

El intrínseco problema que limita la innovación medicamentosa

Cuando tomamos un medicamento, damos por sentada su seguridad. Sin embargo, la cruda realidad es que dentro de la historia de la farmacéutica se han concentrado numerosos fracasos y retiros de medicamentos del mercado debido al intrínseco fenómeno de la toxicidad.

Dos riesgos dominantes son los "asesinos en la fase preclínica": La cardiotoxicidad, daño inesperado al corazón y la neurotoxicidad , afectación al sistema nervioso.

La detección de tales afectaciones ha sido, tradicionalmente, realizada a través de las respuestas toxicas respectivas, emanadas de modelos animales convencionales de alto costo y con fuertes desafíos éticos. Esto se ha convertido en un cuello de botella, no solo porque eleva el costo de los fármacos, sino también porque enlentece el desarrollo de terapias vitales para quienes las necesitan.

¡Requerimos entonces una solución ágil y predictiva!

El "Héroe" Inesperado: La larva L4 del mosquito *Aedes aegypti*

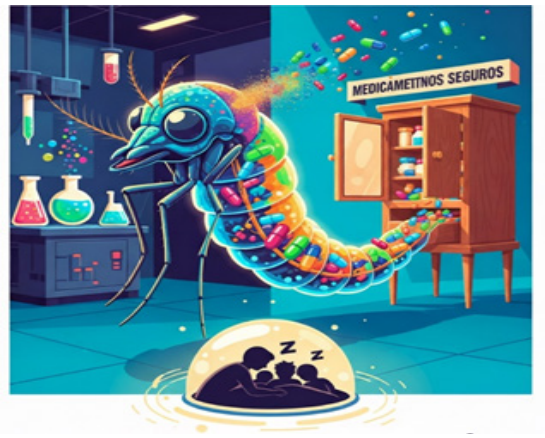


Imagen surrealista que ilustra la actuación de la larva L4 del *Aedes aegypti* como filtro biológico de bajo costo para medicamentos más seguros. *Conceptualización con asistencia de IA*

Desde la Sección de Microscopia Electrónica del Instituto Anatómico José Izquierdo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, se ha venido avanzando e innovando en una redefinición de screening o realización

MSc. PhD. Profesor Titular. Sección de Microscopia Electrónica. Instituto Anatómico José Izquierdo. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. Correspondencia: alvarezmenator@gmail.com ; Orcid: 0000-0002-1781-4532

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.2
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Rev. Fac. Farmacia 88(2): 121-123. 2025

de pruebas diagnósticas de la toxicidad de agentes con potenciales beneficiosos, o no, integrando al modelo larvario L4 del mosquito *Aedes aegypti* (Álvarez y col., 2022). Sí, del mosquito, que tememos por el Dengue, el Zika, la Chinkungunya, entre otras patologías infecciosas, tendremos ahora su estadio larvario L4 como un aliado estratégico en la seguridad farmacéutica.

¿Por qué un organismo tan simple funciona tan bien?

La anatomía es clave: su tubo cardíaco y su sistema nervioso rudimentario, aunque básicos, reaccionan a los tóxicos con una similitud sorprendente a los órganos humanos (Álvarez y col., 2021a, 2021b, 2023; Barrios Rudas y col., 2022, 2025). Como modelo animal no convencional, nos permite evaluar miles de compuestos en cuestión de días, no meses; actuando como un 'sistema de alerta morfofuncional temprana' de bajo costo.

Un Dato importante: Solo los compuestos que superan la prueba de toxicidad en el modelo larvario avanzarían hacia los costosos y complejos modelos de mamíferos; optimizado así, cada moneda y cada minuto de nuestro tiempo en investigación.

La Proyección del Impacto: Seguridad para el Botiquín

Este avance trasciende las fronteras del laboratorio. Su impacto estaría medido a través de la calidad de vida de los ciudadanos, con garantía de medicamentos más seguros, ya que, al usar un filtro tan sensible y masivo, la probabilidad de que un fármaco peligroso llegue a ensayos clínicos se reduce drásticamente. La larva L4 del mosquito se convierte entonces en nuestro guardián de la fase preclínica.

El bajo costo de este modelo permite que centros de investigación emergentes y nuevas empresas, accedan a pruebas diagnósticas de toxicidad a mayor escala, acelerando los procesos de innovación, con un compromiso Ético (3Rs): Minimizando el uso de animales superiores en las primeras etapas, alineando a nuestra investigación con los más altos estándares éticos.

Liderazgo y Visión Estratégica de la Sección de Microscopia del Instituto Anatómico José izquierdo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

En nuestra Facultad, este avance e innovación en la redefinición del screening de toxicidad, integrando al modelo larvario L4 del mosquito *Aedes aegypti*, nos ha fortalecido como un vector generador de conocimiento y transferencia del mismo. La validación de este modelo es la prueba de que la innovación no siempre requiere presupuestos infinitos, sino ingenio estratégico.

Nuestro nuevo protagonismo es garantizar que los conocimientos generados dentro de los laboratorios de la Facultad de Medicina se traduzcan en soluciones tangibles y políticas de salud pública más sólidas. El modelo larvario L4 del *Aedes aegypti*, es un ejemplo de cómo la ciencia rigurosa se convierte en seguridad colectiva. Hemos transformado un organismo asociado al riesgo para la salud en un aliado para el bienestar humano.

Referencias Bibliográficas

Álvarez M, Barrios A, Navarro E. 2022. Aa-Integral-Tox: un protocolo innovador para evaluar la neuro-cardiotoxicidad haciendo uso de larvas del mosquito *Aedes aegypti*: un modelo animal no convencional. Rev Fac Farmacia 85(1y2): 128-138.

Álvarez M, Hernández C, Morales, Hernández F, Velásquez V, Zuleta G. 2021a. Respuestas morfofuncionales de larvas de mosquito *Aedes aegypti* a la Tetrametrina-Real-ZZ®. Rev Toxicol 38: 34-38.

Álvarez M, Hernández C, Barrios A. 2021b. Respuesta funcional y morfológica ante la luz uv emitida por larvas de *Aedes aegypti* tratadas bajo condiciones de oxidación avanzada: Un análisis morfométrico. RETEL Disponible en: https://sertox.ar/tema/pages/retel/no64-enero-21/

Álvarez Ochoa MA, Barrios Rudas AV, Navarro Scioscia E. 2023. Modelo i*n vivo* de lesiones inducidas por la radiación no ionizante de microondas sobre larvas de mosquito *Aedes aegypti*. Rev Fac Farmacia 86(1y2): 24-33.

Barrios Rudas ADV, Álvarez Ochoa MA, Navarro E. 2022. Índices de funcionalidad en las larvas del mosquito *Aedes aegypti* ante la acción del Fipronil: Una aproximación experimental. Rev Fac Farmacia 85(1y2): 100-110.

Barrios Rudas AV, Álvarez Ochoa MA, Navarro Scioscia E, Ramos Morillo MI. 2025. Cloruro de potasio y su impacto fisiológico adverso sobre el modelo larvario del mosquito *Aedes aegypti* en el protocolo Aa-Global-Tox. Rev Fac Farmacia 88(1y2): 52-61.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Nanotransportadores a base de Quitosano para la liberación de fármacos

Chitosan-based nanocarriers for drug delivery

Karla K Calo O[1*], Isabel C Andueza G[2*]

Resumen

Los biomateriales mucoadhesivos en formulaciones farmacéuticas son potencialmente útiles en la administración transmucosa de ingredientes activos para mejorar sus efectos localizados y prolongados. Los avances recientes en nanotecnología han permitido el diseño de nanosistemas que permiten prolongar la retención local, reducir la frecuencia de dosificación y aliviar la irritación de las mucosas. El quitosano es un polisacárido natural, frecuentemente utilizado en el desarrollo de distintas formas de dosificación, debido a sus excepcionales propiedades fisicoquímicas y biológicas. La bilastina, como nuevo antihistamínico eficaz y bien tolerado, está aprobada para el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica estacional o perenne y urticaria en muchos países europeos. Con el objetivo de diseñar y caracterizar un sistema nanotransportador empleando quitosano como polímero mucoadhesivo, en este trabajo se desarrollaron dos nanosistemas, uno encapsulando bilastina en el núcleo oleoso de nanocápsulas de quitosano y otro mediante una modificación química que permitió la asociación del fármaco mediante su unión covalentemente al quitosano. Se obtuvieron nanocápsulas esféricas, de tamaño nanométrico (<300 nm) y carga superficial positiva. Se evaluó su estabilidad en fluido nasal simulados (hasta 24 h), tras almacenamiento en suspensión por un mes y tras su liofilización. Los dos nanosistemas presentaron perfiles de liberación adecuados en medio nasal, aumentando la cantidad de fármaco liberado en función del tiempo. Los resultados obtenidos presentan a estos nanosistemas como candidatos de interés para la administración nasal de antihistamínicos.

Palabras clave: Nanocápsulas, Bilastina, Quitosano, Maleimida, Rinitis

Abstract

Mucoadhesive biomaterials in pharmaceutical formulations are potentially useful for transmucosal delivery of active ingredients, improving their localized and prolonged effects. Recent advances in nanotechnology have enabled the design of nanosystems that prolong local retention, reduce dosing frequency, and alleviate mucosal irritation. Chitosan, a natural polysaccharide, is frequently used in dosage form development due to its exceptional physicochemical and biological properties. Bilastine, a new effective and well-tolerated antihistamine, is approved for the symptomatic treatment of seasonal or perennial allergic rhinitis and urticaria. This study aimed to design and characterize a nanocarrier system using chitosan as a mucoadhesive polymer. Two nanosystems were developed: one encapsulating bilastine in the oily core of chitosan nanocapsules, and another using a chemical modification that allowed covalent binding of the drug to chitosan. Spherical nanocapsules of nanometric size (<300 nm) and positive surface charge were obtained. Their stability was evaluated in simulated nasal fluid (up to 24 h), after one month of storage in suspension, and after lyophilization. Both nanosystems showed suitable drug release profiles in the nasal medium, increasing the amount of drug released over time. The results suggest these nanosystems are promising candidates for nasal administration of antihistamines.

Keywords: Nanocapsules, Bilastine, Chitosan, Maleimide, Rhinitis

* Unidad de Formulación, Caracterización y Optimización, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Facultad de Farmacia - Universidad Central de Venezuela. Caracas - Venezuela. Correspondencia: karlakco07@gmail.com

Orcid: [1]0000-0003-2985-9110
[2]0000-0002-1585-862X—

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.3
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 23/10/2025
Aprobación: 31/10/2025

Rev. Fac. Farmacia 88(2): 124-137. 2025

Introducción

La rinoconjuntivitis alérgica es una afección inflamatoria común que combina síntomas nasales y oculares, y cuya prevalencia mundial se estima entre un 10 y un 25 %, aunque en algunas regiones puede alcanzar hasta el 40 % de la población. En España, algunos estudios han reportado que más de la mitad de los individuos evaluados presentaron diagnóstico de rinitis alérgica, lo cual indica una carga clínica considerable (Dávila y col., 2011). Los síntomas, que incluyen picor nasal, estornudos, rinorrea y congestión, pueden afectar de forma significativa la calidad de vida de los pacientes, alterando el sueño, el rendimiento académico y la productividad laboral (Valero Santiago y Ferrer, 2013).

La histamina es el principal mediador implicado en la fisiopatología de la rinitis alérgica y otras enfermedades alérgicas. Esta amina biogénica, liberada por mastocitos y basófilos en respuesta a alérgenos ambientales, se une a receptores H1 ubicados en la mucosa nasal y otros tejidos, lo cual desencadena una cascada inflamatoria característica (Lynde y col., 2020). Los antagonistas del receptor H1, llamados antihistamínicos, actúan como agonistas inversos estabilizando el receptor en su conformación inactiva, y constituyen el pilar terapéutico en esta patología (Sadaba y col., 2013).

La Bilastina es un antihistamínico de segunda generación con alta afinidad por el receptor H1 y escasa interacción con otros receptores, como los muscarínicos o serotoninérgicos. Su acción farmacológica, caracterizada por una rápida aparición del efecto y una duración prolongada (t½ ~14 h), la ha posicionado como una opción eficaz y segura en el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica y la urticaria (Lyseng-Williamson y Carter, 2012). A nivel molecular, se trata de un derivado de piperidina con una estructura única que no deriva de otros antihistamínicos existentes (Figura 1) (Ridolo y col., 2015). Además, presenta una biodisponibilidad cercana al 60 %, una alta unión a proteínas plasmáticas (84–90 %) y una distribución bicompartimental, lo cual influye en su comportamiento farmacocinético (Gafaroni y Telechea, 2017).

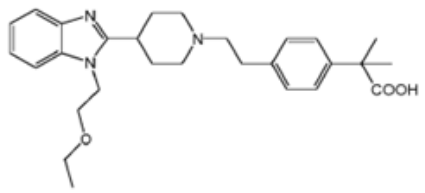


Figura 1. Estructura molecular de la bilastina

En los últimos años, la nanotecnología ha ofrecido soluciones innovadoras en el campo de la liberación de fármacos, permitiendo diseñar nanosistemas con propiedades que mejoran la retención en el sitio de acción, reducen la frecuencia de dosificación y aumentan la estabilidad del principio activo (Fadeel y col., 2012; Grenha, 2012). Estos sistemas nanométricos pueden atravesar barreras biológicas y facilitar una absorción más eficiente, incluso para moléculas poco biodisponibles por otras vías de administración (Mohanta y col., 2022).

Entre los polímeros más empleados para la obtención de sistemas nanométricos destaca el quitosano (CS), un polisacárido lineal derivado de la desacetilación de la quitina. Gracias a sus propiedades bioadhesivas, biodegradables y biocompatibles, el CS ha sido utilizado exitosamente en sistemas de liberación ocular, nasal y oral (Casettari

e Illum, 2014; Andueza, 2020; Prego y col., 2006). Su estructura química le confiere carga positiva en medio ácido, lo que permite su interacción electrostática con mucinas, prolongando el tiempo de residencia del fármaco en la mucosa (Sahoo y col., 2009). Además, puede ser modificado químicamente para incorporar grupos funcionales como la maleimida, lo que facilita la conjugación covalente con moléculas bioactivas (Goycoolea y col., 2009; Martínez-Jothar y col., 2018).

La vía nasal representa una alternativa atractiva para la administración de fármacos tanto de acción local como sistémica. Su gran vascularización, la ausencia de metabolismo de primer paso hepático y el área superficial disponible favorecen una absorción rápida y eficiente. Sin embargo, la presencia de una barrera mucosa dinámica y su constante renovación suponen un reto para el diseño de sistemas de liberación eficaces (Grenha, 2012; Goycoolea y col., 2014). Para mejorar la retención y biodisponibilidad en esta vía, se han desarrollado sistemas mucoadhesivos basados en CS, capaces de aumentar el tiempo de contacto con la mucosa y controlar la liberación del fármaco (Singh y col., 2017; Andueza y col., 2018).

El objetivo del presente trabajo consistió en desarrollar y caracterizar dos nanosistemas basados en CS para la administración nasal de bilastina. El primero se diseñó como nanocápsulas con núcleo oleoso donde se encapsuló el fármaco, mientras que el segundo se obtuvo mediante una conjugación química entre bilastina-N-succinimidil-S-acetilthioacetato (SATA) y CS funcionalizado con maleimida, que permita explorar su potencial como formas farmacéuticas nasales innovadoras para el tratamiento localizado de patologías alérgicas.

Materiales y Métodos

Materiales

Para llevar a cabo este estudio, se emplearon una serie de materiales provenientes de distintos proveedores especializados en productos farmacéuticos y químicos. Entre estos materiales se incluyen: la bilastina de laboratorios Normon, el quitosano HCl (C6H11NO4Cl), Mw: 1526,5 g/mol, grado de desacetilación del 85 %, de Heppe Medical, Miglyol 812® Cremer Oleo, estearato de polietilenglicol 40 (PEG-st 40) de Croda Chemicals, el glicocolato de sodio (SGC) de los laboratorios Dextra. Ltd., clorhidrato de carbodiimida (EDC, C8H17N3, Mw: 191,7 Da), N-hidroxisuccinimida (NHS, C4H5NO3, Mw: 115,09 Da), cloruro de sodio (NaCl), cloruro de potasio (KCl), cloruro de calcio hidratado ($CaCl_2 \cdot 2H_2O$) y mucina tipo III de Sigma-Aldrich. El ácido 3-maleimidopropiónico al 95 % (m-PA, C11H10N2O6, Mw: 169,13 Da) y la hidroxilamina se obtuvieron de Alfa Aesar, El succinimidil éster de S-acetiltioacetato (SATA, Mw: 231,23 Da) y el tubo de diálisis SnakeSkin™ 3,5K MWCO se obtuvieron de Fischer Scientific. N-hidroxisuccinimida (NHS), clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC).

Conjugación de quitosano-maleimida

Se llevaron a cabo pruebas para evaluar tres proporciones diferentes de carga en la combinación de CS y maleimida, específicamente en las relaciones 10:2, 10:4 y 10:5, respectivamente. El ensayo se realizó haciendo reaccionar la maleimida del ácido propiónico (mPA) con 5 mg de CS, en presencia de NHS y EDC como agentes reticulantes, y se mantuvo bajo agitación

constante durante 24 horas, conforme al esquema descrito en la Tabla I. Los excesos de reactivos se eliminaron mediante diálisis utilizando una membrana con un peso de corte de 3,5 kDa. La unión química entre el CS y la maleimida se confirmó mediante espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN) utilizando un equipo Bruker BRX-500, y se evaluó el rendimiento del proceso tras la liofilización.

Tabla I.
Componentes para la conjugación del CS-maleimida cargas expresadas en mg

Componente (mg)	CS: mPA 10:2	CS: mPA 10:4	CS: mPA 10:5
Quitosano	5	5	5
mPA	0,498	0,9967	1,245
EDC	0,188	0,377	0,4718
NHS	0,339	0,678	0,847

Conjugación de bilastina-SATA

Para llevar a cabo la conjugación de la bilastina, se agregaron 0,2 μg de SATA (100 mg/mL) en tres intervalos separados por 5 minutos en 6 mL de solución de bilastina en PBS (*Phosphate Buffer Saline*) (1 mg/mL) a un pH de 7,2-7,4 bajo condiciones de agitación. Posteriormente, la mezcla de reacción se dializó en agua destilada para eliminar el exceso de reactivo, utilizando una membrana de diálisis con un peso de corte de 3,5 kDa. Luego, se procedió con la reacción de desacetilación, donde la solución anterior se hizo reaccionar con una solución de desacetilación (compuesta por 1,74 g de hidroxilamina y 0,475 g de EDTA, con un pH ajustado a 7,2-7,4. Esta mezcla también se dializó en las mismas condiciones durante 2 horas.

El rendimiento del proceso se evaluó posteriormente tras la liofilización, y la asociación de la bilastina con SATA se cuantificó utilizando el analizador Elemental FISONS modelo EA 1108 (Universidad de Santiago de Compostela).

Preparación de las nanocápsulas

Se llevó a cabo la preparación de nanocápsulas de CS y de quitosano-maleimida mediante la técnica de desplazamiento de solvente (Grenha, 2012). La fase orgánica consistió en una mezcla de 1,59 mg de PEG st-40, 0,5 mg de SGC, 6,25 μL de Miglyol® (0,94 g/mL) y 191,2 μL de etanol. Por otro lado, la fase acuosa se preparó con una solución de CS a 0,5 mg/mL para las nanocápsulas de CS, o con CS-maleimida en el caso de las cápsulas de quitosano-maleimida.

La fase orgánica se agregó a la fase acuosa bajo agitación constante. Luego, el solvente orgánico se eliminó mediante evaporación rotatoria (R-300 Buchi®, 150 rpm, 40 mbar, 5 min a 37°C). Posteriormente, las nanocápsulas se aislaron por centrifugación (Eppendorf 5430R®) a 20.000 g durante 30 minutos a 4°C, y finalmente se resuspendieron en agua milliQ una vez eliminado el sobrenadante, alcanzando una concentración final de 8 mg/mL.

La asociación de las nanocápsulas con el fármaco (Bilastina o Bilastina-SATA) se llevó a cabo de dos formas diferentes según el sistema. Para las nanocápsulas de CS-bilastina, se disolvió la bilastina en el etanol de la fase orgánica y se continuó el proceso como se describió anteriormente. En el caso de las nanocápsulas de CS-maleimida bilastina-SATA, primero se prepararon las

nanocápsulas vacías y luego se incorporó bilastina-SATA, manteniéndo la mezcla en agitación constante durante 30 minutos.

Para evaluar su estabilidad, las nanocápsulas se liofilizaron durante 24 horas en presencia de trehalosa al 5 % (p/v) como crioprotector. Se congelaron a −80°C y luego se transfirieron al liofilizador (Labconco Corp., USA).

Caracterización fisicoquímica de las nanocápsulas

El diámetro hidrodinámico y el índice de polidispersión (PDI) de las nanocápsulas se determinaron mediante dispersión de luz dinámica (DLS). Los valores de potencial zeta se obtuvieron mediante anemometría láser Doppler utilizando un Zetasizer Nano-S (Malvern Instruments). Antes de las mediciones, las nanocápsulas se diluyeron en agua MilliQ®. Cada análisis se realizó por triplicado a una temperatura de 25°C.

Además, se realizó un análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA) para medir el tamaño de partícula de las nanocápsulas después de la dilución en agua MilliQ®, utilizando un equipo NanoSight NS3000 (Malvern Analytic Ltd).

El rendimiento de los diferentes sistemas se determinó mediante la ecuación 1 para evaluar la viabilidad de conservación y estabilidad después de procesos de transformación, como la liofilización, y sus propiedades después de volver a suspender el producto final con el propósito de incorporarlo en posibles procesos de fabricación.

Ecuación 1. Cálculo del Rendimiento

$$Rendimiento\ (\%) = \frac{\text{mg NCs finales} - \text{mg NCs iniciales}}{\text{mg NCs iniciales}}\ x\ 100$$

Análisis de la eficiencia de asociación

La eficiencia de asociación de la bilastina a las nanocápsulas de CS se evaluó tanto de manera directa como indirecta. En el primer caso, se llevó a cabo mediante la determinación del ingrediente activo farmacéutico utilizando cromatografía líquida de alta resolución (Acquity UPLC H-Class Plus system) equipado con una columna C18 (Waters symmetry 1,7 μm, 2,1x 50 mm). Para ello, la bilastina se extrajo de las nanocápsulas mediante la rotura de estas, utilizando una mezcla de metanol, acetonitrilo y ácido fosfórico como fase móvil. Posteriormente, se centrifugó a 20.000g durante 30 minutos a 4°C (centrifugadora Eppendorf 5430R®). Finalmente, la solución de bilastina se resuspendió. La cuantificación se realizó a una longitud de onda de 273 nm, con un flujo de 0,1 mL/min, durante 5 minutos.

En el segundo caso, se llevó a cabo la cuantificación indirecta de la bilastina no asociada en las nanocápsulas mediante la lectura por análisis UV en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 273 nm, midiendo la cantidad de bilastina no asociada en el sobrenadante de las nanocápsulas.

En ambos casos, una vez conocida la cantidad de fármaco incorporado, se calculó la eficiencia de encapsulación utilizando la ecuación 2.

Ecuación 2. Cálculo de la eficiencia de asociación

$$\text{Eficiencia de encapsulación (EE\%)} = \frac{mg\ asoociados}{\text{mg añadidos}} \text{x } 100$$

Caracterización morfológica

La morfología superficial de las nanocápsulas fue analizada mediante microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FESEM) y de transmisión de barrido (STEM), utilizando un microscopio FESEM Ultra Plus de ZEISS. En cuanto a los estudios de STEM, las nanocápsulas de CS diluidas, se depositaron en rejillas de cobre con películas de carbón. Las rejillas se secaron al aire durante la noche en el desecador antes de proceder con el análisis.

Estabilidad de los nanosistemas

La estabilidad coloidal de las nanocápsulas conjugadas, tanto antes como después del procedimiento de liofilización, se investigó *in vitro* bajo tres condiciones distintas. En primer lugar, se evaluó su estabilidad en fluido nasal simulado (SNF), compuesto por 7,45 mg/mL de NaCl, 1,29 mg/mL de KCl y 0,32 mg/mL de $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, con un pH ajustado a 6,5. En segundo lugar, se realizó el estudio tras la incorporación de mucina tipo III al 0,1% al SNF. En tercer lugar, se llevó a cabo un estudio en medio de cultivo celular (DMEM). En los tres casos, se analizó el cambio en el tamaño de partícula y en el índice de polidispersión (PDI) durante un período de 24 horas. Además, se evaluó la estabilidad de las nanocápsulas después de 30 días de almacenamiento en suspensión a 4ºC. Para todos los experimentos, se utilizaron celdas del equipo ZetaSizer, que fueron incubadas a 37°C con agitación constante. Se realizaron mediciones del tamaño y PDI en diferentes puntos de tiempo (0, 30 minutos y a 1, 2, 5 y 24 horas) mediante dispersión de luz dinámica (DLS), tal como se describe en la sección correspondiente de "Caracterización Fisicoquímica de Nanocápsulas".

Ensayo de liberación

Los estudios de liberación *in vitro* de bilastina se llevaron a cabo mediante la incubación de las nanocápsulas con bilastina, así como del sistema CS-maleimida bilastina-SATA, en un volumen final de 10 mL de fluido nasal simulado (SNF) en una incubadora con agitación (Biosan Termo-Shaker TS-100C) a 37°C. En diferentes intervalos de tiempo (30 minutos y a 1, 2,–5 y 24 horas), se tomó 1 mL de muestra y se reemplazó con medio SNF fresco para mantener las condiciones. Posteriormente, las muestras se centrifugaron durante 5 minutos a 10.000 g y temperatura ambiente, y el sobrenadante obtenido se analizó mediante espectrofotometría UV a 273 nm.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como media ± desviación estándar (DE) y media ± error estándar de la media (SEM) para los estudios de células. El análisis de datos se llevó a cabo utilizando el software Microsoft Excel® y GraphPad Prism v.6.01 software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

Este enfoque estadístico permitió una evaluación rigurosa y detallada de los datos recopilados, proporcionando una

comprensión clara de las tendencias y variaciones observadas en los resultados experimentales.

Resultados y Discusión

Conjugación de quitosano-maleimida

El CS es un biomaterial polimérico altamente versátil que contiene grupos amino (Sahoo y col., 2009), lo que amplía las posibilidades de su implementación mediante diversas formas de conjugación. La evidencia ha demostrado la factibilidad de su unión con grupos maleimida, los cuales contienen grupos tiol que permiten un entrecruzamiento mediante una adición de tipo Michael, facilitando así la bioconjugación del CS con diversas biomoléculas (Martínez-Jothar y col., 2018). Inicialmente, se evaluaron varias proporciones de carga de CS:maleimida (10:5, 10:4 y 10:2), y se obtuvieron rendimientos muy diferentes en los tres casos evaluados. Se concluyó que el empleo de la proporción 10:2 resultaba la conjugación óptima, ya que no se observaron diferencias significativas con las otras dos proporciones evaluadas, los cuales emplearon una mayor cantidad de reactivos. Además, los valores de rendimiento fueron mayores al emplear la proporción antes mencionada (10:2) (Tabla II).

Tabla II.
Rendimiento post liofilización de las 3 cargas utilizados

Ratio	Rendimiento (%)
10:2	54,5
10:4	27,3
10:5	39,7

Para confirmar la conjugación satisfactoria, los materiales se analizaron mediante resonancia magnética nuclear (RMN). El espectro típico en la Figura 2a, presentó una señal en 4,9 ppm, correspondiente al protón anomérico, el cambio químico del protón del anillo como señales superpuestas en 3,6–4,0 ppm, lo que confirmó la presencia del resto de glucosamina, mientras que el protón del anillo del grupo amino adyacente (H1) apareció en 3,2 ppm. También se observa como el grupo metilo de la parte no desacetilada del polisacárido se expresó en 2,1 ppm. En la Figura 2b, se observaron señales similares a las nativas señales del CS y la presencia de nuevos picos a 3,5 y 2,7 ppm, respectivamente, correspondiente a los protones típicos del resto maleimida, como se ve en la Figura 2c, demostrando la modificación química del quitosano y su conjugación con el grupo maleimida (Kumirska y col., 2010).

Conjugación de bilastina-SATA

Se procedió a la conjugación de la bilastina con el propósito de lograr su unión covalente a un nanotransportador basado en CS-maleimida, y los resultados se detallan en la Tabla III. La determinación se efectuó mediante análisis elemental, revelando que la muestra correspondiente a bilastina contiene grupos de nitrógeno, carbono e hidrógeno. Por otro lado, en la muestra de bilastina-SATA se observó un incremento en la cantidad de carbono y la aparición de azufre, contenido en la molécula del reactivo SATA, el cual no estaba presente en la muestra inicial.

Este proceso de conjugación confirma exitosamente la unión de la bilastina al nanotransportador a través del reactivo

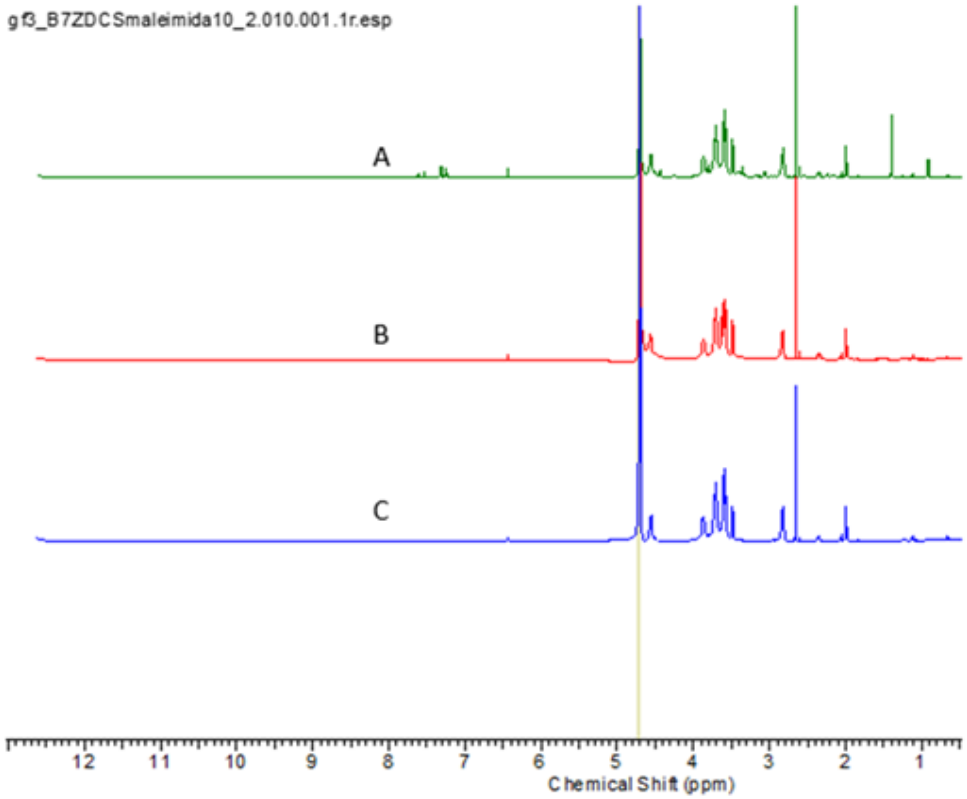


Figura 2. Espectros H1-NMR (400 MHz, D2O) y picos de integración de quitosano y maleimida expresados en partes por millón (ppm), usando el cambio químico de las resonancias del solvente residual como referencia (D2O: δ = 4,80 ppm). A) quitosano B) quitosano-male

Tabla III.
Análisis elemental de las muestras de bilastina y bilastina-SATA

	Bilastina		Bilastina-SATA	
Nombre	% elemento	Tiempo de Retención	% elemento	Tiempo de Retención
Nitrogeno	7,665	0,817	6,064	0,817
Carbono	70,723	1,217	31,183	1,258
Hidrógeno	8,691	3,067	4,744	3,133
Azufre	-	-	0,612	7,533

SATA, lo que sugiere la preparación eficaz de un sistema de transporte de fármacos específico y funcionalizado.

Caracterización fisicoquímica de las nanocápsulas

Las nanocápsulas se prepararon utilizando la técnica de desplazamiento de solvente y su formación se debe principalmente a las interacciones iónicas entre las cadenas de polímero catiónico y el núcleo oleoso cargado negativamente. Se evaluaron los parámetros críticos que afectan el comportamiento de un nanosistema, como su tamaño, la carga de superficie y el índice de polidispersión. En el desarrollo de los nanosistemas se emplearon surfactantes no iónicos como el PEG-estearato 40, que ayuda a prevenir la agregación de partículas durante la formación del sistema (Singh y col., 2017) y SGC, co-surfactante que proporciona carga negativa y mayor estabilidad al núcleo oleoso (Real y col., 2018). Como se puede apreciar en la Tabla IV, el tamaño de partícula estuvo en un rango de 190-230 nm para las nanocápsulas de CS-bilastina y de

Tabla IV.
Caracterización de los nanosistemas por NTA, indicando tamaño (nm), desviación estándar (SD) y concentración (partículas/mL)

	TAMAÑO (nm)	CONCENTRACIÓN (partículas/mL)
Quitosano blancas Ncs	150 ± 48	1.91e+11
Quitosano-Bilastina Ncs	162 ± 41	1.60e+11
Quitosano-maleimida blancas Ncs	182 ± 61	1.44e+11
Quitosano-maleimida-bilastina--SATA Ncs	109 ± 41	2.60e+10

290-320nm para las nanocápsulas de CS-maleimida-bilastina-SATA y se corroboró la presencia de un recubrimiento de quitosano por presentar cargas superficiales positivas debido a los grupos amina en la estructura del CS. Los sistemas presentaron un aumento de tamaño de partícula al llevarse a cabo la asociación del fármaco, lo que es indicativo de la unión exitosa del sistema al fármaco por ambas técnicas.

El análisis por NTA demostró el tamaño de partícula promedio de los sistemas, como se ilustra en la Figura 3. Se observó una leve disminución en los tamaños de partícula (Tabla IV) en comparación con los resultados obtenidos mediante DLS. Esto se debe a diferencias en las técnicas de medición, ya que los datos del ZetaSizer se derivan del movimiento browniano de las partículas en suspensión, mientras que en el NTA se utilizan características de dispersión de luz, lo que puede generar lecturas ligeramente mayores.

Análisis de la eficiencia de asociación

En ambos casos se determinó de manera directa la cantidad de bilastina libre, obteniéndose una asociación de alrededor del 10%, similar para ambas formulaciones. En el caso de la determinación indirecta, determinada por UV-VIS se observó que la cantidad asociada sería mucho menor que lo evaluado de forma directa, sin embargo, se mantiene la tendencia de que el sistema de CS-bilastina tiene una mayor asociación tras la rotura del nanosistema. Hay varios factores a considerar para justificar la diferencia en ambos métodos, como lo es el hecho de que la bilastina haya podido degradarse en el sobrenadante o bien que la mezcla no se haya mantenido homogénea en el tiempo, complicando la cuantificación real del fármaco no encapsulado. Esta asociación se determinó mediante UPLC (Tabla V).

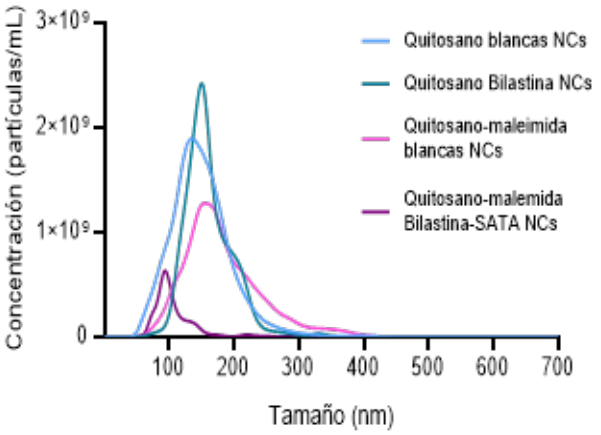


Figura 3. Distribución del tamaño de partícula por análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA) de nanopartículas de quitosano

Tabla V.
Caracterización fisicoquímica de las nanocápsulas de quitosano blancas, de quitosano asociadas con Bilastina, de quitosano-maleimida blancas y de quitosano-maleimida asociadas con Bilastina-SATA indicando el tamaño (nm), el índice de polidispersión (PDI), el potencial zeta (mV) y el % de asociación (media ± SD; n = 3)

Nombre	Tamaño (nm)	PDI	Carga (mV)	% Asociación UV-VIS	% Asociación UPLC
Quitosano blancas NCs	207 ± 21	0,26	11 ± 0,0	-	
Quitosano Bilastina NCs	237 ± 21	0,22	14 ± 0,1	26 ± 9	81,69 ± 5,35
Quitosano-maleimida blancas NCs	270 ± 32	0,27	9 ± 0,2	-	
Quitosano-maleimida Bilastina-SATA NCs	290 ± 32	0,27	9 ± 0,2	12 ± 9	16,60 ± 16,20

Caracterización morfológica

Se emplearon diversas técnicas de microscopía para caracterizar los nanosistemas. Las imágenes obtenidas mediante microscopía FESEM (Figura 4A y 4B) y STEM (Figura 4C y 4D) revelaron la presencia de una población de partículas con morfología redondeada, lo que confirma la estructura esférica de las mismas. Además, se observó una distribución homogénea de estas partículas, lo cual corrobora los hallazgos obtenidos en los estudios de NTA previamente realizados.

Estas observaciones morfológicas respaldan la uniformidad y la forma esférica de los nanosistemas, aspectos cruciales para su aplicación en diversas áreas, incluyendo la nanomedicina y la entrega de fármacos.

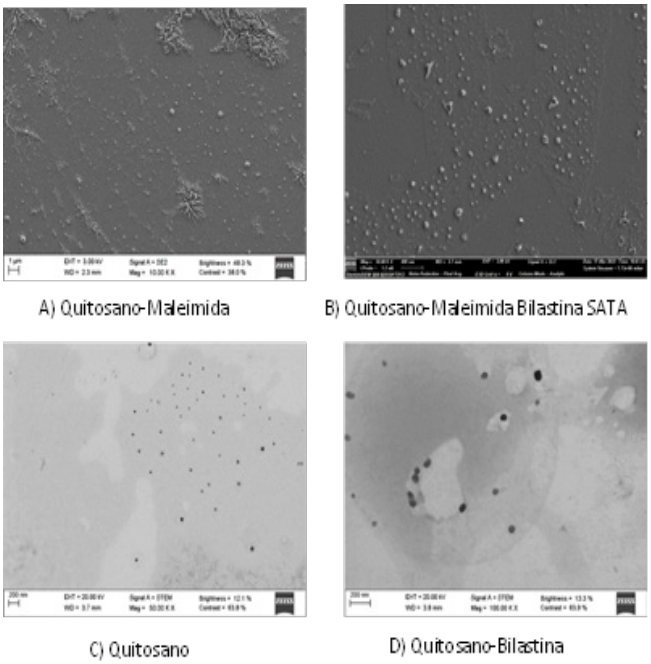


Figura 4. Imágenes de SEM y TEM de los nanosistemas elaborados (A) Nanocápsulas de quitosano-maleimida blancas, (B) Nanopartículas de Quitosano-maleimida-Bilastina-SATA (C) Nanopartículas de quitosano (D) Nanopartículas de quitosano-Bilastina-Sata

Estabilidad de los nanosistemas

En el diseño de sistemas de liberación por vía mucosa, la estabilidad de las formulaciones es de suma importancia, ya que refleja su comportamiento *in vitro* en los medios biológicos correspondientes.

Para evaluar la estabilidad de las nanocápsulas, las formulaciones fueron sometidas a liofilización en presencia de trehalosa al 5%, seguido de su redispersión en agua ultrapura. Como se muestra en la Figura 5, se observó un ligero cambio en el diámetro de las partículas. El rendimiento de producción, calculado por la diferencia entre el peso inicial y el peso tras el proceso de liofilización, fue del 85% para las nanocápsulas de CS vacías, 81% para las nanocápsulas de CS-bilastina, 89% para las nanocápsulas de CS-maleimida vacías y del 26% para las nanocápsulas de CS-maleimida Bilastina-SATA. Todas las formulaciones conservaron su carga positiva.

Asimismo, se evaluaron los mismos parámetros después de un mes de almacenamiento en suspensión, y se observó que los sistemas mantuvieron su integridad durante este período sin comprometer su estabilidad como suspensión ni la integridad del sistema en sí.

Estos hallazgos indican que las nanocápsulas de CS liofilizadas pueden conservar su integridad en forma sólida tras la liofilización, sin comprometer su estabilidad como suspensión ni la integridad del sistema, lo que sugiere su potencial para aplicaciones en liberación de fármacos por vía mucosa.

Asimismo, se realizó una evaluación de la estabilidad del sistema en diversos momentos y en tres medios distintos, como se describió anteriormente. Como se ilustra en la Figura 6, se observó un aumento significativo en el tamaño de partícula al complementar el medio SNF con mucina tipo III. Este aumento podría atribuirse a la disminución del movimiento browniano de las partículas debido a la mayor viscosidad del medio en presencia de mucina. Esta interacción electrostática entre las nanocápsulas de CS cargadas positivamente y las moléculas de mucina cargadas negativamente conduce

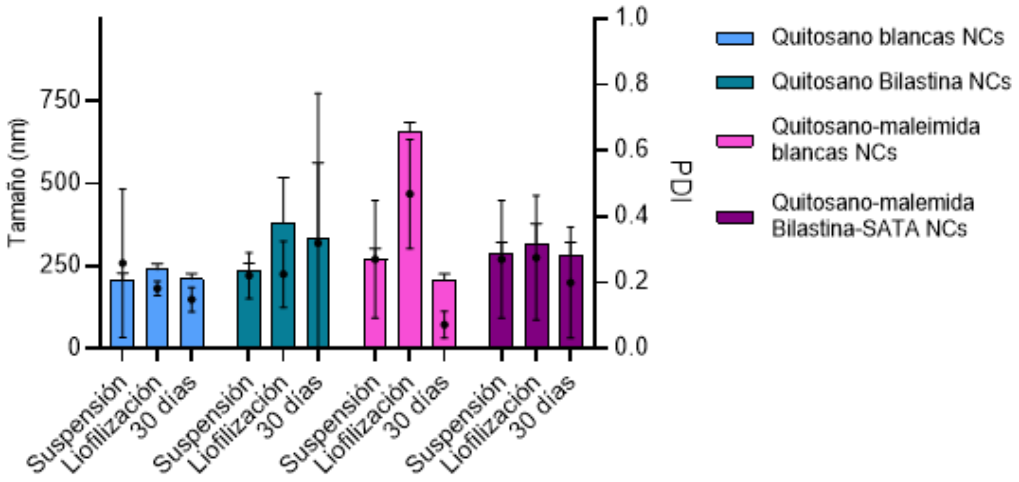


Figura 5. Estabilidad de nanocápsulas de quitosano (CS) tras liofilización. Las barras representan el tamaño (nm) y los puntos representan el índice de polidispersión (PDI) (media ± SD; n = 3)

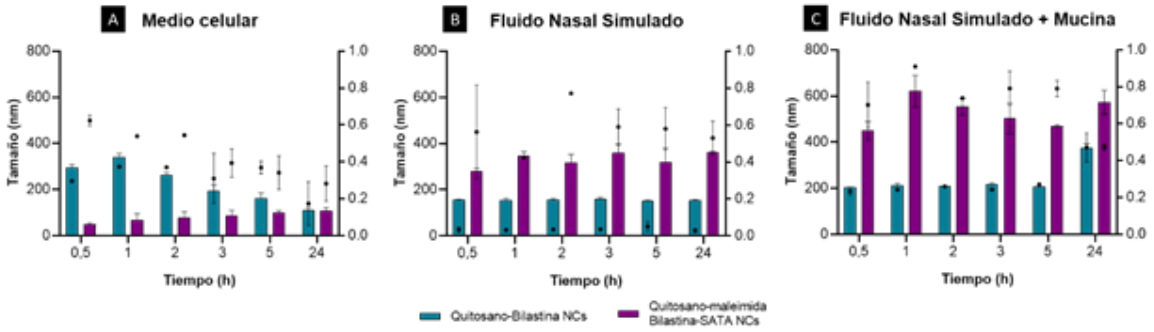


Figura 6. Estabilidad de nanopartículas de quitosano (CS), Quitosano-Bilastina, Quitosano-Maleimida y Quitosano-Maleimida-Bilastina-SATA en (A) medio celular DMEM suplementado hasta 24h, (B) FSN y (C) FNS+mucina. Las barras representan el tamaño (nm) y los puntos representan el índice de polidispersión (PDI) (media ± SD; n = 2)

a la formación de complejos de proteína-polisacárido. Además, este incremento refleja la capacidad mucoadhesiva del polímero quitosano, lo que podría prolongar el tiempo de contacto del producto con el sitio de acción mientras se libera el contenido de los sistemas (Menchicchi y col., 2014; Andueza y col., 2018; Vieira y Andueza, 2018).

En el caso del medio celular, para el sistema de CS-bilastina se observó inicialmente un aumento en el tamaño de partícula, indicativo de una ligera aglomeración, que disminuyó con el tiempo. Para el sistema de CS-maleimida-bilastina-SATA, se observó inicialmente una gran disminución en el tamaño de partícula, seguida de un aumento posterior. Este fenómeno podría sugerir una ruptura de cadenas, lo que podría facilitar la liberación de la bilastina del transportador.

Estudio de liberación

El estudio de liberación se llevó a cabo utilizando fluido nasal simulado (SNF, pH = 6,5), mediante la cuantificación del fármaco liberado de las distintas formulaciones en diferentes intervalos de tiempo (30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 5 h y 24 h). Como observa en la Figura 7, la liberación del fármaco de las nanocápsulas de CS que incorporaron bilastina en su núcleo oleoso mostró una rápida liberación inicial durante las primeras horas, seguida de una liberación gradual a lo largo de las 24 horas del estudio, alcanzando un porcentaje cercano al 60%. Esta liberación se mantuvo relativamente estable después de las 5 horas del ensayo. Por otro lado, en el caso de las nanocápsulas de CS-maleimida, en las cuales el fármaco se asoció covalentemente al CS, se observó una liberación lineal a lo largo de todo el proceso, con un incremento sostenido en las últimas horas. Tras 24 horas, se obtuvo

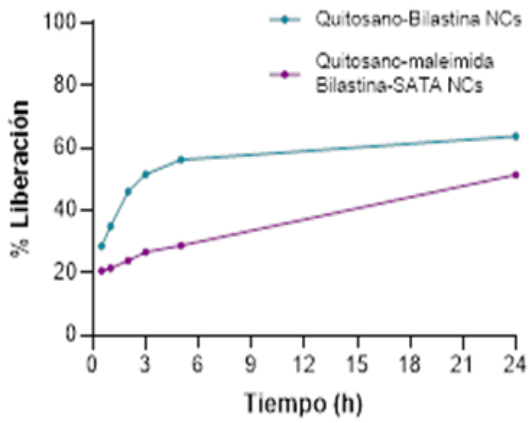


Figura 7. Perfil de liberación acumulada in vitro de bilastina y bilastina-SATA de sus respectivos sistemas (media ± S.D.; n = 3). CS: quitosano, NC: nanocápsulas

valores de liberación del fármaco superiores al 40%. Estos resultados sugieren que estas formulaciones podrían ser prometedoras para el diseño de medicamentos con perfiles de liberación específicos o mixtos, lo que podría contribuir a mejorar la eficacia terapéutica.

Conclusiones

El diseño de los nanosistemas basados en quitosano para la administración de fármacos antihistamínicos ha resultado en una propuesta prometedora para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica. En este estudio, se caracterizó exhaustivamente el sistema nanotransportador, confirmando sus propiedades mucoadhesivas, lo que sugiere su capacidad para mejorar la eficacia terapéutica al prolongar el tiempo de residencia en la mucosa nasal.

La integración exitosa de la bilastina en los nanosistemas se logró mediante conjugaciones químicas eficientes entre el quitosano y el ingrediente activo farmacéutico, asegurando así la estabilidad y la biodisponibilidad del fármaco. La preparación de los nanosistemas se llevó a cabo utilizando la técnica adecuada, garantizando la uniformidad y la reproducibilidad del proceso de fabricación para obtener un producto final de alta calidad y eficacia.

Los estudios de asociación demostraron una carga eficiente de bilastina en los nanosistemas, lo que indica una capacidad de carga significativa y una potencial mejora en la biodisponibilidad del fármaco. Además, la evaluación de la estabilidad de los nanosistemas reveló su capacidad para conservar sus propiedades físicas y químicas durante un período prolongado, lo que respalda su idoneidad para aplicaciones terapéuticas.

Los estudios de liberación *in vitro* demostraron una liberación controlada y sostenida de la bilastina desde los nanosistemas, lo que sugiere su potencial aplicación para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica mediante la vía nasal.

En conjunto, estos hallazgos respaldan la viabilidad y la efectividad de los nanosistemas basados en quitosano como una estrategia prometedora para la administración de fármacos antihistamínicos, ofreciendo una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de esta enfermedad.

Referencias Bibliográficas

Andueza I. 2020. Nanotecnología: innovación farmacéutica en sistemas de liberación oftálmicos. Rev Fac Farm UCV 83 (1-2): 49-56.

Andueza I, Calo K, Vieira M. 2018. Preparación y evaluación *in vitro* de las propiedades mucoadhesivas para dispersiones de Escleroglucano/Dextrano y Escleroglucano/Quitosano. Rev Fac Farm UCV 81 (1–2): 90-98.

Casettari L, Illum L. 2014. Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs. J Controlled Release 190: 189-200.

Dávila I, Sastre J, Mullol J, Montoro J, Jáuregui I, Ferrer M. 2011. Effect of bilastine upon nasal obstruction. J Investig Allergol Clin Immunol 21: 1-8.

Fadeel B, Farcal L, Hardy B, Vázquez-Campos S, Hristozov D, Marcomini A, Lynch I. 2012. Advanced tools for the safety assessment of nanomaterials. Nature Nanotechnol 7(9): 511-512.

Gafaroni DF, Telechea H. 2017. Bilastina: ¿Posible tercera generación de antihistamínicos? Universidad de la República, Uruguay. http://hdl.handle.net/20.500.12008/11046.

Goycoolea FM, Remuñán-López C, Alonso MJ. 2014. Nanopartículas a base de polisacáridos:

Quitosano. En Nanotecnología en la Ciencia de los Alimentos (pp. 83–95). Zaragoza: Ed. Acribia. ISBN 978-84-936890-8-7.

Grenha A. 2012. Chitosan nanoparticles: A survey of preparation methods. J Drug Target 20: 291-300.

Lynde CW, Andriessen A, Vender RJ. 2020. Antihistamines and topical therapy for allergic rhinitis: Pharmacologic rationale and clinical evidence. Allergy Asthma Clin Immunol 16 (1): 100.

Lyseng-Williamson KA, Carter NJ. 2012. Bilastine: a guide to its use in the treatment of symptomatic allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. Drugs Ther Perspect 28 (4): 120-126.

Martínez-Jothar L, Doulkeridou S, Schiffelers RM, Sastre Torano J, Oliveira S, van Nostrum CF, Hennink WE. 2018. Insights into maleimide-thiol conjugation chemistry: Conditions for efficient surface functionalization of nanoparticles for receptor targeting. J Control Release 282:101-109.

Menchicchi B, Fuenzalida JP, Bobbili KB, Hensel A, Swamy MJ, Goycoolea FM. 2014. Structure of chitosan determines its interactions with mucin. Biomacromolecules 15 (10): 3550-3558.

Mohanta YK, Biswas K, Jena SK, Hashem A, Abd_Allah EF. 2022. Nanotechnology in pharmaceutical drug delivery: A comprehensive review. J Drug Deliv Sci Technol 70: 103200.

Prego C, Torres D, Fernandez-Megia E, Novoa-Carballal R, Quiñoá E, Alonso MJ. 2006. Chitosan-PEG nanocapsules as new carriers for oral peptide delivery: Effect of chitosan pegylation degree. J Controlled Release 111 (3): 299-308.

Real D, Hoffmann S, Leonardi D, Salomon C, Goycoolea FM. 2018. Chitosan-based nanodelivery systems applied to the development of novel triclabendazole formulations. PLoS One 13 (12): e0205245.

Ridolo E, Montagni M, Bonzano L, Incorvaia C, Canonica GW. 2015. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy 13: 1-6.

Sadaba B, Azanza JR, Gomez-Guiu A, Rodil R. 2013. Critical appraisal of bilastine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. Ther Clin Risk Manag 9: 197-205.

Sahoo D, Sahoo S, Mohanty P, Sasmal S, Nayak PL. 2009. Chitosan: A new versatile bio-polymer for various applications. Designed Monomers & Polymers 12 (5): 377-404.

Singh Y, Meher JG, Raval K, Khan F, Chaurasia, M, Jain NK, Chourasia MK. 2017. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. J Controlled Release 252: 28-49.

Valero Santiago A, Ferrer MD. 2013. Bilastina: una nueva perspectiva en alergia. Up-dosing en urticaria: aspectos de eficacia y seguridad. Rev Esp Alergol Inmunol Clín 28 (2): 91-99.

Vieira M, Andueza I. 2018. Comparación de la adhesividad por diferentes ensayos *in vitro* para dispersiones poliméricas de uso oftálmico. Rev Fac Farm UCV 81 (1-2): 13-24.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Develando la Disrupción de la Homeostasis del Ca^{2+} en Tripanosomatidios como Blanco Terapéutico contra la Enfermedad de Chagas y la Leishmaniasis. Reposicionamiento y uso combinado de drogas

Unveiling the disruption of the intracellular Ca^{2+} Homeostasis in Trypanosomatids as a Therapeutic Target against Chagas Disease and Leishmaniasis. Repurposing and Drug Combinations

Gustavo Benaim

Resumen

Los parásitos *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* spp. generan enfermedades conocidas como enfermedad de Chagas y Leishmaniasis, respectivamente, que representan un grave problema de salud pública a nivel mundial. Los tratamientos para ambas enfermedades presentan problemas de toxicidad e ineficacia importantes, por lo que es necesario desarrollar tratamientos más eficaces. En nuestro laboratorio hemos venido trabajando en los últimos años en la búsqueda de nuevas drogas con potencial terapéutico contra la enfermedad de Chagas y la Leishmaniasis, concentrándonos en la reutilización de drogas aprobadas y utilizadas en combinación con otras. Entre las drogas con las que hemos trabajado se encuentran la miltefosina, la amiodarona y sus derivados, la pentamidina, el posaconazol y otros azoles, y el SQ 109. Este último, en Fase III para el tratamiento de la tuberculosis resistente, ha tomado mucha importancia recientemente, ya que es capaz de tener un efecto letal en varios otros organismos parasitarios, incluyendo al *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* spp. Un denominador común que hemos encontrado en todas estas drogas es que actúan perturbando la homeostasis intracelular del Ca^{2+} en estos parásitos. Este hecho es relevante, ya que hemos demostrado que la regulación intracelular de este catión en tripanosomatidios parásitos difiere de manera importante respecto de la de los humanos, lo cual tiene potencial importancia desde el punto de vista terapéutico. En este trabajo revisaremos el efecto de las diferentes drogas mencionadas en cuanto a su acción tripanocida y/o leishmanicida, así como su mecanismo de acción, señalando su efecto sobre la homeostasis intracelular del Ca^{2+}.

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp., Chagas, Leishmaniasis, miltefosina, amiodarona, pentamidina, posaconazol, SQ 109

Abstract

The parasites *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp. cause diseases known as Chagas disease and leishmaniasis, respectively, which represent a serious public health problem worldwide. Treatments for both diseases generate significant problems of toxicity and ineffectiveness, making it necessary to develop more efficient treatments. In our laboratory, we have been working in recent years on the search for new drugs with therapeutic potential against Chagas disease and leishmaniasis, focusing on the repurposing of approved drugs used in combination with others. Among the drugs we have worked with are miltefosine, amiodarone and its derivatives, pentamidine, posaconazole and other azoles, and SQ 109. The latter, in Phase III for the treatment of drug-resistant tuberculosis, has recently gained significant importance, as it is capable of having a lethal effect on several other parasitic organisms, including *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp. A common denominator we have found in all these drugs is that they act by disrupting intracellular Ca^{2+} homeostasis in these parasites. This fact is relevant since we have demonstrated that the intracellular regulation of this cation in parasitic trypanosomatids differs significantly from that in humans, which implies potential therapeutic importance. In this work, we will review the effects of the different drugs mentioned in terms of their trypanocidal and/or leishmanicidal properties and their mechanisms of action, highlighting their impact on intracellular Ca^{2+} homeostasis.

Keywords: *Trypanosoma cruzi, Leishmania* spp., Chagas, Leishmaniasis, miltefosina, amiodarona, pentamidina, posaconazol, SQ 109

Unidad de Señalización Celular y Bioquímica de Parásitos. Instituto de Estudios Avanzados (IDEA). Laboratorio de Biofísica. Instituto de Biología Experimental. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. Correspondencia: gbenaim@gmail.com
Orcid: 0000-0002-9359-5546

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.4
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 21/10/2025
Aprobación: 03/11/2025

Introducción

La enfermedad de Chagas, causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, es una zoonosis endémica de América Latina, aunque en las últimas décadas ha emergido en otras regiones debido a la migración. Se estima que entre 16 y 18 millones de personas están infectadas en todo el mundo, con una carga importante en países como Bolivia, Argentina, Brasil, México y Venezuela. Actualmente, las drogas disponibles son el nifurtimox y el benznidazol, que presentan un porcentaje de cura estimado del 80% en la fase aguda de la enfermedad, siendo prácticamente inefectivas en la fase crónica. Por otra parte, la leishmaniasis es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las enfermedades tropicales más importantes que afectan al hombre, encontrándose difundida en más de 88 países en 4 continentes, con 350 millones de personas en riesgo, 12 millones de casos reportados con un índice aproximado de 2 millones de nuevos casos anuales, así como 57.000 muertes reportadas al año (Alvar y col., 2012; Costa-da-Silva y col., 2022). En el caso particular de la leishmaniasis visceral, se trata de una de las enfermedades tropicales más desatendidas del mundo y afecta principalmente a los países más pobres. Así, con una tasa de mortalidad del 90 % si no se trata, la leishmaniasis visceral es responsable de más de 50.000 muertes y de aproximadamente entre 200.000 y 500.000 nuevos casos de infección cada año, lo que la convierte en la segunda causa de muerte por parásitos en el mundo después de la malaria (Al-Salem y col., 2016).

En Venezuela, la leishmaniasis es endémica y difundida en todos los estados del país. Aunque la epidemiología no está actualizada en nuestro país, entre 1955 y 2002 el Ministerio de Salud registró cerca de 50.000 casos de leishmaniasis cutánea y más de 2.000 de leishmaniasis visceral. El tratamiento actual en Venezuela se realiza mediante el uso de un antimonial pentavalente (Glucantime), de alta toxicidad, que provoca graves efectos secundarios en los órganos renales, cardíacos y hepáticos.

Los parásitos *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* spp. generan la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis, respectivamente. Los tratamientos quimioterapéuticos actuales aprobados para ambas enfermedades presentan importantes problemas de toxicidad en los pacientes tratados, por lo que es necesario desarrollar tratamientos más eficaces. En nuestro laboratorio, en los últimos años, hemos venido trabajando en la búsqueda de nuevas drogas con potencial terapéutico contra la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis. Nos hemos enfocado, como estrategia, en lo que se ha denominado reposicionamiento o reutilización de drogas, que consiste en intentar redescubrir viejas drogas desarrolladas para el tratamiento de distintas enfermedades, con efecto sobre otros parásitos, en particular sobre tripanosomatidios (Sbaraglini y col., 2016). Este enfoque tiene la ventaja de permitir avanzar más rápidamente en su puesta en el mercado farmacéutico, ya que se evitarían todos los estudios clínicos previos en humanos, considerando que la farmacocinética y la farmacodinámica ya han sido establecidas. Hay muy poca inversión por parte de la industria farmacéutica en estas enfermedades desatendidas, por razones estrictamente económicas. En este sentido, parece racional intentar utilizar drogas, por ejemplo, contra hongos

patógenos, cuya inversión en su desarrollo es mucho mayor, ya que cuentan con un mercado excelente en Europa y en Estados Unidos. Entre las drogas incluidas en la presente revisión se encuentran la miltefosina, la amiodarona y sus derivados, la pentamidina, el posaconazol, el itraconazol y el SQ 109 (Figura 1). Este último, un novedoso compuesto en Fase III para el tratamiento de la tuberculosis resistente, ha tomado mucha importancia recientemente, ya que es capaz de tener un efecto letal en varios otros organismos parasitarios, incluyendo a *Trypanosoma cruzi* (Veigas-Santos y col., 2015), *Leishmania mexicana* (García-García y col., 2016), *L. donovani* (Gil y col., 2020) y *Trichomonas vaginalis* (Guinancio de Souza y col., 2023).

Cabe destacar entre estas drogas a los azoles como Itraconazol y posaconazol, inhibidores de la síntesis de ergosterol (Figura 1), que afectan de una manera similar a diferentes hongos y a los parásitos *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* spp., ya que estos patógenos poseen la misma diferencia con respecto a las células de humanos, que es la sustitución del colesterol en sus membranas por ergosterol (Figura 2), indispensable en el desarrollo del ciclo de vida de estos organismos (Urbina y col., 1998; Benaim y col., 2006).

Algunas de las drogas mencionadas ya han perdido la patente, por lo que resultan muy económicas. Es el caso de la amiodarona (Figuras 1 y 2), un antiarrítmico de amplio uso, el cual tiene un efecto muy potente tanto *In vitro* como *in vivo*, sobre *Trypanosoma cruzi* presentando un marcado efecto sinergístico cuando se combina con el posaconazol (Benaim y col., 2006), y en el caso de *Leishmania mexicana*, cuando se suministra con miltefosina (Serrano y col., 2009b).

Regulación del Ca^{2+} en tripanosomatidios

El Ca^{2+} desempeña un papel destacado como señal en la regulación de numerosos procesos relacionados con la viabilidad de diferentes tripanosomatidios (Benaim y col., 2020). Por ejemplo, es fundamental en el proceso de invasión de la célula huésped por el parásito (Docampo y Moreno, 1996), así como en la multiplicación y la

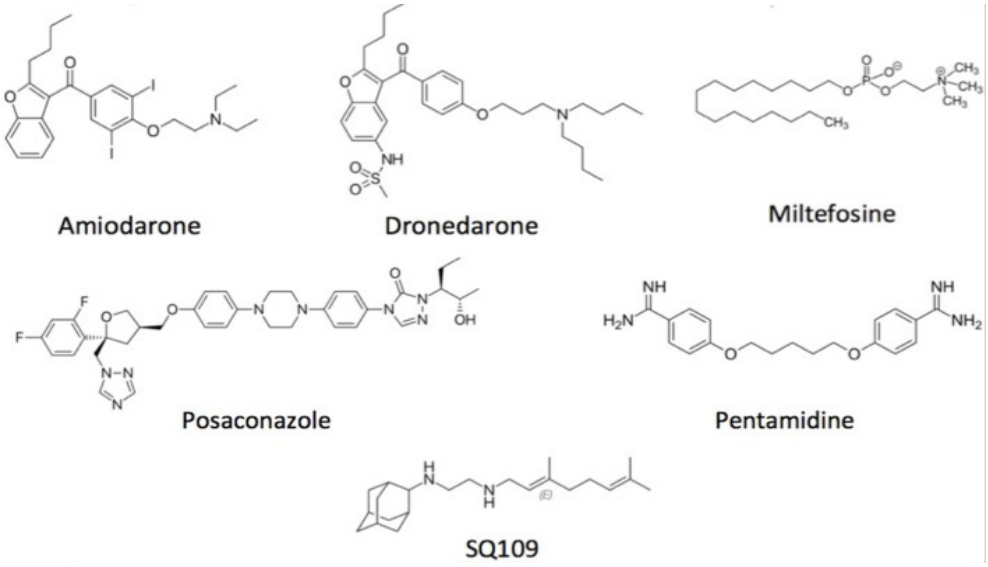


Figura 1. Estructura de los distintos compuestos discutidos.
Tomado de Benaim y col., 2020, con autorización

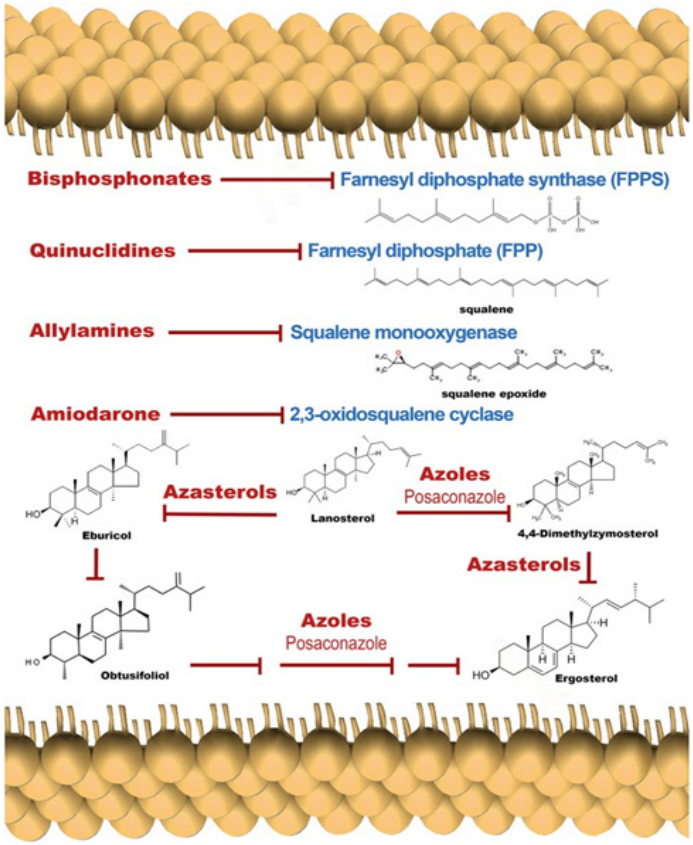


Figura 2. Esquema de las vías de síntesis del ergosterol, que muestra los sitios de acción de los principales inhibidores. Tomado de Benaim y col., 2020

diferenciación de estos parásitos (Lammel y col., 1996) y en el establecimiento de la muerte celular programada o apoptosis (Irigoín y col., 2009). También se ha demostrado su participación directa en la regulación del volumen celular del parásito mediante la osmorregulación (Rohloff y col., 2003), entre otras funciones esenciales para la vida de estos parásitos.

En cuanto a su regulación intracelular (Figura 3) se destacan los acidocalcisomas, los cuales han sido descritos como organelos acídicos capaces de acumular grandes cantidades de Ca^{2+} (Docampo y col., 1995; Docampo y Moreno, 2011; Benaim y García, 2011). También, el mitocondrión único gigante presente en tripanosomatidios, que ocupa el 12% del volumen celular (Figura 3) y utiliza la diferencia electroquímica de protones ($\Delta\Psi_m$) existente entre su membrana interna y el interior mitocondrial para acumular Ca^{2+} con alta capacidad (Benaim y col., 1990; Docampo y col., 2021). Presenta tanto semejanzas como diferencias respecto a las mitocondrias humanas (Benaim y García, 2011; Docampo y col., 2021). El ADN mitocondrial es tan grande que puede verse con un microscopio simple. Se denomina kinetoplasto y se le atribuye el nombre a toda la familia de los tripanomomatidos.

Como mecanismo de transporte hacia el exterior celular, estos parásitos presentan una bomba de Ca^{2+} en su membrana plasmática (Figuras 3 y 4), que presenta muchas semejanzas con la PMCA (por sus siglas en inglés, *Plasma Membrane Calcium Pump*) de humanos, como la estimulación por calmodulina, proteína esencial en el papel del Ca^{2+} como señalizador universal (Figuras 3 y 4), pero también presenta diferencias fundamentales respecto a la enzima homologa de humanos (Benaim y Romero, 1990; Benaim y col., 1991; 1993a; 1993b; Perez-Gordonez y col., 2017).

La calmodulina (CaM) de los trypanosomatidios merece especial atención, ya que presenta un 11% de diferencia en su composición de aminoácidos con respecto a la CaM de vertebrados (idéntica en todas las especies de este extenso *Phylum*), a pesar de que las dos poseen 148 aminoácidos. Esto la hace particularmente interesante, por tratarse de una proteína extremadamente bien conservada en términos evolutivos (García-Marchan y col., 2009). Sin embargo,

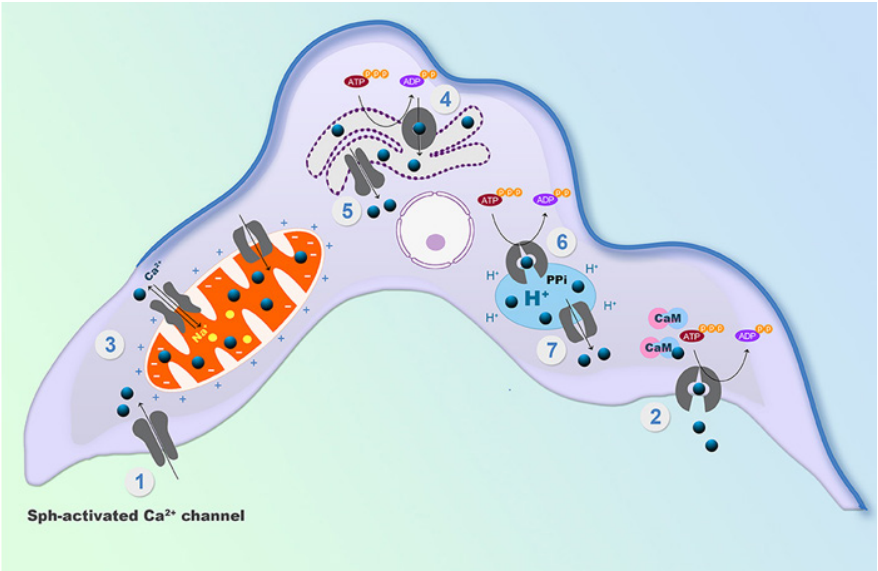


Figura 3. Representación esquemática de los mecanismos implicados en la regulación intracelular del Ca^{2+} en los tripanosomatidios. (1) Canal de Ca^{2+} activado por esfingosina, responsable de la entrada de Ca^{2+} en el parásito. (2) Bomba de Ca^{2+} de la membrana plasmática (PMCA) regulada por calmodulina, responsable de la extrusión de Ca^{2+}. (3) Uniporte de Ca^{2+} mitocondrial (MCU) e intercambiador Na^{+}/ Ca^{2+} en el mitocondrión único del parásito. (4) Bomba de Ca^{2+} tipo "SERCA" en el retículo endoplasmático. (5) Canal de Ca^{2+} para la liberación del catión. (6) ATPasa de Ca^{2+} de tipo PMCA, responsable de la acumulación de Ca^{2+} en los acidocalcisomas, y (7) el receptor de IP3, responsable de la liberación de Ca^{2+} desde los acidocalcisomas al citoplasma. Tomado de: Benaim y col., 2020, con autorización

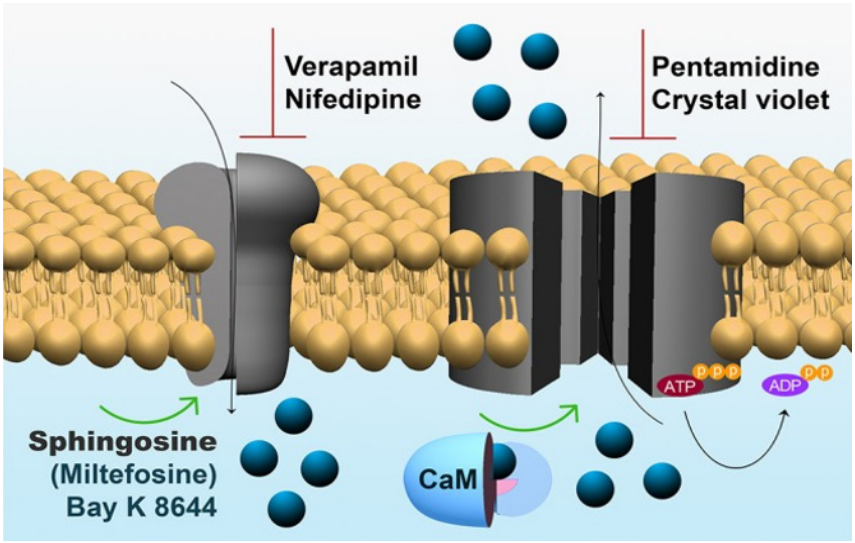


Figura 4. Modelo expandido de los mecanismos de regulación de Ca^{2+} en la membrana plasmática de los tripanosomatidios. ***Izquierda***: El canal de Ca^{2+} estimulado por esfingosina, donde se representa la activación por la mitelfosina y el clásico agonista Bay K 8644, y la inhibición por nifedipina (dihidropiridina) y verapamilo (fenilalquilamina). ***Derecha***: La PMCA estimulada por la CaM, donde se muestra su inhibición por pentamidina y por el cristal violeta. Tomado de Benaim y col., 2020, con autorización

las razones de estas notables diferencias no están del todo claras y merecen ser estudiadas (Benaim y García, 2011). Uno de los blancos de la CaM, bastante bien caracterizados en estos parásitos, es la Ca^{2+}-ATPasa de la membrana plasmática (PMCA) (Figuras 3 y 4). La modulación de la PMCA ha sido consistentemente observada en todos los tripanosomatidios estudiados hasta la fecha (Benaim y García, 2011), lo que sugiere un mecanismo de regulación conservado del Ca^{2+} intracelular en estos parásitos. Notablemente, esta ATPasa también puede ser activada indistintamente por la calmodulina (CaM) de vertebrados, lo que genera una respuesta bioquímica comparable a la inducida por la CaM autóloga, tanto cualitativa como cuantitativamente. De manera que las grandes diferencias entre estas CaMs no se explican por su acción sobre esta enzima blanco. Por lo tanto, funcionalmente este hecho parece implicar que otra proteína estimulada por CaM aún no identificada en estos parásitos, debería estar presente, explicando así las significativas diferencias evolutivas entre ambas CaMs. Desde una perspectiva terapéutica, este fenómeno representa un punto de interés estratégico, ya que la identificación y caracterización de esta enzima blanco podría permitir el diseño de inhibidores específicos que alteren la homeostasis del Ca^{2+} en el parásito sin afectar las células del hospedador. Con respecto a este punto, el canal de Ca^{2+} que se menciona a continuación podría ser este blanco diferencial, ya que el ortólogo de humanos es regulado por la CaM.

Como mecanismo de entrada del Ca^{2+} al interior del citoplasma, se ha determinado que en estos parásitos existe un canal análogo al canal de Ca^{2+} sensible al potencial (VGCC tipo L, por sus siglas en inglés) presente en mamíferos (Figuras 3 y 4), pero con notables diferencias. Entre otras, su sensibilidad al esfingolípido esfingosina y su independencia de voltaje (al menos en *T. cruzi*). Este canal fue identificado primero en *L. mexicana* (Benaim y col., 2013) y, más recientemente, en *T. cruzi*, donde se ha aislado y caracterizado electrofisiológicamente mediante la técnica de *Patch Clamp* (Rodríguez-Duran y col., 2019). También más recientemente ha sido identificado en *T. brucei* (Huang y col., 2025), y en *T. equiperdum* (Perez-Gordones y col., 2024). Este mismo año se realizó un estudio comparativo con el ortólogo de humanos, en el que se explican las dificultades inherentes al descubrimiento de este canal tan elusivo y la posible razón de su activación por miltefosina (Benaim y col., 2025), basándose en la similitud estructural con el principal activador del mismo identificado hasta el presente, la esfingosina.

Se ha demostrado que todas las drogas descritas en este trabajo ejercen su efecto parasitocida, al menos en parte, mediante la perturbación de la homeostasis intracelular del Ca^{2+} en estos organismos. Esta característica ha permitido postular que los mecanismos involucrados en la regulación del Ca^{2+} intracelular constituyen un blanco terapéutico muy prometedor para el desarrollo de fármacos contra estas enfermedades parasitarias (Benaim y García, 2011; Benaim y col., 2020). A continuación, presentaremos una descripción de los hechos más destacados de estas drogas en distintos tripanosomatidios.

Posaconazol

El posaconazol se ha mostrado como un fármaco muy prometedor. Es un derivado cuya síntesis está basada en la estructura del Itraconazol, inhibidor de la síntesis de ergosterol (Urbina y col., 1998), resultando

ser 2 órdenes de magnitud más potente que su precursor (Molina y col., 2000). De hecho, ha sido exitoso como tratamiento compasivo al menos en un caso en humanos. Se trató de una paciente argentina en España que presentaba un cuadro crítico de lupus eritematoso sistémico (enfermedad autoinmune). Cuando la paciente fue inmunosuprimida para atenuar los síntomas, desarrolló un Chagas agudo escondido que se exacerbó al inhibirse la respuesta inmune, y el posaconazol permitió la cura del paciente (Pinazo y col., 2010). Existe otro caso de tratamiento exitoso con posaconazol, también en un paciente bajo tratamiento compasivo, pero en este caso, por leishmaniasis cutánea (Paniz-Mondolfi y col., 2011).

A pesar de las grandes expectativas generadas sobre la posibilidad de utilizar este fármaco (aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como antimicótico de amplio espectro) en la enfermedad de Chagas, los primeros estudios no fueron alentadores. Así, en un ensayo clínico diseñado para evaluar la seguridad y eficacia del posaconazol, del benznidazol y de su combinación para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas crónica, denominado "STOP-Chagas", los resultados obtenidos no fueron nada prometedores (Morillo y col., 2017). Aunque el estudio fue muy relevante, varios aspectos del diseño experimental y de la interpretación de los resultados merecen un análisis más detallado. Una explicación muy factible para la falta de actividad antiparasitaria del posaconazol en este ensayo en contraste con la actividad curativa demostrada anteriormente en varios modelos murinos, es que el fármaco se administró en la dosis óptima para humanos en su formulación de suspensión líquida (400 mg, dos veces al día); las exposiciones sistémicas en humanos a esa dosis son del 10 % al 20 % de las medidas en ratones a la dosis curativa contra *T. cruzi* de 20 mg/kg al día (Urbina, 2017). Esto indica que los pacientes recibieron una dosis insuficiente de posaconazol como tratamiento contra *T. cruzi* (Urbina, 2017). Como reconocieron los investigadores (Morillo y col., 2017), el breve período de seguimiento de un año no permitió evaluar el efecto de los diferentes tratamientos en la evolución clínica a largo plazo de los pacientes, ni sus efectos a corto plazo sobre la carga parasitaria de los pacientes tratados.

Amiodarona y sus derivados

La amiodarona es un antiarrítmico de clase III (Figura 1). Es un fármaco ampliamente utilizado para la restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular. Actúa bloqueando los canales de potasio (K^+), sodio (Na^+) y calcio (Ca^{2+}), además de ejercer un efecto antagonista sobre los receptores adrenérgicos α y β (O'Donovan 2006; Nattel y col., 2008). La amiodarona también se ha utilizado como antiarrítmico en el tratamiento de ciertas miocardiopatías chagásicas.

Se ha demostrado que la amiodarona puede inducir la disrupción de la regulación del Ca^{2+} en *T. cruzi*, alterando el potencial electroquímico mitocondrial (Benaim y col., 2006). Este mismo efecto ha sido observado en *L. mexicana* (Serrano-Martin y col., 2013a).

La amiodarona también tiene un marcado efecto sobre *Leishmania mexicana* (Serrano-Martin y col., 2009a), agente causal de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea, y se ha demostrado

que produce alcalinización de los acidocalcisomas de dichos parásitos. Esta perturbación de la homeostasis del Ca^{2+} induce su muerte. La amiodarona también puede inhibir la síntesis de ergosterol en estos parásitos. Se ha demostrado que la amiodarona y sus derivados también tienen un marcado efecto sobre otro parásito humano, *Trichomonas vaginalis* (de Souza y col., 2022).

Los resultados con la amiodarona han sido bastante prometedores, no solo en experimentos *in vitro* sobre los parásitos o *in vivo* en ratones, sino también en experimentos realizados con perros infectados naturalmente con la enfermedad de Chagas, un modelo experimental ideal que simula con excelencia, incluyendo el nivel cardíaco, el desarrollo de la enfermedad en humanos (Madigan y col., 2018). En un estudio realizado en Texas y Louisiana, EE. En UU., sobre 121 perros infectados naturalmente con la enfermedad de Chagas, se demostró que la combinación de amiodarona con itraconazol (denominada "amiozol") fue altamente eficaz, produciendo la cura parasitológica en la gran mayoría de los casos tratados (Madigan y col., 2018). En este trabajo se utilizó itraconazol y no posaconazol, a pesar de que, como se mencionó, es más potente que su precursor. Esta decisión se dispuso considerando que el primero ya ha perdido la patente y, por lo tanto, es un fármaco muy económico, al igual que la amiodarona. Estos estudios con perros infectados pavimentan el camino para estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Chagas que empleen la misma combinación de fármacos. De hecho, la combinación de amiodarona con itraconazol también ha sido utilizada en humanos (aunque excepcionalmente como "tratamiento compasivo"), tanto en un caso de enfermedad de Chagas (Paniz-Mondolfi y col., 2009) como en la leishmaniasis (Paniz-Mondolfi y col., 2008), lo cual respalda ampliamente su potencial uso en ensayos clínicos contra estas infecciones.

En la búsqueda de nuevas drogas basadas en la estructura de la amiodarona, la dronedarona, un nuevo compuesto derivado de la amiodarona producida por Sanofi-Aventis, fue aprobada por la FDA como antiarrítmico en el 2009. Este compuesto posee la misma estructura que la amiodarona, con la diferencia de que no presenta los dos átomos de yodo y presenta un carácter menos hidrofóbico, lo que le confiere un perfil de seguridad mejorado y menor toxicidad. Se ha reportado la actividad anti-*T. cruzi* de éste derivado del benzofurano (Benaim y col., 2012; Benaim y Paniz-Mondolfi, 2012), demostrando que presenta un efecto antiproliferativo sobre epimastigotes (IC_{50} de 4,9 µM) y amastigotes en el interior de células de mamífero (células Vero) con un IC_{50}= 0,75 µM), y que la acción sobre epimastigotes está mediada en parte por la alteración de la homeostasis del Ca^{2+} intracelular, a través de la disipación del potencial electroquímico mitocondrial y de la alcalinización de los acidocalcisomas (Figura 5). También se reportó la actividad inhibitoria de la dronedarona sobre *L. mexicana* con una IC_{50} de 115 nM sobre promastigotes y un valor correspondiente de 0,65 nM sobre amastigotes (Benaim y col., 2014). Este valor es 1000 veces menor que el observado en amastigotes de *T. cruzi*. Al igual que en este último parásito, la actividad antiparasitaria sobre promastigotes de *L. mexicana*

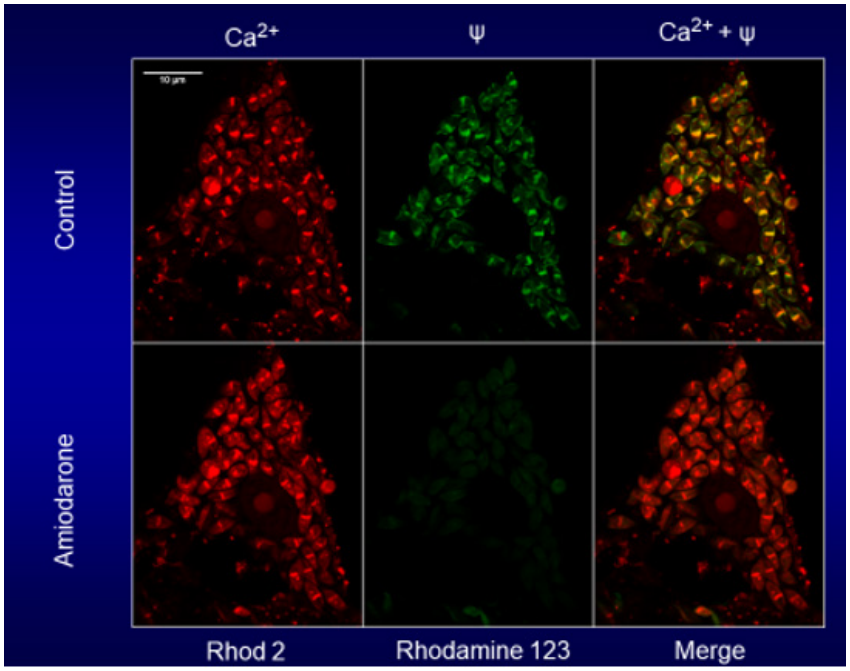


Figura 5. Efectos de la Amiodarona (AMIO) en la homeostasis del Ca^{2+} en amastigotes de *T. cruzi*. Células Vero-infectadas fueron doblemente marcadas con Rhod-2 (rojo) y Rhodamina 123 (verde) para visualizar la concentración de Ca^{2+} mitocondrial y el potencial eléctrico transmembrana (Δφm), respectivamente. (A) Células de control, (B) células tratadas con 12,5 μM de AMIO por 20 min. Se observa la drástica reducción del potencial de membrana mitocondrial inducida por AMIO y el correspondiente incremento de la concentración de Ca^{2+} citoplasmático libre en los parásitos. A la derecha se observa la yuxtaposición en la que las mitocondrias de los amastigotes en anaranjado (rojo y verde). Estos efectos no se observaron en las células del hospedador. Tomado de: Benaim y col., 2006, con autorización

está mediada por la alteración del nivel de Ca^{2+} citoplasmático, liberado desde compartimientos intracelulares. Esto se atribuyó a los dos organelos que sirven como almacenes de Ca^{2+}: la mitocondria (que resultaba desenergizada) y los acidocalcisomas (en los que se producía su alcalinización) tras la exposición de los promastigotes a 115 nM de dronedarona. Es importante recordar que estos dos organelos están directamente relacionados, además, con la bioenergética de estos parásitos, conjuntamente con su participación directa en la regulación de la concentración del Ca^{2+} intracelular ($([Ca^{2+}]_i$). Por otra parte, se demostró que la dronedarona, al igual que su predecesor, es capaz de inhibir la biosíntesis de ergosterol en *L. mexicana*, también a nivel de la oxidoescualeno ciclasa (Benaim y col., 2014), lo que explica su potente efecto sobre esos parásitos.

Se ha demostrado que derivados de benzofuranos basados en la estructura de la amiodarona, específicamente un compuesto denominado Amioder, presentan excelentes resultados potenciales frente a estos parásitos (Pinto-Martínez y col., 2018; Martínez-Sotillo y col., 2019; Benaim y col., 2022). Asimismo, se demostró el efecto de la amiodarona, la dronedarona y del Amioder

sobre otro parásito humano, *Trichomonas vaginalis* (de Souza y col., 2022).

También ha sido demostrado que el efecto combinado de la amiodarona con el posaconazol produce un profundo efecto sinérgico, tanto *in vitro*, utilizando macrófagos infectados con amastigotes de *T. cruzi*, como *in vivo* sobre ratones infectados con estos parásitos (Benaim y col., 2006), lo cual apoya fuertemente la mencionada combinación de fármacos, como posible estrategia terapéutica, apoyando además la idea de combinar amiodarona con azoles inhibidores de la síntesis de ergosterol, como es el caso del Amiozol.

Pentamidina

La pentamidina (4-(5-4-carbamimidoilfenoxi) pentoxi benceno carboximidamida), es una diamidina aromática (Figura 1) aprobada para el tratamiento de las infecciones oportunistas causadas por el hongo *Pneumocystis carinii*. Aunque también se ha reportado un importante efecto contra *T. cruzi* y sobre *L. donovani*, causante de la leishmaniasis visceral, la forma mortal de esta infección. La pentamidina se une selectivamente al ADN kinetoplástico de estos parásitos, lo que inhibe su replicación. El uso clínico está limitado por una amplia gama de efectos adversos, entre ellos la toxicidad renal, hepática y cardíaca (Yadagiri y col., 2023). También se ha reportado que el mecanismo de acción de la pentamidina en *Leishmania* spp. se produce mediante la disrupción de la síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos (Zhang y col., 2025).

Con respecto a la regulación intracelular del Ca^{2+}, se ha demostrado que la pentamidina inhibe selectivamente la bomba de Ca^{2+} de la membrana plasmática (PMCA) del parásito *T. brucei*, causante de la enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana. La pentamidina bloquea la actividad de la ATPasa de la PMCA, impidiendo la conversión de ATP en ADP necesaria para el transporte activo de Ca^{2+}, sin inhibir significativamente la PMCA en células de mamífero (es decir, del hospedador), lo que sugiere una diferencia estructural o conformacional aprovechable para el diseño de fármacos selectivos (Benaim y col., 1993).

SQ-109 y sus derivados

El compuesto SQ109 (N-adamantan-2-il-N'-((E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-etano-1,2-diamina) fue desarrollado originalmente como un agente antimicobacteriano contra Mycobacterium tuberculosis multirresistente. Actualmente se encuentra en la fase clínica IIb/III y ha sido objeto de estudios de reposicionamiento para enfermedades parasitarias desatendidas (Sacksteder y col., 2012). Se ha demostrado que tiene un notable efecto *in vitro* sobre *cultivos de T. cruzi* (Veigas-Santos y col., 2015), *L. mexicana* (García-García y col., 2016) y *L. donovani* (Gil y col., 2020). En todos estos casos se demostró un efecto directo de esta droga sobre la mitocondria y los acidocalcisomas de estos parásitos, lo que conlleva una elevación de la concentración intracelular de Ca^{2+} en estos organismos (Benaim y col., 2021).

Se sintetizaron 18 derivados del SQ109, demostrándose un potente efecto de algunos de ellos tanto sobre *Mycobacterium tuberculosis* como sobre varias especies de *Trypanosoma* y *Leishmania* (Stampolaki y col., 2023).

Sin embargo, uno de los hallazgos más interesantes de este trabajo es el efecto de uno de los derivados obtenidos sobre el parásito responsable de la malaria, *Plasmodium falciparum* (Stampolaki y col., 2023). No obstante, esta ambigüedad respecto del efecto de ciertos compuestos capaces de actuar simultáneamente sobre varios parásitos parece ser bastante frecuente (Gutiérrez y col., 2023).

En un estudio muy reciente, con uno de los derivados obtenidos a partir de SQ109, se observó un efecto notable sobre *L. mexicana*, disminuyendo el IC_{50} frente a amastigotes (fase clínicamente relevante) en tres órdenes de magnitud con respecto al valor obtenido frente a promastigotes (1,7 nM vs. 1,6 µM), y, simultáneamente, una menor toxicidad sobre macrófagos (~61 µM). Estos dos efectos combinados resultan en un índice de selectividad sorprendentemente alto para este derivado (Pandey y col., 2025), denominado MeSQ109, ya que, a diferencia de su precursor, solo presenta una metilación muy cercana al grupo adamantilo. Estos hallazgos también demuestran la importancia de desarrollar derivados a partir de la modificación química de nuevas drogas exitosas, ya que pequeños cambios en la estructura de la molécula original pueden derivar en nuevos compuestos con ventajas terapéuticas superiores.

Miltefosina

La miltefosina, un alquil lisofosfolípido, fue utilizada originalmente para el tratamiento del cáncer de mama. Posteriormente, se ha utilizado con mucho éxito en la leishmaniasis visceral (Dorlo y col., 2012; Croft y col., 2003; de Castro y col., 2004). Actualmente es la única droga aprobada como terapia oral para esta enfermedad (Croft y col., 2003; Croft y Engels, 2006; Urbina, 2006). Sin embargo, presenta algunas desventajas importantes, como su efecto teratogénico notable, por lo que no puede usarse en mujeres embarazadas o con sospechas de embarazo. También se ha reportado que induce resistencia en ciertos pacientes. A pesar de lo anterior, la miltefosina se considera una excelente alternativa para el tratamiento de la leishmaniasis.

En este sentido, es importante mencionar que estudios *in vivo* en modelos murinos infectados con *L. mexicana* han demostrado que la administración simultánea de miltefosina y amiodarona produce un efecto sinérgico que se traduce en una cura parasitológica del 90% (Serrano-Martín et al., 2009b). Este resultado fue validado mediante PCR directa sobre ADN extraído de las lesiones cutáneas, lo que confiere alta sensibilidad y especificidad al seguimiento terapéutico.

El mecanismo de acción postulado originalmente es la inhibición de la síntesis de fosfatidilcolina (Lira y col., 2001; Urbina, 2006), aunado a la perturbación del metabolismo de los esfingolipidos y los esteroles (Rakotomanda y col., 2007; Armitage y col., 2018). Otro efecto importante reportado para esta droga se relaciona con la inducción del proceso apoptótico, que conduce a la muerte de los parásitos. Por ejemplo, en *L. donovani* se ha demostrado que la miltefosina induce la condensación y la fragmentación del ADN, así como otras características asociadas a este proceso (Verma y Dey, 2004). Otro blanco esencial de este fármaco es el único mitocondrion presente en estos parásitos. En un trabajo pionero

se demostró que la miltefosina disminuye el consumo de oxígeno, simultáneamente con la reducción del complejo enzimático mitocondrial citocromo c-oxidasa (Luque-Ortega y Rivas, 2007), alterando la bioenergética del parásito al afectar su principal productor de energía.

A pesar de todas estas evidencias y varias otras relacionadas (Benaim y Paniz-Mondolfi, 2024), se ha demostrado más recientemente que el mecanismo de acción de la miltefosina, está más relacionado con la perturbación de la homeostasis del Ca^{2+} del parásito, actuando sobre varios sistemas bioenergéticos y regulatorios de la concentración intracelular del Ca^{2+}, como la mitocondria y los acidocalcisomas (Pinto-Martínez y col., 2018). Más importante aún, se ha demostrado que la miltefosina sustituye a la esfingosina en la inducción de la apertura del canal de Ca^{2+} de la membrana plasmática (Figuras 3 y 4). Este hecho no es de extrañar si se considera la extraordinaria similitud estructural y funcional, en cuanto a sus parámetros farmacocinéticos, entre ambos compuestos (Figura 6C). Hay que resaltar que la miltefosina es aún más potente en su acción sobre el canal que la misma Sph, ya que tiene un efecto máximo a una concentración de 4 µM, mientras que el esfingolípido activa el canal a una concentración mucho mayor (entre 10 y 20 µM).

Este efecto de la miltefosina se puede observar en la Figura 6A, donde la inducción de la apertura del canal de Ca^{2+} por este fármaco conlleva una rápida y sostenida elevación de la $(Ca^{2+})_i$, lo que simula perfectamente el efecto observado con Sph (Figura 6B). Estos efectos no son aditivos, lo que indica que ambos compuestos actúan sobre el mismo blanco: el canal de Ca^{2+} de la membrana plasmática. La entrada masiva de Ca^{2+} a través de este canal conlleva la muerte celular al afectar también los acidocalcisomas y la mitocondria. Estas evidencias respaldan fuertemente la búsqueda de otras moléculas similares a la Sph y a la miltefosina, capaces de activar la entrada de Ca^{2+} a través de este canal, considerando su posible aplicabilidad terapéutica. De hecho, se ha demostrado que un compuesto bastante similar a la miltefosina actúa sobre la leishmaniasis cutánea y visceral y resulta más eficaz que su antecesor. Se trata de la oleilfosfocolina, que, al menos en ratones, se ha demostrado como un efector interesante y muy potente (Van Bocxlaer y col., 2023).

Efecto de la miltefosina sobre el sistema inmune

Este punto merece especial atención, considerando que la miltefosina presenta, además de su efecto parasitocida, un complejo efecto pleiotrópico inmunomodulatorio que exacerba notablemente su potencial terapéutico (Benaim y Paniz-Mondolfi, 2024). Esto incluye un notable efecto sobre los macrófagos, en los que la leishmania establece su primer contacto para iniciar la infección. Por lo tanto, una de las poblaciones celulares más importantes en la patogénesis de la leishmaniasis son los macrófagos, que desempeñan un papel central en el establecimiento de la enfermedad.

La interacción entre los macrófagos y la leishmania es fundamental en la patogénesis de la infección, ya que sirve tanto como entorno crucial para la supervivencia, replicación y diferenciación de los parásitos, como defensa de primera línea para su eliminación. Así, en modelos

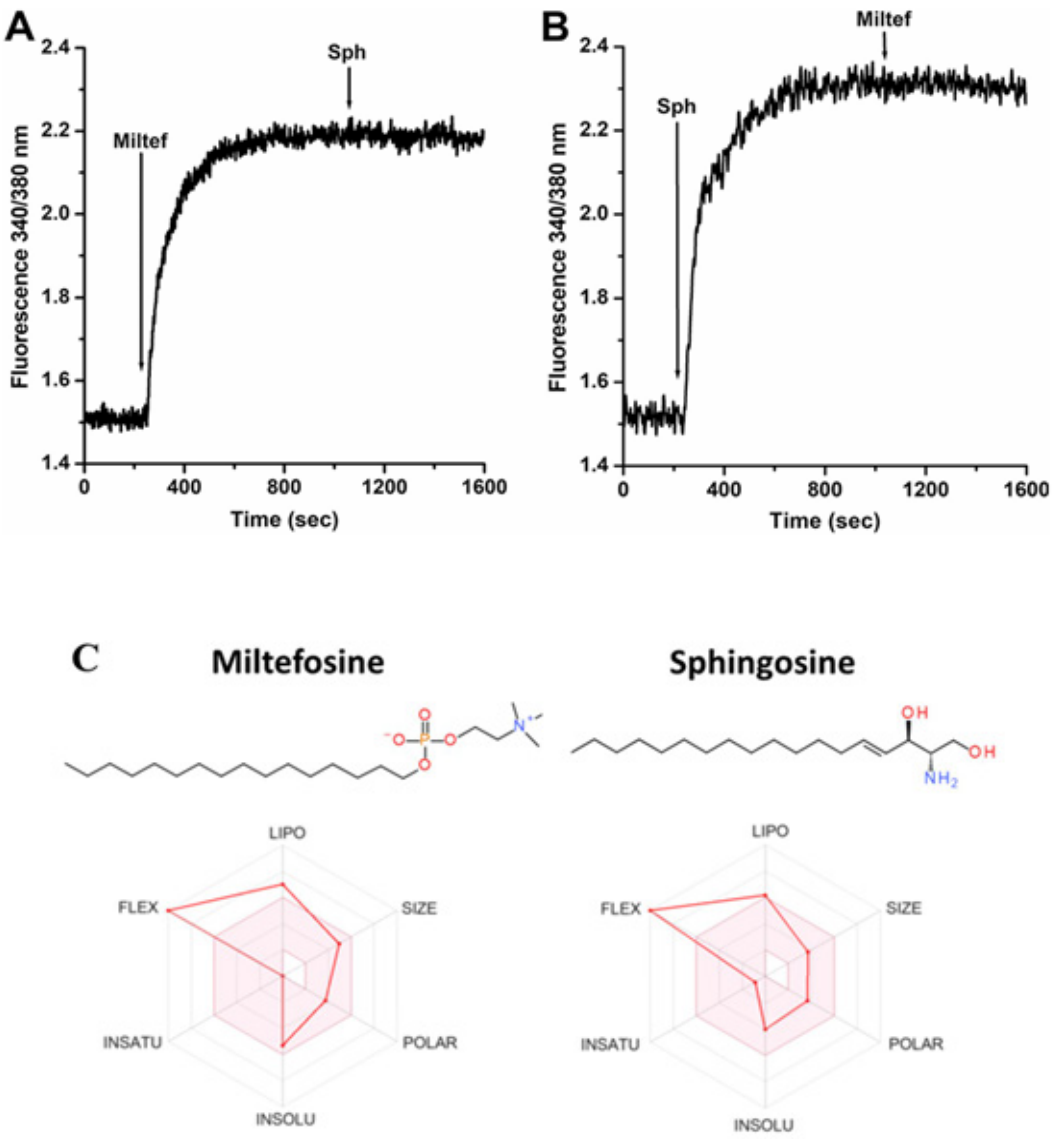


Figura 6. (A y B) Efecto de la miltefosina y la esfingosina (Sph) sobre la concentración de Ca^{2+} citoplasmático en promastigotes del *L. donovani*. Los promastigotes fueron cargados con Fura 2, y los compuestos indicados se añadieron en los puntos indicados por las flechas. (A) Se añadió miltefosina (4 μM) en presencia de 2 mM de $CaCl_2$ extracelular, seguido de Sph (10 μM). (B) Se añadió Sph (10 μM) y luego miltefosina (4 μM). Datos tomados de Pinto-Martínez y col., 2018, con permiso de la American Society for Microbiology. (C) Análisis de parámetros farmacocinéticos (ADME: Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) de la miltefosina y de la esfigosina. El área roja indica un espacio fisicoquímico adecuado para la bioaccesibilidad oral, obtenido a partir de los parámetros del software Swiss ADME. Lipofilicidad (LIPO): XLOGP3 entre -0,7 y +5; Peso molecular (SIZE): entre 150 y 500 g/mol; Polaridad (POLAR): TPSA entre 20 y 50 Å; Solubilidad (INSOLU): log S (ESOL) entre -6 y 0; Saturación (INSATU): fracción de carbonos en la hibridización sp3 entre 0,25 y 1; Flexibilidad (FLEX): no más de 9 enlaces rotables. Datos tomados de Benaim y col. (2025)

experimentales de leishmaniasis, los macrófagos desempeñan un papel fundamental en el establecimiento de la infección (Costa-da-Silva y col., 2022).

En este sentido, es importante destacar que los macrófagos presentan versatilidad durante la leishmaniasis, diferenciándose en fenotipos distintos, M1 o M2. Los macrófagos M1 contribuyen al control de la enfermedad mediante la producción de citocinas proinflamatorias, óxido nítrico (NO) y especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que potencia las respuestas Th1 (Carneiro y col., 2016). Esta activación favorece un entorno propicio para combatir la infección. Por otro lado, los macrófagos M2 desempeñan un papel en la progresión de la enfermedad al aumentar la producción de citocinas inmunosupresoras como la IL-10 y el TGFβ, lo que favorece las respuestas Th2. Esta dualidad en la polarización de los macrófagos subraya su papel central en la coordinación de la respuesta inmunitaria durante la infección por leishmania, lo que influye en el delicado equilibrio entre la supervivencia del parásito y la defensa del huésped (Almeida y col., 2023).

Se ha demostrado que la miltefosina ejerce diversos efectos sobre la homeostasis lipídica de los macrófagos (Iacano y col., 2019), incluida la inhibición del ensamblaje del inflamasoma NLRP3, un componente crucial de la respuesta inmunitaria innata contra la leishmania. Durante la infección, estos parásitos desencadenan la activación del inflamasoma NLRP3 para restringir la replicación intracelular del parásito (Iacano y col., 2019). Curiosamente, la influencia de la miltefosina en la inhibición del ensamblaje del inflamasoma NLRP3 podría afectar a la capacidad del hospedador para montar una defensa eficaz contra la leishmania. La intrincada interacción entre la miltefosina, la dinámica lipídica de los macrófagos y el inflamasoma NLRP3 pone de relieve la complejidad de la interacción entre el hospedador y el parásito, subrayando el potencial papel de la miltefosina en la modulación de la respuesta inmunitaria durante la infección. Al igual que en el caso de las células NK, los efectos inmunomoduladores de la miltefosina sobre los macrófagos merecen ser explorados más a fondo, ya que pueden ser clave para comprender mejor los mecanismos que subyacen a la resistencia a la miltefosina.

Conclusiones y Perspectivas

En el presente trabajo presentamos el efecto de diferentes drogas reutilizadas con segundo propósito y de sus combinaciones, con el fin de establecer nuevas estrategias para combatir la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis. Se puede observar que todas las drogas estudiadas coinciden en la perturbación de la homeostasis intracelular del Ca^{2+} de los diferentes parásitos como mecanismo de acción común, al menos parcialmente, lo cual reafirma el concepto que este sistema de regulación es clave para la sobrevivencia del parásito y debe ser observado como un blanco de acción privilegiado, más aun tomando en cuenta que presenta diferencias substanciales con respecto a las células humanas.

En particular, el éxito del tratamiento en perros infectados naturalmente con Chagas, con la combinación de amiodarona e itraconazol (Amiozol), pavimenta el camino para su utilización en humanos en un futuro que esperamos cercano. La aparición de nuevas drogas con alto

potencial terapéutico, como el SQ109 y sus derivados, también plantea nuevas posibilidades terapéuticas que deben considerarse. La miltefosina también destaca, ya que es la única demostrada hasta el presente capaz de producir un incremento notable en la $(Ca^{2+})_i$ de los parásitos, al activar el canal de la membrana plasmática, con consecuencias significativas sobre la mitocondria y los acidocalcisomas, organelos directamente involucrados en la bioenergética de estos parásitos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el FONACIT (2023PGP315 y 2023PGP099) y CDCH-UCV (Proyecto Grupal 2025).

Referencias Bibliográficas

Almeida FS, Vanderley SER, Comberlang FC, Andrade AG, Cavalcante-Silva, LHA, Silva ES Palmeira, PHS, Amaral IPG, Keesen TSL. 2023, Leishmaniasis: Immune cells crosstalk in macrophage polarization. Trop Med Infect Dis 8(5):276.

Al-Salem W, Herricks JR, Hotez PJ. 2016. A review of visceral leishmaniasis during the conflict in South Sudan and the consequences for East African countries. Parasit Vectors 9:460.

Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J. 2012. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One 7: 35671.

Armitage EG, Alqaisi AQI, Godzien J, Peña I, Mbekeani AJ, Alonso-Herranz V, López-Gonzálvez Á, Martín J, Gabarro R, Denny PW, Barrett MP, Barbas C. 2018. Complex interplay between sphingolipid and sterol metabolism revealed by perturbations to the Leishmania metabolome caused by miltefosine. Antimicrob Agents Chemother 62:10.

Benaim G, Bermúdez R, Urbina J. 1990. Ca^{2+} transport in isolated mitochondrial vesicles from *Leishmania braziliensis* promastigotes. Mol Biochem Parasitol 39: 61-68.

Benaim G. Romero PJ, 1990. A calcium pump in plasma membrane vesicles from *Leishmania braziliensis*. Biochim Biophys Acta 1027: 79-84.

Benaim G, Losada S, Gadelha FR, Docampo R. 1991. A calmodulin-activated (Ca^{2+}-Mg^{2+})-ATPase is involved in calcium transport by plasma membrane vesicles from *Trypanosoma cruzi*. Biochem J 280: 715-720.

Benaim G, Cervino V, Hermoso T, Felibert P, Laurentin A. 1993a. Intracellular calcium homeostasis in *Leishmania mexicana*. Identification and characterization of a plasma membrane calmodulin-dependent Ca^{2+}-ATPase. Biol Res 26: 141-150.

Benaim G, Lopez-Estraño C, Docampo R, Moreno SNJ. 1993b. A calmodulin-stimulated Ca^{2+} pump in plasma membrane vesicles from *Trypanosoma brucei*. Selective inhibition by pentamidine. Biochem J 296: 759-763.

Benaim G, Sanders JM, García-Marchan Y, Colina C, Lira R, Caldera AR, Payares G, Sanoja C, Burgos JM, Leon-Rossell A, Concepcion JL, Schijman AG, Levin M, Oldfield E. Urbina JA. 2006. Amiodarone has intrinsic anti-*Trypanosoma cruzi* activity and acts synergistically with posaconasol. J Med Chem 49: 892-899.

Benaim G, García C. 2011. Targeting calcium homeostasis as the therapy of Chagas' disease and leishmaniasis. Trop Biomed 28: 471-481.

Benaim G, Hernández-Rodríguez V, Mujica S, Plaza-Rojas L, Silva ML, Parra N, García-Marchan Y, Paniz-Mondolfi A, Uzcanga G. 2012. *In vitro* anti-*Trypanosoma cruzi* activity of dronedarone, a novel amiodarone derivative with an improved safety profile. Antimicrob Agent Chemother 56: 3720-3725.

Benaim G, Paniz-Mondolfi AE. 2012. The Emerging Role of Amiodarone and dronedarone in Treatment of Chronic Chagasic Cardiomyopathy. Nature Rev Cardiol 9: 605-609.

Benaim G, García-Marchán Y, Reyes C, Uzcanga G, Figarella K. 2013. Identification of a sphingosine-sensitive Ca^{2+} channel in the plasma membrane of *Leishmania mexicana*. Biochem Biophys Res Commun 430:1091-1096.

Benaim G, Casanova P, Hernández-Rodríguez V, Mujica-González S, Parra-Giménez N, Plaza-Rojas L, Concepción JL, Liu YL, Oldfield E, Paniz-Mondolfi A, Suárez AI. 2014. Dronedarone, an Amiodarone Analog with an Improved Anti-*Leishmania mexicana* Efficacy. Antimicrob Agents Chemother 58: 2295-2303.

Benaim G, Paniz-Mondolfi, Sordillo E M Martinez-Sotillo N. 2020. Disruption of intracellular calcium homeostasis as a therapeutic target

against *Trypanosoma cruzi*. Frontiers Cell Infect Microbiol 10: 46.

Benaim G, Paniz-Mondolfi, AE Sordillo EM. 2021. Rationale for Use of Amiodarone and Its Derivatives for Treatment of Chagas' Disease and Leishmaniasis. Curr Pharm Design 27(15):1825-1833.

Benaim G, Paniz-Mondolfi A. 2024. Unmasking the mechanism behind Miltefosine: Revealing the disruption of intracellular Ca^{2+} homeostasis as a rational therapeutic target in leishmaniasis and Chagas disease. Biomolecules 14: 406.

Benaim G, Calderón C, Castillo C, Pérez-Gordones MC. Serrano ML. 2025. The discovery of the Sph-gated plasma membrane Ca^{2+} channel in trypanosomatids. A difficult path for a surprising kind of L-Type VGCC. Biophys Rev 17: 709-722.

Carneiro PP, Conceição J, Macedo M, Magalhães V, Carvalho EM, Bacellar O. 2016.The Role of nitric oxide and reactive oxygen species in the killing of *Leishmania braziliensis* by monocytes from patients with cutaneous leishmaniasis. PLoS One 11(2): e0148084.

Costa-da-Silva AC, Nascimento DO, Ferreira JRM, Guimarães-Pinto K, Freire-de-Lima L, Morrot A, Decote-Ricardo D, Filardy AA, Freire-de-Lima CG. 2022, Immune responses in leishmaniasis: An overview. Trop Med Infect Dis 7(4):54.

Croft SL, Seifert, K, Duchene M. 2003. Antiprotozoal activities of phospholipid analogues. Mol Biochem Parasitol 126:165–172.

Croft SL, Engel J. 2006. Miltefosine - Discovery of the antileishmanial activity of phospholipid derivatives. Trans Royal Soc Trop Med Hyg 100S, S4-S8.

de Castro SL, Santa-Rita, RM, Urbina JA, Croft SL. 2004. Antiprotozoal lysophospholipid analogues: A comparison of their activity against trypanosomatid parasites and tumor cells. Rev Med Chem 4:141-151.

De Souza TG, Benaim G, de Souza W, Benchimol M. 2022. Effects of amiodarone, amioder, and dronedarone on Trichomonas vaginalis. Parasitol Res 121 (6):1761-1773.

Docampo R, Moreno SNJ. 1996. The role of Ca^{2+} in the process of cell invasion by intracellular parasites. Parasitol Today 12: 61-65.

Docampo R, Vercesi AE, Huang G. Lander N. Chiurillo MA, Bertolini M. 2021. Mitochondrial Ca^{2+} homeostasis in trypanosomes. Int Rev Cell Mol Biol 362: 261-289.

Docampo R, Scott DA, Vercesi AE, Moreno SNJ. 1995. Intracellular Ca^{2+} storage in acidocalcisomes of *Trypanosoma cruzi*. Biochem J 310: 1005–1012.

Docampo R, Moreno SNJ. 2011. Acidocalcisomes. Cell Calcium 50: 113-119.

Dorlo TPC, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. 2012. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. J Antimicrob Chemother 67: 2576–2597.

Huang G, Singh H, Singh P, Varshnaya RK, Hamelberg D, Wang B, Docampo R. 2025. Chemical and Genetic Validation of an Essential Calcium Entry Channel of *Trypanosoma brucei* as a Therapeutic Target. ACS Infect Dis 11(6):1741-1752.

García-García V, Oldfield E, Benaim, G. 2016. Inhibition of *Leishmania mexicana* Growth by the Tuberculosis Drug SQ109. Antimicrob Agent Chemother 60: 6386-6389.

García-Marchan Y, Sojo F, Rodríguez E, Zerpa N, Malavé C, Galindo-Castro I, Salerno M, Benaim G. 2009. *Trypanosoma cruzi* calmodulin: Cloning, expression and characterization. Exp Parasitol 123: 326-333.

Gil Z, Martinez-Sotillo N, Pinto-Martinez A, Mejias F, Martinez JC, Galindo-Castro I, Oldfield E, Benaim G. 2020. SQ109 inhibits proliferation of *Leishmania donovani* disruption of the intracellular Ca^{2+} homeostasis collapsing the mitochondrial electrochemical potential ($\Delta\Psi_m$) and affecting acidocalcisomes. Parasitol Res 119: 649-65782.

Guinancio de Souza T, Benaim G, de Souza W, Benchimol M. 2023. Effects of SQ109 on Trichomonas vaginalis. Exp Parasitol 250: 108549.

Gutiérrez JE, Ramírez H, Fernández-Moreira E, Acosta ME, Mijares MR, De Sanctis JB, Gurská S, Džubák P, Hajdúch M, Labrador-Fagúndez L, Stella BG, Díaz-Pérez LJ, Benaim G, Charris JE. 2023. Synthesis, antimalarial, antileishmanial, and cytotoxicity activities and preliminary In Silico ADMET studies of 2-(7-Chloroquinolin-4-yl amino) ethyl benzoate derivatives. Pharmaceuticals 16:1709.

Iacano AJ, Lewis H, Hazen JE, Andro J, Smith JD, Gulshan K, 2019. Miltefosine increases macrophage cholesterol release and inhibits NLRP3-inflammasome assembly and IL-1β release. Sci Rep 9(2019):11128.

Irigoín F, Inada NM, Fernandes MP, Piacenza L, Gadelha FA, Vercesi AE, Radi R, 2009, Mitochondrial calcium overload triggers complement-dependent superoxide-mediated

programmed cell death in *Trypanosoma cruzi*. Biochem J 418(3): 595-604.

Lammel EM, Barbieri MA, Silvina E, Wilkowsky SE, Bertini F, Isola ELD. 1996. *Trypanosoma cruzi*: Involvement of Intracellular Calcium in Multiplication and Differentiation. Exp Parasitol 83: 240-249.

Lira R, Contreras LM, Rita RMS, Urbina JA. 2001. Mechanism of action of anti-proliferative lysophospholipid analogues against the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*: potentiation of *In vitro* activity by the sterol biosynthesis inhibitor ketoconazole. J Antimicrob Chemother 47:537-546.

Luque-Ortega JR, Rivas L. 2007. Miltefosine (Hexadecylphosphocholine) inhibits Cytochrome C oxidase in *Leishmania donovani* promastigotes. Antimicrob Agents Chemother 51:1327-1332.

Madigan R, Majoy S, Ritter K, Concepción J L, Márquez ME, Silva SC, Zao CL, Pérez-Álvarez A, Rodríguez-Morales A, Mogollón-Mendoza AC, Scot Estep J, Benaím G, Paniz-Mondolfi AE. 2019. Successful treatment of canine Chagas' Disease using combination treatment of Amiodarone and Itraconazole. J Am Vet Med Assoc 255: 317-329.

Martínez-Sotillo N, Pinto-Martínez A, Hejchman E, Benaim G. 2019. Antiproliferative effect of a benzofuran derivative based on the structure of amiodarone on *Leishmania donovani* affecting mitochondria, acidocalcisomes, and intracellular Ca^{2+} homeostasis. Parasitol Int 70:112-117.

Molina J, Martins-Filho O, Brener Z, Romanha SJ, Loebenberg D, Urbina JA. 2000. Activities of the triazole derivative SCH 56592 (Posaconazole) against drug-resistant strains of the protozoan parasite *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* in immunocompetent and immunosuppressed murine hosts. Antimicrob Agents Chemother 44: 1.

Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, Del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, Mallagray M, Apt W, Beloscar J, Gascon J, Molina I, Echeverria LE, Colombo H, Perez-Molina JA, Wyss F, Meeks B, Bonilla LR, Gao P, Wei B, McCarthy M, Yusuf S; STOP-CHAGAS Investigators. 2017. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic *T. Cruzi* Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. J Am Coll Cardiol 69(8):939-947.

Nattel S, Malajic M, Fermini B, Roy D. 2008. Amiodarone: pharmacology, clinical actions, and relationships between them. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 3:266-280.

Pandey AM, Malwal SR, Valladares-Delgado M, Labrador-Fagúndez L, Stella BG, Díaz-Pérez LJ, Rey-Cibati A, Singh D, Stampolaki M, Hong S, Gennis RB, Kolocouris A, Benaim G, Oldfield E. 2025. Anti-Parasitics with a triple threat: Targeting parasite enzymes, the proton motive force, and host cell-mediated killing. ACS Infect Dis 11(6):1539-1551.

Paniz-Mondolfi AE, Pérez-Álvarez AM, Reyes-Jaimes O, Socorro G, Zerpa O, Slova D, Concepción JL. 2008. Concurrent Chagas' disease and borderline disseminated cutaneous leishmaniasis: The role of amiodarone as an antitrypanosomatidae drug. Ther Clin Risk Manag 4:659-663.

Paniz-Mondolfi A, Pérez-Álvarez AM, Lanza G, Márquez E, Concepción JL. 2009. Amiodarone and itraconazole: a rational therapeutic approach for the treatment of chronic Chagas' disease. Chemother 55(4): 228-233.

Paniz Mondolfi AE, Stavropoulos C, Gelanew T, Loucas E, Perez Alvarez AM, Benaim G, Polsky B, Schoenian G, Sordillo EM. 2011. Successful treatment of Old World cutaneous leishmaniasis due to *L. infantum* with Posaconazole. Antimicrob Agents Chemother 55:1774-1776.

Pérez-Gordones MC, Ramírez-Iglesias JR, Cervino V, Uzcanga G, Benaim G, Mendoza M. 2017. Evidence of the presence of a calmodulin-sensitive plasma membrane Ca^{2+}-ATPase in *Trypanosoma equiperdum*. Mol Biochem Parasito 213:1-11.

Pérez-Gordones MC, Ramírez-Iglesias JR, Benaim G, Mendoza M. 2024. Molecular, immunological and physiological evidence of a sphingosine-activated plasma membrane Ca^{2+}-channel in *Trypanosoma equiperdum*. Parasitol Res 123: 166-182.

Pinazo MJ, Espinosa G, Gállego M, López-Chejade PL, Urbina JA, Gascón J. 2010. Case Report: Successful treatment with posaconazole of a patient with chronic Chagas disease and systemic lupus erythematosus. Am J Trop Med Hyg 82: 583-587.

Pinto-Martinez A, Hernández-Rodríguez V, Rodríguez-Duran J, Hejchman E, Benaim G. 2018. Anti-*Trypanosoma cruzi* action of a new

benzofuran derivative-based structure. Exp Parasitol 189:8-15.

Pinto-Martínez A, Rodríguez-Durán J, Serrano-Martín X, Hernández-Rodríguez V, Benaim G. 2018. Mechanism of Action of Miltefosine on *Leishmania donovani* Involves the Impairment of Acidocalcisome Function and the Activation of the Sphingosine-Dependent Plasma Membrane Ca^{2+} Channel. Antimicrob Agent Chemother 62: 1-10.

Rakotomanga M, Blanc S, Gaudin K, Chaminade P, Loiseau PM. 2007. Miltefosine affects lipid metabolism in *Leishmania donovani* promastigotes. Antimicrob Agents Chemother 51:1425-1430.

Rodríguez-Duran J, Pinto-Martínez A, Castillo C, Benaim G. 2019. Identification and Electrophysiological Properties of a Sphingosine-dependent Plasma Membrane Ca^{2+} Channel in *Trypanosoma cruzi*. FEBS J 286: 3909 – 3925.

Rohloff P, Rodrigues CP, Docampo R. 2003. Regulatory volume decrease in *Trypanosoma cruzi* involves amino acid efflux and changes in intracellular calcium Mol Biochem Parasitol 126: 219-230.

O'Donovan K. 2006. Amiodarone as a class III antiarrhythmic drug. British J Cardiac Nursing 1:530-539.

Sacksteder KA, Protopopova M, Barry CE, Andries K, Nacy CA. 2012. Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action. Future Microbiol 7: 823-837.

Sbaraglini ML, Vanrell MC, Bellera CL, Benaim G, Carrillo C, Talevi A, Romano PS. 2016. Drug repositioning for neglected tropical protozoan diseases. Curr Top Med Chem 16: 2201- 2222.

Serrano-Martín X, García-Marchan Y, Fernández A, Rodríguez N. Rojas H, Visbal G, Benaim G. 2009a. Amiodarone destabilizes the intracellular Ca^{2+} homeostasis and the biosynthesis of sterols in *Leishmania mexicana*. Antimicrob Agent Chemother 53:1403-1410.

Serrano-Martín X, Payares G, DeLucca M, Martínez JC, Mendoza-León A. Benaim G. 2009b. Amiodarone and miltefosine synergistically induce parasitological cure of mice infected with *Leishmania mexicana*. Antimicrob Agent Chemother 53: 5108-5113.

Stampolaki M, Malwal SR, Álvarez-Cabrera N, Gao Z, Moniruzzaman M, Babii SO, Naziris N, Rey-Cibati A, Valladares-Delgado M, Turcu AL, Baek K, Phan T, Lee H, Alcaraz M, Watson MS, Van der Watt M, Coertzen D, Efstathiou N, Stylianakis I, Chountoulesi M, Shoen CM, Papanastasiou IP, Brea J, Cynamon MH, Birkholtz L, Kremer l, No JH, Vázquez S, Benaim G, Demetzos C, Zgurskaya H, Dick T, Oldfield E, Kolocouris AD. 2023. Synthesis and testing of analogs of the tuberculosis drug SQ109 against bacteria and protozoa: Identification of lead compounds against Mycobacterium abscessus and malaria. ACS Infect Dis 9(2):342-364.

Urbina JA, Payares G, Contreras LM, Liendo A, Sanoja C, Molina J, Piras M, Piras R, Pérez N, Wincker P, Loebenberg D. 1998. Antiproliferative effects and mechanism of action of SCH 56592 against *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*: *in vitro* and *in vivo* studies. Antimicrob Agent Chemother 42: 1771 – 1777.

Urbina JA. 2006. Mechanisms of action of lysophospholipid analogues against trypanosomatid parasites Trans Royal Soc Trop Med Hyg 100S:S9 – S16

Urbina JA. 2017. Pharmacodynamics and Follow-Up Period in the Treatment of Human *Trypanosoma cruzi* Infections with Posaconazole. J Am Coll Cardiol 70(2):299 – 300.

Van Bocxlaer K, Dixon J, Platteeuw JJ, Van Den Heuvel D, McArthur KN, Harris A, Alavijeh M, Croft SL, Yardley V. 2023, Efficacy of oleylphosphocholine in experimental cutaneous leishmaniasis. J Antimicrob Chemother 78(7):1723-1731.

Veiga-Santos P, Li K, Lameira L, de Carvalho TM, Huang G, Galizzi M, Shang N, Li Q, Gonzalez-Pacanowska D, Hernandez-Rodriguez V, Benaim G, Guo RT, Urbina JA, Docampo R, de Souza W, Oldfield E. 2015. SQ109: A New Drug Lead for Chagas Disease. Antimicrob Agents Chemother 59: 50- 61.

Verma NK, Dey CS. 2004, Possible mechanism of miltefosine mediated death of *Leishmania donovani* . Antimicrob Agents Chemother 48: 3010- 3015.

Yadagiri G, Singh A, Arora K, Mudavath SL. 2022. Immunotherapy and immunochemotherapy in combating visceral leishmaniasis. Front Med 10: 1096458.

Zhang H, Yan R, Liu, Y, Yu M, He Z, Xiao J, Li K, Liu G, Ning Q, Li Y. 2025. Progress in antileishmanial drugs: Mechanisms, challenges, and prospects. PLoS Negl Trop Dis 19:e0012735m.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Plantas acuáticas medicinales. Revisión de especies de los humedales de Suramérica

Aquatic Medicinal Plants. Review of South American wetland species

Anabel Rial B.

Resumen

En ausencia de un inventario global o regional de especies de plantas acuáticas medicinales y dada su riqueza en los humedales de Suramérica, se muestra una recopilación de 148 especies, mayoritariamente de origen neotropical pertenecientes a 49 familias, principalmente Araceae (11 sp), Asteraceae (8 sp), Cyperaceae (8 sp) y Onagraceae (7 sp) con propiedades medicinales que se asocian aquí con 186 términos que aluden a patologías, accidentes con animales o afecciones sobre sistemas u órganos humanos. Esta revisión pone en evidencia el esfuerzo de investigación de países del hemisferio oriental y el conocimiento que aportan sobre especies de amplia distribución geográfica. Resulta relevante el potencial medicinal de las denominadas malezas acuáticas tales como *Pistia stratiotes* o *Pontederia crassipes*. Se compila la información sobre su potencial medicinal y se destacan algunos estudios relacionados con enfermedades tropicales (Leishmaniasis, malaria, tripanosomiasis), crónicas (diabetes, epilepsia), infeccioso-resistentes (*Staphilococcus aureus*) o de contacto con animales venenosos (escorpiones, rayas y serpientes).

Palabras clave: Macrófitas, maleza acuática, *Eichhornia*, *Pistia*, usos medicinales, servicios ecosistémicos, alcaloides

Abstract

In the absence of a global or regional inventory of medicinal aquatic plant species and given their richness in the wetlands of South America, a compilation of 148 species is shown, mostly of Neotropical origin belonging to 49 families, mainly: Araceae (11 sp), Asteraceae (8 sp), Cyperaceae (8 sp) and Onagraceae (7 sp) with medicinal properties associated here with 186 terms that allude to pathologies, accidents with animals or human organs or systems. This review highlights the research efforts of countries in the Eastern Hemisphere and the knowledge they contribute regarding species with a wide geographical distribution. The medicinal potential of the so-called aquatic weeds, such as *Pistia stratiotes* or *Pontederia crassipes*., is relevant. Information is compiled on the medicinal potential of these species, highlighting some studies related to tropical diseases (leishmaniasis, malaria, trypanosomiasis), chronic diseases (diabetes, epilepsy), resistant infectious diseases (*Staphilococcus aureus*), or contact with poisonous animals (scorpions, rays, and snakes).

Keywords: Macrophytes, aquatic weeds, *Eichhornia*, *Pistia*, medicinal uses, ecosystem services, alkaloids

Consultor Independiente - IUCN SSC Freshwater Plant Specialist Group. Correspondencia: rialanabel@gmail.com

Orcid: 0000-0002-1980-3570

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.5
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 30/06/2025
Aprobación: 07/07/2025

Rev. Fac. Farmacia 88(2): 156-201. 2025

Introducción

La riqueza vegetal del planeta es vasta y desconocida. Govaerts y col. (2021) han reconocido taxonómicamente 342.953 especies. En cuanto a las plantas acuáticas Chambers y col. (2008) estimaron 2.614 especies; 984 en el Neotrópico y 614 en África tropical. Los posteriores registros geoespaciales de Murphy y col. (2019) revelaron una riqueza global de 3.457 especies. Otros inventarios y compilaciones regionales aportan cifras específicas de Europa (954), Asia Occidental (171) y Norte de África (314) (Chappuis y col., 2012). En América resalta la riqueza de los humedales del escudo Guayanes de Venezuela y Colombia con 763 especies herbáceas y arbustivas (Rial y Rosales, 2023) cifra relevante dado que en una superficie cercana al 0,3% del Neotrópico está presente –atendiendo a las cifras de Chambers y col. (2008)-, el 76% de toda su riqueza. Un inmenso y desconocido potencial medicinal de plantas acuáticas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define: "Planta medicinal es cualquier especie vegetal que contenga sustancias que puedan ser usadas con propósitos terapéuticos o cuyos principios activos puedan servir de precursores para la síntesis de nuevos fármacos" (OMS, 1979), es decir, potencialmente todas las plantas. Actualmente el 60% de los medicamentos y productos farmacéuticos comerciales contiene principios activos procedentes de plantas (Parvin y col., 2023). Entre 50 y 70 mil especies vegetales se usan en tratamientos médicos, 15.000 de las cuales ya están bajo alguna amenaza de extinción (Juffe-Bignoli y Darwall, 2012).

Desde el punto de vista taxonómico, las plantas acuáticas con propiedades medicinales, y conocidas por sus nombres locales desde la antigüedad, ya han sido reconocidas (Horwitz y col., 2012). Sin embargo, no existe un inventario mundial ni un estudio integral de su distribución en los humedales del planeta. Esto impide evaluar la importancia relativa de estos ambientes como fuente de plantas medicinales (Schippmann y col., 2006) o dicho en otros términos, como proveedores de servicios ecosistémicos para la salud humana. Lo relevante de esto es, por una parte, la desaparición de humedales (3,4 millones de km^2 hasta el año 2020) (Fluet-Chouinard y col., 2023) lo que en el caso de África del norte supone que una de cada cinco plantas acuáticas usadas con fines medicinales esté en peligro de extinción (Juffe-Bignoli y Darwall, 2012) y por otra, que se pierden soluciones únicas, pues cada especie vegetal acuática produce entre dos y nueve alcaloides singulares (Ostrofsky y Zettler, 1986). Así pues, en cada uno de estos organismos vegetales de agua dulce, hay entre dos y nueve potenciales soluciones exclusivas. Esta capacidad de producir metabolitos secundarios (fitoquímicos) ha sido considerada clave en el desarrollo de la medicina botánica (Szuman y col., 2019), dada su función antioxidante (Oftrofsky y Zettler, 1986: Johnson y col., 1999; Kozubek y Tyman, 2005; Rai y col., 2006; Nagulendran y col., 2007; Shin y col., 2019) y su contenido de flavonas, flavonoides, flavonoles, polifenoles fenólicos, quinonas, taninos, cumarinas, terpenoides, aceites esenciales, alcaloides, lectinas y polipéptidos (Mannino y col., 2017; Brezinova y Vymazal, 2018). Por otra parte, ante los conocidos efectos adversos de algunos antibióticos sintéticos, las plantas son una alternativa contra microorganismos patógenos e infecciosos (Govindappa y col., 2011). La evidencia muestra componentes

bioactivos, fitoquímica y propiedades farmacológicas de especies de amplia distribución geográfica (Bachheti y col., 2023) o revisan los usos etnomedicinales, la fitoquímica y otras aplicaciones (Arya y col., 2022).

En relación con las plantas terrestres, los usos de las acuáticas se conocen menos (Zhan y col., 2014; Szuman y col., 2019). La ventaja de algunos géneros de amplia distribución geográfica (p.e *Bacopa, Cyperus, Ludwigia, Nymphoides, Persicaria, Pontederia, Pistia*) es que su patrón global nos permite aprender de los estudios en la India, China y otros países de Oriente donde han sido investigadas. Por ejemplo, Arya y col. (2022) compilaron la más reciente información fitoquímica y farmacológica de plantas medicinales acuáticas y semiacuáticas. En China, Zhang y col. (2014) incluyen los usos de 350 especies. En la India Swapna y col. (2011) los de 70 y Panda y Misra (2011) de otras 29 en el amenazado Ghat oriental.

En el Neotrópico el listado de plantas medicinales debe ser tan extenso cómo ínfimo su estudio científico. Horackova y col. (2023) registraron el uso medicinal de 467 especies de plantas en una región peruana poco accesible, en donde el conocimiento ancestral se ha conservado, pero en el conjunto de la Amazonía, menos del uno por ciento de las 80.000 especies vegetales se han investigado botánica y farmacológicamente (Jacome-Roca, 2008). Por otra parte, desde el punto de vista de la conservación, si bien en Suramérica el 70% de la población usa plantas medicinales (Gupta y col., 2014), la cultura curativa tradicional no es bien conocida, al tiempo que el aprovechamiento de algunas especies puede ser desmedida. En tal sentido, Schippmann y col. (2006) indican que las poblaciones silvestres pueden protegerse de la sobrextracción a través del cultivo, pero, sobre todo, mediante la preservación del individuo extrayendo solo la porción necesaria de la planta. Lo cierto es que necesitamos datos, investigación sobre tasas, prácticas y políticas de captura sostenibles (Juffe-Bignoli y Darwall, 2012). En Suramérica, una serie de condiciones han influido en el escaso conocimiento medicinal de las plantas acuáticas. Lo que sabemos se restringe a inventarios taxonómicos y aspectos ecológicos, y a pesar de la cantidad de grupos humanos que habitaron por siglos las cercanías de cuerpos de agua, esta información no siempre se ha escrito y publicado. Por otra parte, es posible que en el intento de proteger lo científico de lo empírico, incluso con la propiedad intelectual de cualquier descubrimiento, la medicina en Suramérica se ha mantenido apartada del uso tradicional de las plantas y con ello, de la investigación de sus principios activos.

Antecedentes

El conocimiento humano más antiguo del que tenemos registro sobre plantas medicinales data del 4500 - 1600 A.C. (Shankar y Mishra, 2012). Desde el Imperio Sumerio en el año 3000 A. C. la fitoterapia y la herbolaria registran su empleo para la cura de enfermedades. También la medicina egipcia, china y ayurvédica en la India usa plantas medicinales hace más de 3000 años. Desde entonces, la botánica ha sido esencial en la medicina ejercida por Teofrasto, Hipócrates, Galeno, Ibn Al-Baitar o Dioscorides quien escribió De Materia Médica, texto fundamental y punto de partida de la farmacología moderna; basada en unas 600 plantas o "simples" con potencial

para curar enfermedades, de las cuales casi una decena son acuáticas: *Equisetum, Cynodon dactylon, Lemna minor, Nymphea alba, Pistia stratiotes, Portulaca oleraceae, Potamogeton natans, Thypha latifolia*. En el siglo XVI, el descubrimiento botánico de las Indias orientales y occidentales significó abundante material farmacológico con fines médicos. En 1552 se publicó en América el conocido Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis (códice De la Cruz-Badiano) con 263 plantas nombradas en náhuatl. En el siglo XIX se descubrieron los principios activos (alcaloides) obtenidos a partir de medicamentos vegetales ya existentes: morfina, digitalina, estricnina, cafeína, quinina, atropina, cocaína y estrofantina y a la actual medicina basada en la evidencia, le antecedió en el siglo XX la incorporación de sustancias minerales y sus combinaciones (p.e. bicarbonato de sodio, bromuros), vacunas y medicamentos sintéticos (p.e. ácido acetilsalicílico) que cambiaron el enfoque y relegaron a las plantas medicinales al rango de superstición. Sin embargo, tal subestimación de su potencial medicinal está cambiando a medida que se investiga su naturaleza. Así como la aspirina tiene su fuente en el sauce, el artemeter lo tiene en la Artemisa conocida como ajenjo. Puede decirse que con la necesidad llega el descubrimiento. Para curar la malaria de las tropas de Vietnam, el proyecto –secreto- 523, liderado por Tu Youyou (Premio Nobel) probó sin éxito 240.000 compuestos antipalúdicos buscando solución en la medicina tradicional china. En esa búsqueda Youyou halló que por más de 1600 años *Artemisia annua* curó las fiebres intermitentes. En 1971 su equipo aisló la artemisinina, recomendada hoy día por la Organización Mundial de la Salud como primera y segunda línea de tratamiento para paludismo por *Plasmodium falciparum*, como indican también Padilla y Montoya (2011) en la guía clínica de Colombia. En India y en África, unas 7.500 y 5.000 especies de plantas son usadas respectivamente con fines medicinales (Abate y col., 2022). En éstos y otros países en donde la población tiene escasos recursos, el 80% depende de tratamientos con plantas para la atención primaria de salud. A la vez, una cuarta parte de todos los productos farmacéuticos en Estados Unidos se elaboran a partir de plantas (Coughlin, 1993). Según Mohammadi y Saghaian (2022) Japón y los Estados Unidos son los mayores consumidores de plantas medicinales *per cápita* del mundo y en cifras de Herradón (2002) el 60% del mercado lo constituyen Alemania, Francia e Italia, en donde una de cada tres personas (32,8%) las consumen con fines terapéuticos (Gallegos, 2017). En agosto de 2023 tuvo lugar la Primera Cumbre Mundial de la OMS sobre Medicina Tradicional, celebrada junto a la reunión de los ministros de salud del G20, los compromisos políticos sobre la aplicación de la medicina tradicional fueron clave, dado que es la opción terapéutica más factible para millones de personas en el planeta.

Metodología

Se revisaron las monografías de plantas acuáticas de Suramérica extrayendo la información disponible sobre usos medicinales, numerosas publicaciones sobre plantas medicinales, extrayendo la información sobre las especies de Suramérica y publicaciones sobre actividad fitoquímica, farmacológica y biológica en

diversas páginas web y plataformas en línea (Google Scholar, PubMed, Scopus, ResearchGate, Conabio, CABI Digital Library, Hindawi, WHO, Medicinal Plant Name Service KEW). Se verificó la taxonomía y la distribución geográfica a través de la Plants of the World Kew Royal Botanical Garden. La verificación de algunos datos de distribución geográfica se hizo a través de publicaciones específicas. La presentación final de las especies sigue un orden alfabético. Las citas son en algunos casos del autor de la fuente primaria y en otros de la compilación. Los usos medicinales se presentan con los términos empleados en la referencia consultada, respetando la información original proveniente tanto de encuestas sobre usos tradicionales como de estudios específicos sobre actividad fitoquímica, farmacológica o biológica. La literatura consultada atiende al objetivo de recopilar una muestra significativa de propiedades medicinales de plantas acuáticas de Suramérica que exponga su potencial actividad biológica-medicinal sobre el organismo humano.

Resultados de la Revisión

Aspectos del uso de plantas medicinales

La acción medicinal de las plantas se debe a las sustancias químicas cuyos principios activos son curativos o rehabilitadores en el ser humano. El conocimiento elemental proviene de la etnobotánica (relación hombre-planta), de la tradición ancestral que, mediante la etnofarmacología, o la exploración por observación y ensayo de las propiedades biológicas de las plantas, concentra los principios activos de cada especie y los aplica al cuerpo humano en forma de infusiones, jugos, cocciones, emplastos, macerados, compresas, masticables, aceites, sahumerios, inhalaciones. De dicho saber y uso tradicional, ha derivado el interés científico que ha incentivado la investigación de compuestos químicos y propiedades biológicas, tras lo cual, la tecnología farmacéutica ha unido los principios activos a excipientes para facilitar su administración en formas farmacéuticas tales como comprimidos, cápsulas, cremas o jarabes debidamente supervisados y comercializados. En la guía disponible solo en el Internet para clasificar las hierbas medicinales, (https://trade.ec.europa.eu/access-to-markets/es/content/clasificar-hierbas-medicinales) la Comisión Europea considera los fitomedicamentos y emplea los términos a) sustancia activa y b) preparado medicinal, para diferenciar: a) una sustancia o grupo de sustancias químicamente definidas como alcaloides, polifenoles o antocianinas, o un extracto de planta, todos los cuales deben tener propiedades medicinales para prevenir o tratar enfermedades o afecciones específicas, o sus síntomas y b) un preparado medicinal a base de plantas basado en una o más sustancias activas, obtenidas a partir de una planta, o parte de una planta, mediante un proceso de secado, trituración, extracción o purificación. Las propiedades biológicas de las plantas se basan en su acción farmacológica, los términos son variados y en general pueden clasificarse según el cambio que producen en el curso de la afección o enfermedad, por ejemplo: analgésico, antiácido y antiulceroso, antialérgico, antidiarreico, laxante, antiinflamatorio, antiinfeccioso (antibiótico, antifúngico, antiviral, antiparasitario), antipirético, mucolítico, antitusivo.

Función ecológica y salud humana

Considerando la interdependencia de todos los fenómenos de la naturaleza, el entramado complejo de relaciones y dependencias, nos referimos a las funciones ecológicas de los productos químicos de las plantas en su potencial beneficio para nuestra salud. El metabolismo secundario de las plantas produce compuestos, alcaloides y terpenos (Chomel y col., 2016) específicos (Bourgaud y col., 2001) cuya función es la adaptación y la defensa para su supervivencia. Hace casi una década se conocían ya más de 50.000 metabolitos secundarios (Teoh, 2016), nos referimos entonces al hecho que estas relaciones ecológicas nos informan sobre las funciones de los metabolitos en las plantas, y si todo lo que existe es susceptible de ser descubierto, será posible seguir investigando los beneficios para la salud humana. En el caso de las plantas acuáticas, desconocemos la mayoría de los productos químicos que modulan sus relaciones con polinizadores, simbiontes y depredadores para su supervivencia y potencialmente la nuestra. Por ejemplo, Bolser y col. (1998) sugieren que las defensas químicas contra la herbivoría podrían ser comunes entre las plantas de agua dulce. Sus estudios demostraron cómo la escasa preferencia de un cangrejo depredador por la orquídea acuática *Habenaria repens,* está mediada químicamente (Figura 1). Wilson y col. (1999) hallaron la razón en la estructura del denominado habenariol, componente bioactivo del extracto CH_2Cl_2 de la orquídea, único metabolito lipófilo que reduce significativamente la alimentación de los cangrejos de río. El Habenariol es el resultado del estudio fitoquímico y ecológico de una variedad de familias botánicas fuente de lípidos fenólicos (Kozubek y Tyman, 2005). La presencia de dos grupos fenólicos en el habenariol, también le sugirió a Johnson y col. (1999) su función antioxidante, comprobando su capacidad para inhibir la peroxidación lipídica de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) humanas.

Maleza acuática y planta medicinal

Consideremos brevemente el enfoque de maleza y el de planta medicinal. Maleza describe a una planta problema para los sistemas productivos humanos a la vez que un éxito adaptativo de la especie desde la perspectiva ecológica. La mayoría tiene amplia distribución geográfica por causa del hombre como agente dispersor, y su densidad y dominancia es tal, que las convierte en un desafío; como plantas superabundantes suelen ser combatidas con gran costo económico y escaso éxito, sin apenas considerar sus múltiples usos. Proponemos con esta compilación, un cambio de perspectiva basado en el relevante hecho que cada especie de planta acuática produce entre dos y nueve alcaloides únicos (Ostrofsky y Zettler, 1986) con el potencial de solucionar algún desbalance en la salud humana, por ejemplo el clavito de agua de los arrozales (*Ludwigia erecta)* con su actividad antimalárica (*Plasmodium falciparum* D6) (Irungu y col., 2023), la actividad antidiabética de la lechuga de agua *Pistia stratiotes,* cuyo extracto metanólico mostró ser un potente inhibidor dosis-dependiente de la α-amilasa y α-glucosidasa en comparación con la acarbosa estándar (Bharali y col. 2024) o el buchón o jacinto de agua *Pontederia crassipes* potencialmente efectiva contra el virus de inmunodeficiencia humano (VIH) (Adeloye y col., 2025).

Investigaciones publicadas

En general, la publicación sobre plantas medicinales está liderada por China e India junto a Estados Unidos y Brasil (Salmerón-Manzano y col., 2020) en su actividad antioxidante (Zheng y Wang, 2001; Cai y col., 2004; Devasagayam y col., 2004; Lobo y col., 2010), antidiabética (Grover y col., 2002), antomicrobial (Hammer y col., 1999) y antiinflamatoria (Baker y col., 2020; Rocha y col., 2020) entre otros. Debido a que la distribución de algunas especies de Suramérica alcanza otras latitudes, hemos podido conocer su uso medicinal. Es el caso de la subespecie *Sagittaria guayanensis lappula* de la cual se conocen propiedades terapéuticas por su empleo tradicional en la India. En otros casos, como el del género *Drosera,* se ha investigado la especie *rotundifolia* que habita en Europa y Norteamérica y cuya propiedad expectorante, antiespasmódica, antiinflamatoria y antibacteriana se comercializa en el jarabe DROSERA. Sin embargo, sobre especies restringidas al neotrópico, como *D. cayennensis* o *D. sessilifolia* no hay información.

Como ya hemos referido, el estudio de plantas medicinales se ha concentrado en la vegetación terrestre. En la mayoría de los informes, estudios, guías y libros sobre plantas medicinales, no existen o son muy escasas las referencias explícitas sobre plantas acuáticas. En la compilación de las plantas aromáticas y medicinales de 30 países de Américas (Gupta y col., 2014) identificamos 20 especies acuáticas. En el libro de plantas medicinales de Suramérica apenas cinco (CIID-IDRC, 2005). De las 86 plantas medicinales de Panamá (Gupta y col., 2012) o de las 510 de los Andes y Amazonas del Perú (Bussman y Sharon, 2006) menos de una decena son acuáticas. *Portulaca oleraceae, Ambrosia cumanensis, Equisetum giganteum* y *Cyperus rotundus*, son usuales en las listas generales de plantas medicinales. En la compilación, inventario de plantas comercializadas en la Asunción Paraguay, Basualdo y col. (2004) incluyen ocho plantas acuáticas comunes a otras listas en el neotrópico (*E. giganteus, P. punctatum, P. acuminatum, P. stratiotes*) y otras raras (*Kyllinga odorata, Paspalum vaginatum, Scoparia dulcis o Stachytarpheta cayenensis*). Una especie muy rara en estos inventarios es *Heteranthera reniformis* registrada como medicinal en Honduras (Lentz y col., 1998). En el caso de los inventarios de plantas acuáticas con fines taxonómicos y/o ecológicos en el Neotrópico, algunos autores han incluido usos medicinales conocidos en sus fichas de especies. En los humedales costeros del Delta del Paraná (Lahitte y col., 1994) y Paraná medio (Schneider y col., 2021), humedales de Paraguay (Mereles, 2004), Perú (Aponte y Pérez-Irigoyen, 2015), Orinoco en Venezuela y Colombia (Rial, 2009, 2013), Río de la Plata (Hernández y col., 2919) o Ciego de Ávila, Cuba (Hernández-Fernández, 2023) entre otros.

Compilación de usos medicinales

Esta revisión aporta información sobre usos medicinales de 148 especies de plantas acuáticas en su mayoría de origen neotropical y agrupadas en 49 familias, principalmente Araceae (11 sp), Asteraceae (8 sp), Cyperaceae (8 sp), Onagraceae (7 sp), Poaceae (6 sp) y Alismataceae (5 sp). Se compilaron 186 términos que asocian las propiedades medicinales de estas especies con patologías, accidentes con animales o afecciones sobre sistemas u órganos humanos (Tabla I).

Tabla I.
Lista de términos asociados a propiedades medicinales de las plantas acuáticas de Suramérica

PROPIEDADES DE LAS PLANTAS ACUÁTICAS (PATOLOGÍA-ACCIDENTE-SISTEMA-ÓRGANO)	ESPECIES
ABORTIVA	*Scoparia dulcis, Trianthema portulacastrum*
ALZHEIMER	*Bacopa monnieri, Crinum erubescens, Xyris jupicai*
ANALGÉSICO	*Acmella alba, Alternanthera sessilis, Aquarius grandiflorus, Bacopa monnieri, Cypura paludosa, Cyperus rotundus, Ludwigia peruviana, Persicaria acuminata, Pontederia crassipes, Trianthema portulacastrum*
ANTIALÉRGICO	*Bidens pilosa*
ANTIANÉMICO	*Equisetum giganteum*
ANTIBACTERIANO	*Alternanthera philoxeroides, Alternanthera sessilis, Bacopa monnieri, Bidens pilosa, Cabomba aquatica, Calopogonium mucunoides, Ceratophyllum demersum, Egletes viscosa, Hedychium coronarium, Hydrilla verticillata, Macroptilium lathyroides, Marsilea vestita, Nymphaea alba, Paspalum conjugatum, Phyla nodiflora, Pistia stratiotes, Salvinia auriculata, Trichospira verticillata*
ANTIBIÓTICO	*Alchornea castaneifolia, Ludwigia octovalvis, Paspalum conjugatum, Pontederia crassipes*
ANTIBLENORRÁGICO (Gonorrea)	*Equisetum giganteum , Pontederia crassipes , Typha latifolia , Typha domingensis*
ANTICANCERÍGENO	*Acmella alba, Alternanthera sessilis, Bacopa monnieri, Bidens pilosa, Ceratophyllum demersum, Cyperus articulatus, Eclipta prostrata, Hydrilla verticillata, Phyla nodiflora, Sphagneticola trilobata, Pistia stratiotes*
ANTICARIOGÉNICO (Caries)	*Acmella alba, Persicaria hydropiperoides*
ANTICOAGULANTE	*Marsypianthes chamaedrys*
ANTICONCEPTIVO	*Bulbostylis capillaris, Egletes viscosa, Persicaria hydropiperoides*
ANTICONVULSIVO	*Cyperus articulatus, Ipomoea asarifolia, Nymphoides indica*
ANTIDEPRESIVO	*Bacopa monnieri*
ANTIDIABÉTICO	*Bidens pilosa, Bacopa monnieri, Ceratophyllum demersum, Costus spiralis, Euploca procumbens, Nymphoides indica, Phyla nodiflora, Pistia stratiotes, Pontederia crassipes*
ANTIDIARREICO	*Alternanthera sessilis, Calopogonium mucunoides, Ludwigia hyssopifolia, Persicaria punctata, Pontederia crassipes,*
ANTIDISENTÉRICO (disenteria)	*Alternanthera sessilis, Alternanthera philoxeroides, Ceratophyllum demersum, Ipomoea aquatica, Ludwigia adscendens, Ludwigia hyssopifolia, Neptunia oleracea, Nymphoides indica, Nymphaea nouchali, Persicaria hydropiperoides, Pistia stratiotes,*
ANTIEMÉTICO (vomitos-nauseas)	*Alternanthera sessilis, Ceratophyllum demersum*
ANTIESCORBÚTICO	*Bidens pilosa*
ANTIFLATULENTO - CARMINATIVO	*Cyperus rotundus, Equisetum giganteum, Ludwigia octovalvis, Ludwigia hyssopifolia, Persicaria hydropiperoides*
ANTIFÚNGICO- ANTIMICÓTICO (hongos)	*Alternanthera sessilis, Cabomba aquatica, Ceratophyllum demersum, Helia alata, Phyla nodiflora, Pontederia azurea, Trichospira verticillata, Syngonanthus nitens*
ANTIFÚNGICO-ANTIMICÓTICO (Candidiasis)	*Pontederia crassipes, Spathiphyllum cannifolium, Syngonanthus nitens*
ANTIHELMÍNTICO	*Cyperus sesquiflorus, Ludwigia hyssopifolia, Persicaria hydropiperoides*

ANTIHEMORROIDAL	*Arundo donax, Ceratophyllum demersum, Equisetum giganteum, Persicaria acuminata, Persicaria punctata, Pistia stratiotes, Portulaca oleraceae*
ANTIHIPERTENSIVO	*Aquarius grandiflorus, Alternanthera sessilis, Bidens pilosa, Cuphea antisyphilitica, Equisetum giganteum, Marsilea vestita,*
ANTILARVICIDA	*Pontederia crassipes*
ANTIMALÁRICO	*Bidens pilosa, Commelina diffusa, Commelina erecta, Costus arabicus, Coutoubea ramosa, Cuphea carthagenensis, Cyperus articulatus, Cyperus laxus, Cyperus rotundus, Erechtites hieraciifolius, Helia alata, Heliotropium indicum, Hydrocotyle umbellata, Hyptis atrorubens, Hyptis breviceps, Ipomoea asarifolia, Ludwigia erecta, Ludwigia hyssopifolia, Marsypianthes chamaedrys, Megathyrsus maximus, Mikania congesta , Nymphoides indica, Paspalum conjugatum, Persicaria punctata, Pityrograma calomelanos, Portulaca pilosa, Rhynchanthera grandiflora, Rhynchospora nervosa, Ruellia blechum, Sauvagesia erecta, Schultesia guianensis, Scoparia dulcis, Stachytarpheta cayennensis, Thalia geniculata, Torenia crustacea, Vandellia diffusa*
ANTIMELANOGÉNESIS	*Phyla nodiflora*
ANTIMICROBIANO	*Bidens pilosa*
ANTIMUTAGÉNICO	*Phyla betulifolia, Pistia stratiotes, Pontederia crassipes, Spathiphyllum cannifolium*
ANTINFLAMATORIO	*Acmella alba, Azolla caroliniana, Azolla filiculoides, Cayaponia podantha, Ceratophyllum demersum, Ceratopteris thalictroides, Cipura paludosa, Cyperus articulatus, Cyperus rotundus, Euploca procumbens, Ipomoea asarifolia, Ludwigia hyssopifolia, Montrichardia arborescens, Phyla nodiflora, Sagittaria rhombifolia, Sauvagesia erecta, Utricularia gibba*
ANTIOFÍDICO (mordedura de serpiente)	*Alternanthera sessilis, Marsypianthes chamaedrys, Renealmia alpinia, Scoparia dulcis, Trianthema portulacastrum, Urospatha sagittifolia,*
ANTIOSTEOPORÓTICO	*Cardiospermum halicacabum*
ANTIOXIDANTE	*Alternanthera sessilis, Aquarius grandiflorus, Azolla caroliniana, Azolla filiculoides, Bacopa monnieri, Bidens pilosa, Calopogonium mucunoides, Cardiospermum halicacabum, Crotalaria pallida, Cyperus articulatus, Cyperus rotundus, Euploca procumbens, Evolvulus nummularius, Heliconia psittacorum, Limnocharis flava, Ludwigia leptocarpa, Marsilea vestita, Mollugo verticillata, Montrichardia arborescens, Neptunia oleracea, Pistia stratiotes, Pontederia crassipes, Portulaca oleraceae, Trianthema portulacastrum, Xyris jupicai*
ANTIPARASITARIO (purgante)	*Alternanthera philoxeroides, Ambrosia cumanensis, Helia alata, Ludwigia hyssopifolia, Persicaria punctata, Pistia stratiotes, Pityrograma calomelanos, Thalia geniculata, Trianthema portulacastrum*
ANTIPIRÉTICO	*Alternanthera sessilis, Ambrosia cumanensis, Aquarius paniculatus, Bacopa monnieri, Bidens pilosa, Ceratophyllum demersum, Costus arabicus, Coutoubea ramosa, Cyperus haspan, Cyperus laxus, Cyperus rotundus, Erechtites hieraciifolius, Hydrocotyle umbellata, Hyptis atrorubens, Lemna minor, Ludwigia hyssopifolia, Marsypianthes chamaedrys, Megathyrsus maximus, Nymphoides indica, Paspalum conjugatum, Persicaria hydropiperoides, Persicaria punctata, Pityrograma calomelanos, Pontederia crassipes, Portulaca pilosa, Rhynchanthera grandiflora, Rhynchospora nervosa, Rotala rotundifolia, Ruellia blechum, Sauvagesia erecta, Schultesia guianensis, Scoparia dulcis, Sphagneticola trilobata, Torenia crustacea, Trianthema portulacastrum, Vandellia diffusa*
ANTIPLASMODIAL	*Trichospira verticillata*
ANTIRREUMÁTICO	*Aquarius grandiflorus, Bacopa monnieri, Cleome spinosa, Equisetum giganteum, Helanthium tenellum, Ludwigia leptocarpa, Nymphoides indica, Montrichardia linifera, Pistia stratiotes, Portulaca oleraceae, Scoparia dulcis, Spirodela punctata, Trianthema portulacastrum*
ANTISÉPTICO	*Bacopa monnieri, Ludwigia peploides, Mimosa pudica, Pistia stratiotes.*

ANTISIFILÍTICO	*Helanthium tenellum, Ipomoea asarifolia, Persicaria acuminata, Neptunia oleracea, Pistia stratiotes*
ANTITUMORAL	*Equisetum giganteum, Hydrilla verticillata, Pontederia crassipes, Sagittaria rhombifolia*
ANTITUSIVO	*Pistia stratiotes, Scoparia dulcis, Sphagneticola trilobata*
ANTIULCEROSO	*Alchornea castaneifolia, Ceratophyllum demersum, Eclipta prostrata, Lemna minuta, Persicaria acuminata, Persicaria punctata, Pistia stratiotes*
ANTIVIRAL	*Commelina erecta*
ANTIVOMITIVO (antiemético)	*Alternanthera sessilis, Ceratophyllum demersum*
ASMA	*Alternanthera sessilis, Bacopa monnieri, Commelina erecta, Eclipta prostrata, Equisetum giganteum, Murdannia nudiflora, Pistia stratiotes, Trianthema portulacastrum*
ASTRINGENTE	*Alternanthera sessilis, Ceratophyllum demersum, Cyperus rotundus, Eclipta prostrata, Equisetum giganteum, Euphorbia thymifolia, Lemna minor, Ludwigia adscendens, Ludwigia hyssopifolia, Neptunia oleracea, Pontederia crassipes, Sauvagesia erecta,Typha domingensis*
BAZO (órgano)	*Hydrilla verticillata, Hydrocolyle ranunculoides, Hydrolea spinosa*
BERI BERI	*Oryza sativa*
BREVÍFUGO	*Pontederia crassipes, Schultesia guianensis*
BRONCODILATADOR (pulmones, broquitis)	*Alternanthera sessilis, Equisetum giganteum, Euphorbia thymifolia, Hydrocolyle ranunculoides, Pistia stratiotes*
CALAMBRES	*Ambrosia cumanensis, Pityrograma calomelanos, Portulaca oleraceae*
CÁLCULOS BILIARES	*Commelina diffusa, Eclipta prostrata, Torenia crustacea*
CÁLCULOS RENALES	*Eclipta prostrat, Equisetum bogotense, Phyla nodiflora, Scoparia dulcis*
CARDIOPATIAS (corazón)	*Marsilea vestita, Phyla nodiflora, Pistia stratiotes, Ambrosia cumanensis, Bidens pilosa*
CARDIOPROTECTOR	*Aquarius grandiflorus*
CARDIOTÓNICO	*Ceratophyllum demersum*
CATAPLASMA (forúnculos,heridas, picaduras)	*Alchornea castaneifolia, Alternanthera sessilis, Equisetum giganteum, Ludwigia peploides, Persicaria punctata*
CATARATAS (OFTÁLMICO)	*Alternanthera sessilis, Heliotropium indicum*
CÁUSTICO	*Cleome houttean, Persicaria punctata*
CEFALEAS	*Alternanthera sessilis, Commelina diffusa, Cuphea antisyphilitica*
CEREBRO- ALHZEIMER	*Bacopa monnieri, Crinum erubescens, Xyris junpicai*
CICATRIZANTE	*Acmella alba, Eclipta prostrata, Equisetum giganteum, Persicaria hydropiperoides, Portulaca oleraceae*
CIRCULACIÓN SANGUINEA	*Hydrilla verticillata, Bidens pilosa*
CISTITIS	*Equisetum giganteum, Euphorbia thymifolia, Euphorbia thymifolia*
CÓLICOS NEFRITICOS	*Equisetum giganteum*
COLITIS	*Equisetum giganteum*
CONJUNTIVITIS	*Heliotropium indicum*
CONSTIPACIÓN	*Bacopa monnieri*
CONTUSIONES	*Equisetum giganteum, Pontederia crassipes*
CORAZÓN	*Equisetum giganteum*
DEPRESIÓN	*Cyperus rotundus*
DEPURATIVO	*Alternanthera philoxeroides, Ambrosia cumanensis, Lemna minor, Persicaria acuminata, Sisyrinchium vaginatum, Typha latifolia*

DESÓRDENES MENTALES	*Eclipta prostrata*
DERMATITIS	*Euphorbia thymifolia, Ludwigia octovalvis, Scoparia dulcis*
DESINFECTANTE	*Ambrosia cumanensis, Persicaria punctata, Scoparia dulcis*
DIAFORÉTICO-SUDORIFICO	*Arundo donax, Sphagneticola trilobata, Cardiospermum halicacabum*
DIARREA	*Ceratophyllum demersum, Equisetum giganteum, Euphorbia thymifolia, Heliotropium indicum, Ludwigia octovalvis, Marsilea vestita, Neptunia oleracea, Oryza sativa, Pontederia crassipes*
DISENTERIA	*Alternanthera sessilis, Alternanthera philoxeroides, Ceratophyllum demersum, Ipomoea aquatica, Ludwigia adscendens, Neptunia oleracea, Nymphoides indica, Nymphaea nouchali, Persicaria hydropiperoides, Pistia stratiotes, Pontederia crassipes, Stachytarpheta cayennensis*
DISMENORREA	*Portulaca oleraceae*
DISURIA	*Equisetum giganteum, Neptunia oleracea, Pistia stratiotes*
DIURÉTICO	*Alternanthera sessilis, Alternanthera philoxeroides, Aquarius grandiflorus, Aquarius paniculatus, Arundo donax, Bacopa monnieri, Canna glauca, Caperonia palustris, Cardiospermum halicacabum, Ceratopteris pteridoides, Cuphea antisyphilitica, Cynodon dactylon, Cyperus rotundus, Equisetum bogotense, Equisetum giganteum, Eryngium pandanifolium, Euphorbia thymifolia, Lemna minor, Ludwigia octovalvis, Ludwigia peruviana, Montrichardia linifera, Nymphoides indica, Persicaria acuminata, Persicaria hydropiperoides, Phyla nodiflora, Pistia stratiotes, Pontederia crassipes, Pontederia rotundifolia, Sauvagesia erecta , Typha latifolia, Typha domingensis, Utricularia pubescens*
DIVERTICULITIS	*Equisetum giganteum*
DOLOR ABDOMINAL	*Equisetum giganteum, Erechtites hieraciifolius, Portulaca oleraceae*
DOLOR CORPORAL (músculo-esquelético)	*Canna glauca, Heteranthera reniformis, Ludwigia octovalvis, Pityrograma calomelanos, Stachytarpheta cayennensis*
ECZEMAS	*Eclipta prostrata, Pistia stratiotes*
EDEMA	*Trianthema portulacastrum*
EMENAGOGO (menstruación)	*Cyperus rotundus, Cipura paludosa, Equisetum giganteum, Schultesia guianensis*
EMÉTICO	*Hydrocolyle ranunculoides*
EMOLIENTE	*Ambrosia cumanensis, Commelina diffusa, Ludwigia peploides, Pistia stratiotes*
ENFERMEDADES VENEREAS	*Aquarius grandiflorus, Cipura paludosa, Euphorbia thymifolia, Helia alata, Helanthium tenellum, Ipomoea asarifolia, Neptunia oleracea, Pistia stratiotes, Pontederia crassipes, Pontederia azurea, Rhynchospora nervosa, Typha domingensis, Typha latifolia*
ENVEJECIMIENTO	*Crotalaria pallida*
EPISTAXIS (HEMORRAGIA NASAL)	*Ceratophyllum demersum*
ERISIPELA	*Persicaria punctata*
ERUPCIONES	*Aquarius grandiflorus, Pistia stratiotes*
ESCABIOSIS	*Nymphoides indica*
ESCORBUTO	*Bidens pilosa*
ESTÓMAGO	*Alternanthera sessilis, Equisetum bogotense, Equisetum giganteum, Helia alata, Lemna minuta, Ruellia blechum, Torenia crustacea*
ESTREÑIMIENTO- LAXANTE	*Euphorbia thymifolia, Helia alata, Ludwigia leptocarpa, Mikania congesta, Pistia stratiotes, Typha latifolia*
EUPÉPTICO-DIGESTIÓN	*Equisetum giganteum, Hydrilla verticillata, Ipomoea aquatica*
EXPECTORANTE	*Eclipta prostrata, Ceratopteris thalictroides*

FIBROMAS	*Cynodon dactylon*
FIEBRE AMARILLA	*Ambrosia cumanensis*
FIEBRE TIFOIDEA	*Equisetum giganteum*
FORÚNCULOS	*Ludwigia peploides, Nymphoides indica, Pistia stratiotes*
FRACTURAS	*Persicaria hydropiperoides*
GANGRENA	*Equisetum giganteum*
GARGANTA	*Pistia stratiotes, Trianthema portulacastrum, Equisetum giganteum*
GASTRO-HEPATO PROTECTOR	*Egletes viscosa, Phyla betulifolia*
GASTROINTESTINALES	*Bacopa monnieri, Equisetum giganteum, Hydrilla verticillata, Phyla nodiflora*
GENITOURINARIAS	*Equisetum giganteum*
GIARDIASIS	*Hyptis breviceps*
GONORREA	*Typha domingensis*
GOTA	*Pistia stratiotes, Spirodela punctata*
HELMINTIASIS	*Euphorbia thymifolia*
HEMATURIA	*Pistia stratiotes*
HEMOPTISIS	*Pistia stratiotes*
HEMORRAGIA	*Alternanthera sessilis, Ceratophyllum demersum, Cyperus luzulae, Eclipta prostrata, Equisetum giganteum, Erechtites hieraciifolius*
HEMORROIDES	*Arundo donax, Ceratophyllum demersum, Equisetum giganteum, Persicaria hydropiperoides, Pistia stratiotes*
HERNIAS	*Sagittaria montevidensis*
HERPES	*Equisetum giganteum, Hydrocolyle ranunculoides, Pistia stratiotes*
HIDROPESÍA	*Hydrilla verticillata*
HÍGADO	*Ambrosia cumanensis, Bidens pilosa, Cynodon dactylon, Hydrilla verticillata, Hydrocolyle ranunculoides, Hydrocotyle umbellata, Ludwigia peruviana, Pistia stratiotes, Portulaca oleraceae*
HINCHAZÓN- INFLAMACIÓN	*Ipomoea asarifolia, Pistia stratiotes*
HIPERDIPSIA	*Equisetum giganteum*
HIPOLIPEMIANTE	*Alternanthera sessilis, Portulaca oleraceae*
HIPOTENSIVO = ANTIHIPERTENSIVO	*Aquarius grandiflorus, Bidens pilosa, Cuphea carthagenensis, Equisetum giganteum*
HISTERIA	*Bacopa monnieri*
ICTERICIA	*Eclipta prostrata, Ludwigia adscendens, Neptunia oleracea, Nymphoides indica, Phyla nodiflora, Trianthema portulacastrum*
INFECCIÓN/AFECCIÓN PULMONAR	*Equisetum giganteum, Euphorbia thymifolia, Hydrocolyle ranunculoides*
INSOMNIO	*Marsilea vestita*
LACERACIONES	*Persicaria hydropiperoides*
LECHE MATERNA (PRODUCIR)	*Alternanthera sessilis*
LEISHMANIASIS	*Coutoubea ramosa, Hyptis breviceps, Montrichardia linifera, Nymphoides indica, Stachytarpheta cayenensis*
LEPRA	*Alternanthera sessilis, Commelina erecta, Euphorbia thymifolia, Hydrocotyle umbellata, Murdannia nudiflora, Pistia stratiotes*
LEUCORREA	*Neptunia oleracea*
MALARIA	*Commelina diffusa, Cyperus rotundus, Helia alata,Hyptis breviceps, Ipomoea asarifolia, Scoparia dulcis, Stachytarpheta cayennensis, Thalia geniculata*
MEMORIA (mejorar)	*Bacopa monnieri*

MENSTRUACIÓN	*Bidens pilosa, Cipura paludosa, Coix lacryma-jobi, Croton trinitatis, Equisetum giganteum, Erechtites hieraciifolius, Trianthema portulacastrum, Persicaria acuminata*
MIGRAÑA	*Cleome spinosa, Marsilea vestita*
MORDEDURA SERPIENTE	*Alternanthera sessilis, Eclipta prostrata, Marsilea polycarpa, Marsypianthes chamaedrys, Renealmia alpinia, Trianthema portulacastrum, Urospatha sagittifolia*
NEUMONÍA	*Alternanthera philoxeroides, Azolla caroliniana, Azolla filiculoides, Bidens pilosa*
OFTÁLMICO	*Alternanthera sessilis, Heliotropium indicum, Lemna minor, Pistia stratiotes, Sauvagesia erecta*
OÍDO	*Hydrilla verticillata, Ipomoea aquatica, Pistia stratiotes, Sagittaria guayanensis*
OJOS	*Arundo donax, Commelina erecta, Hydrilla verticillata*
ONCOCERCOSIS	*Cyperus articulatus*
OTALGIA	*Neptunia oleracea*
OTITIS	*Cleome spinosa*
PICADURA BAGRE	*Alchornea castaneifolia*
PICADURA ESCORPIÓN	*Eclipta prostrata, Ipomoea asarifolia*
PIE DE ATLETA (HONGO)	*Helia alata*
PIEL	*Alternanthera philoxeroides, Aquarius grandiflorus, Bacopa monnieri, Ceratopteris thalictroides, Cyperus rotundus, Eclipta prostrata, Euphorbia thymifolia, Helia alata, Heteranthera reniformis, Hydrocolyle ranunculoide, Lemna minor, Ludwigia adscendens, Marsilea polycarpa, Nelumbo nucifera, Nymphaea nouchali, Persicaria hydropiperoides, Phyla nodiflora, Pistia stratiotes, Pontederia crassipes, Pontederia rotundifolia, Scoparia dulcis, Trianthema portulacastrum, Xyris laxifolia*
PLEURESíA	*Ambrosia cumanensis*
POSTPARTO (dolores)	*Croton trinitatis*
PROLAPSO	*Cynodon dactylon*
PURGANTE	*Ambrosia cumanensis, Ludwigia hyssopifolia, Trianthema portulacastrum*
QUELOIDES	*Murdannia keisak*
QUEMADURAS	*Ambrosia cumanensis, Commelina diffusa, Evolvulus nummularius, Nymphoides indica, Utricularia gibba*
QUISTES OVARIOS Y UTERO	*Cynodon dactylon*
REUMATISMO	*Cleome spinosa, Helanthium tenellum, Ludwigia leptocarpa, Nymphoides indica, Pistia stratiotes, Portulaca oleraceae, Scoparia dulcis, Spirodela punctata, Trianthema portulacastrum*
SALMONELOSIS	*Pontederia crassipes*
SARAMPIÓN	*Spirodela polyrhiza, Typha domingensis*
SEDATIVO	*Cyperus articulatus, Lemna minor*
SISTEMA DIGESTIVO	*Pontederia crassipes*
SISTEMA INMUNITARIO	*Cardiospermum halicacabum*
SISTEMA NERVIOSO	*Ambrosia cumanensis, Hydrilla verticillata, Mimosa pudica*
SISTEMA OSTEO-MUSCULAR	*Persicaria hydropiperoides, Pistia stratiotes*
SISTEMA URINARIO	*Equisetum bogotense*
SORIASIS	*Alternanthera sessilis*
TERMOGÉNICO	*Euphorbia thymifolia*
TIÑA	*Equisetum giganteum, Euphorbia thymifolia, Pistia stratiotes*
TÓNICO CAPILAR - CALVICIE	*Bidens pilosa, Eclipta prostrata*

TÓNICO RECONSTITUYENTE	*Mikania congesta*
TOXEMIA	*Ludwigia octovalvis*
TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS	*Crotalaria pallida, Hydrilla verticillata*
TRIPANOSOMIASIS	*Bidens pilosa, Hyptis breviceps, Nymphoides indica*
TUBERCULOSIS	*Cipura paludosa, Equisetum giganteum, Marathrum utile, Pistia stratiotes, Trichospira verticillata*
URTICARIA	*Alternanthera sessilis, Commelina diffusa*
UTERO	*Ambrosia cumanensis, Cynodon dactylon, Persicaria hydropiperoides*
VARICELA	*Coix lacryma-jobi*
VERMÍFUGO	*Ambrosia cumanensis, Ludwigia leptocarpa, Persicaria hydropiperoides, Portulaca oleraceae, Trianthema portulacastrum*
VÉRTIGO	*Equisetum giganteum*
VESICULA BILIAR	*Ceratophyllum demersum, Commelina diffusa, Eclipta prostrata, Torenia crustacea*
VIAS RESPIRATORIAS	*Equisetum giganteum*
VULNERARIO (llagas, úlceras cutáneas)	*Alchornea castaneifolia, Ceratophyllum demersum, Eclipta prostrata, Persicaria acuminata, Persicaria punctata, Pistia stratiotes*

Aunque algunos términos podrían ser agrupados, se ha respetado el que cada autor ha empleado teniendo en cuenta la información más o menos precisa que el propio término señala. Antes de la información detallada por especie, se destacan algunos estudios de plantas acuáticas consideradas malezas y/o invasoras muy agresivas, en sus propiedades sobre enfermedades tropicales (Leishmaniasis, malaria, tripanosomiasis), crónicas (diabetes, epilepsia), infecciosas resistentes (*Staphilococcus aureus*) o de contacto con animales venenosos (escorpiones, serpientes).

Anticonvulsivo: *Nymphoides indica, Ipomoea asarifolia, Cyperus articulatus*

Madhavan y col. (2009) concluyeron que los extractos de *N. indica* en dosis de 300 mg/kg y 600 mg/kg muestran una actividad anticonvulsiva significativa contra los modelos de convulsión inducida por electroshock máximo y convulsión inducida por pentilentetrazol. Herrera-Calderón y col. (2018) concluyen que el extracto etanólico de hojas de *C. articulatus* tiene efecto anticonvulsivo sobre las convulsiones inducidas por pentilentetrazol y actividad antioxidante *in vitro* e *in vivo*. Chiroma y col. (2022) comprobaron la actividad anticonvulsiva y el mecanismo de acción de fracciones del extracto de *I. asarifolia.*

Anti-Protozoarios: tripanosomiasis, leishmaniasis y malaria *Bidens pilosa, Cyperus rotundus, Hyptis brevipes, Ludwigia erecta, Montrichardia linifera, Nymphoides indica, Stachytarpheta cayenensis, Trichospira verticillata.*

Amin y col. (2016) concluyeron que el extracto de hojas de *N. indica* posee actividad antimicrobiana, antiprotozoaria (*Trypanosoma brucei, Leishmania infantum, Trypanosoma cruzi*) antioxidante y antidiabética de leve a moderada. Ohashi y col. (2018) comprobaron que el extracto de *B. pilosa* muestra alta actividad anti-tripanosoma IC50 (índice de selectividad [Si] 5.51 μg/mL (35.00). Maquieveli y col. (2016) demuestran que el extracto de *S. cayenensis* inhibe el crecimiento del promastigoto y amastigoto de *Leishmania amazonensi* vía inhibición de la arginasa. Ounjaijean y col.

(2023) demostraron que el extracto crudo acuoso de *C. rotundus* en combinación con dihidroartemisinina fueron eficaces contra ratones infectados con *Plasmodium berghei*; los autores describen que el tratamiento con el extracto acuoso crudo inhibió significativamente la malaria en la prueba supresora de cuatro días, y al combinarse con la dihidroartemisinina tuvo un efecto antipalúdico sinérgico. Muthaura y col. (2007) confirman que los extractos acuosos y metanólicos de *L. erecta* exhibieron una alta actividad antiplasmodial (IC50 < 5 μg/mL) contra *Plasmodium fasciparum* sensible y resistente a la cloroquina. Los estudios recientes de Irungo y col. (2023) con *L. erecta* reportaron actividad de IC50 < 1 μg/mL contra la cepa D6 de *Plasmodium falciparum* con 65,3% de quimiosupresión en ratones bajo dosis oral de 100 mg/kg y baja toxicidad. Du y col. (2017) hallaron que el extracto de diclorometano de *T. verticillata* tiene buena actividad antiplasmodial (IC50 ~5 μg/mL). Limachi y col. (2019) aislaron los componentes activos de las hojas de *H. brevipes* y comprobaron su actividad diferenciada hacia *Giardia lamblia, Trypanosoma cruzi*, varias cepas de *Leishmania* y *Plasmodium falciparum.* Faria y col. (2021) estudiaron la actividad antileishmania (*Leishmania amazonensis)* del extracto y fracciones del tallo y hoja de *M. linifera* (Arruda) schott (Araceae); la fracción de hexano de la hoja (HFL) mostró actividad prometedora (IC50=38,56 μg/mL) y la de hexano del tallo (HFS) moderada (CI50=179,3 μg/mL) y el fraccionamiento contribuyó al aumento de la actividad antileishmania.

Antibacterial: *Alchornea castaneifolia, Paspalum conjugatum, Phyla nodiflora, Pontederia crassipes*

Jabeen y col. (2016) compilan los resultados de la actividad antibacterial de *P. nodiflora* contra siete cepas bacterianas: *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhi, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus y Bacillus subtilis.* Martínez y col. (2017) muestran la actividad de *A. casteneifolia* contra *Staphylococcus epidermis* con una zona de inhibición de 12 mm (Cloranfenicol: 16 mm) a 500 µg/mL. Garduque y col. (2019) concluyen que *P. conjugatum* tiene una actividad inhibidora completa con severa reactividad frente *Staphylococcus aureus,* una bacteria que ya es resistente a la meticilina. Sobre *P. crassipes* se han publicado numerosos estudios fitoquímicos y bioactivos (Lata y Dubey, 2010; Tyagi y col., 2017; Kumar y col., 2018). Su actividad antibacterial fue confirmada por Joshi y Kaur (2013) específicamente contra *Bacillus subtilis, Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Moudgil y col. (2021) exponen sus atributos antimicrobianos (bacterias gramnegativas y grampositivas) así como una importante acción inhibidora del cáncer, en lo que concluyen como un tratamiento integrador para combatir infecciones secundarias en pacientes con cáncer. Los resultados de López-Medina y col. (2022) confirman los hallazgos de otros autores respecto a la actividad antimicrobiana de los extractos acuosos y etanólicos de las hojas de *P. crassipes* contra las cepas *Salmonella aureus* y *S. cholerasui*.

Antidiabético: *Pistia stratiotes*

Sudirman y col. (2023a) investigaron la actividad inhibidora de la enzima alfa-glucosidasa en los polisacáridos de *P. stratiotes,* comprobando que el

extracto tiene potencial para desarrollarse como agente antidiabético. Bhavsar y col. (2023) reportan propiedades antioxidantes naturales y antibacterianas de los metabolitos secundarios que funcionan en ratas hiperglucémicas protegiéndolas contra la lesión por reperfusión renal (RI/R); los autores señalan que algunas propiedades de esta planta pueden combatir los radicales libres, reducir el azúcar en sangre y detener la inflamación. Devi y Nath (2024) reportan que el extracto de metanol de *P. stratiotes* mostró actividad inhibitoria significativa contra la α-amilasa y α-glucosidasa con valores de CI50 de 41,72 μg/mL y 47,72 μg/mL, respectivamente.

Anticancerígeno: *Cyperus articulatus*, *C. rotundus*, *Hydrilla verticillata, Phyla nodiflora, Sphagneticola trilobata*

Rabi 'atul 'adawiyah y col. (2014) informan que los extractos de metanol y acetato de etilo (concentraciones de 90-120 μg/mL) de hojas y tallos de *P. nodiflora* mostraron efectos antiproliferativos y apoptóticos en la línea celular de cáncer de mama humano MCF7, inhibiendo el crecimiento de células cancerosas. Actualmente los estudios preclínicos han demostrado que el extracto de *C. rotundus* L. es eficaz contra todo tipo de células tumorales como las del cáncer de mama, cuello uterino HeLa, hepatoma HepG2, cáncer de próstata (PC3), cáncer colorrectal (HT29) y de ovario, demostrando un amplio espectro de actividad anticancerígena (Mannarreddy y col. 2017, Nogueira y col., 2020). Nogueira y col. (2020) muestran el potencial de *C. articulatus* del Amazonas para tratar el cáncer de hígado y menciona estudios previos de sus agentes citotóxicos con efectos anticonvulsivo, sedativo, antimicótico, antiplasmodial, antibacterial, antioxidante y anti-*Onchocerca.* En el ensayo de Kavaz y col. (2019) los ejemplares procedentes de Nigeria exhibieron citotoxicidad contra las células MDA-MB-231 de adenocarcinoma de mama humano. En el caso del cáncer de mama, Wang y col. (2019) demostraron que el extracto etanólico de *Cyperus* inhibe la proliferación y la inducción de la apoptosis en el cáncer de mama triple negativo. Habiendo demostrado que la Cyperotundona (C15H22O), uno de los monómeros de *Cyperus rotundus*, tiene un potente efecto citotóxico sobre las células de cáncer de mama MCF-7 a una determinada dosis, los nuevos hallazgos de Shao y col. (2023) mostraron que Cyperotundona + Adriamicina tienen una potente actividad celular contra el cáncer de mama tanto *in vivo* como *in vitro*, lo que sugiere que la Cyperotundona es el principal medicamento utilizado para mejorar la quimiosensibilidad. Mardina y col. (2020) estudiaron el efecto citotóxico del extracto de *S. trilobata* en el rango de concentración de 1 a 200 μg/mL y demostraron la actividad inhibidora más fuerte contra el cáncer de mama (MCF-7) con un valor CL50 de 58,143 μg/mL. Nugraha y col. (2022) estudiaron un terpeno activo con lo que consideran la mejor actividad citotóxica contra células T47D (IC50 84,8 ± 7,8 μg/mL) del cáncer de mama. Fasya y col. (2023) concluyen que, en comparación con la genisteína como control, y basados en el análisis de las interacciones con los receptores de estrógeno-α y estrógeno-β y en los receptores de estrógeno, los compuestos de fitosterol contenidos en *H. verticillata* tienen potencial como anticancerígenos de mama.

Enfermedad de Alzheimer: *Bacopa monnieri, Crinum erubescens, Xyris jupicai*

Los enfoques del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se han centrado en los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI). En tal sentido Calderón y col. (2010) llevaron a cabo el primer estudio exhaustivo con extractos de plantas comprobando que *X. jupicai* fue de las más activas, inhibiendo la AChE a 100 μg con el método bioautográfico para la detección de inhibidores de la acetilcolinesterasa. También Rojas-Vera y col. (2021) estudiaron la capacidad inhibitoria de los extractos alcaloides de varias especies del género *Crinum* sobre la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE); sus resultados muestran que los extractos de hojas de *C. erubescens* tuvieron actividad inhibidora contra AChE de 1,75 μg/mL y BuChE de 8,72 μg/mL. Manap y col. (2019) reportaron diversos estudios que caracterizan las propiedades neuroprotectoras de la familia Scrophulariaceae, particularmente de *B. monnieri* cuyos compuestos polifenólicos son conocidos como bacósidos; en su revisión presentan su valor terapéutico en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, mostrando datos clínicos de actividad celular, fitoquímica y aplicaciones biológicas, todo lo cual sirve al desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos para esta enfermedad. *B. monnieri* ejerce efectos sobre el sistema nervioso, a través de la modulación de la liberación de acetilcolina, la unión al receptor colinérgico muscarínico y a la actividad de enzimas que participan en el metabolismo de la colina. De esta forma, *B. monnieri* tiene beneficios en la función cognitiva, sobre todo en situaciones que requieren un alto rendimiento mental como ocurre durante las épocas de estudio. Además, se ha investigado su potencial en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson. Brimson y col. (2021) afirman que *B. monnieri* es capaz de potenciar los efectos beneficiosos del Citalopram, aunque resalta que sólo algunos estudios preclínicos establecen los efectos neuroprotectores y de mejora de la memoria de *B. monnieri*, recomendando el estudio comparado de su efecto versus los medicamentos estándar.

Venenos de animales: *Alchornea castaneifolia, Ipomoea asarifolia, Marsypianthes chamaedrys, Urospatha sagittifolia*

En Suramérica se ha reportado que *A. castaneifolia* tiene propiedades antiinflamatorias; específicamente el raspado de la corteza en cataplasma se usa para aliviar las picaduras de bagres y rayas (Duno y col., 2007; Rial 2009, 2013; Martínez y col., 2017). Magalhães y col. (2011) investigaron la eficacia de los extractos de inflorescencia y hojas de *M. chamaedrys* para impedir las acciones inflamatoria y coagulante del veneno de *Bothrops atrox;* sus resultados muestran la capacidad de inhibir la migración de leucocitos y la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF-α sin alterar la concentración de la citocina antiinflamatoria IL-10. Vera-Palacios y col. (2022) comprobaron que el extracto etanólico de *U. sagittifolia* es rico en compuestos fenólicos, alcaloides, cumarinas y flavonoides capaces de reducir la actividad de las tres principales enzimas del veneno de *Bothrops atrox,* con rangos de inhibición significativa del edema (38,72%) y la hemorragia (42,90%) y una tasa de supervivencia del 75%. Souza-Lima y col. (2014) demostraron el efecto potencial de *I. asarifolia* sobre la inflamación causada por el veneno de *Tityus serrulatus*, sugiriendo que estos extractos y/o sus moléculas bioactivas

(flavonoides) son potencialmente útiles en la terapia tras este envenenamiento.

Plantas Acuáticas Medicinales de los Humedales Suramericanos

Siguiendo un orden alfabético, se indican la especie, familia, rango original de distribución geográfica, sinonimia reciente y el aporte de esta compilación al conocimiento sobre fitoquímica, propiedades biológicas y usos terapéuticos recopilados de la literatura, con citas originales o de compilaciones.

***Acmella alba* (LHèr.) R.K. Jansen** ASTERACEAE. N Suramérica. Sinónimo: *Spilanthes ocymifolia* (Lam.) A.H. Moore.

Anticariogénico (*Streptococcus mutans, Streptococcus salivarius, Porphyromonas gingivalis*) (Shanthi y Amudha, 2010). Antinflamatorio, analgésico dental, cicatrizante, flavonoides, alcaloides, taninos (Lescano y Cubas, 2014). Cáncer de pancreas (Akindeji, 2023).

***Aquarius grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Christenh. & Byng.** ALISMATACEAE. Neotrópico. Sinónimo: *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli.

La infusión de la hoja fresca se usa como antirreumática, diurética, depurativa, afecciones renales del tracto urinario; externamente en erupciones cutáneas, elimina manchas de la piel, antihipertensivo (Gupta y col., 2012). Propiedades antiinflamatorias, diuréticas, tónicas, afecciones reumáticas, hepáticas, venéreas y cutáneas (Rial, 2009, 2013). Antiinflamatorio, antihipertensivo, diurético, cardioprotector; Diterpenoides, flavonoides (Marques y col., 2017). Antiinflamatorio, antioxidante, diurético, analgésico, antirreumático, antihipertensivo, cardioprotector; Taninos, alcaloides, flavonoides, antraquinonas, esteroides, triterpenos, saponinas, polisacáridos y cumarinas (Bonetti y col., 2020).

***Aquarius paniculatus* (Micheli) Christenh. & Byng.** ALISMATACEAE. Neotrópico. Sinónimo: *Echinodorus paniculatus* Micheli.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Extracto de semillas con actividad inhibidora de la tripsina (Paiva y col., 2003). Antiinflamatorio, diurético; en infusión como antipirético (Rial, 2009, 2013).

***Alchornea castaneifolia* (Humb. & Bonpl. ex Willd.) A. Juss.** EUPHORBIACEAE. Suramérica.

Estimula la síntesis de protectores (prostaglandinas y somatostatina) e inhibe la secreción de gastrina (Hiruma-Lima y col., 2006). Antiinflamatorio, úlceras, antibiótico; la corteza raspada como cataplasma para alivio de picaduras de bagres y rayas (Duno y col., 2007; Rial, 2013; Martínez y col., 2017). Fenoles, flavonoides (catequina y la iisoquercitrina), saponinas, esteroides, taninos y triterpenos (Martínez y col., 2017).

***Alternanthera sessilis* (L.) DC.** AMARANTHACEAE. Pantrópico. Antipirético, leucorrea, promueve la leche materna (Panda y Misra, 2011). Detiene los vómitos de sangre por mordida de serpiente. Dolores de cabeza, bronquitis, asma, hepatitis, favorece producción de leche materna, disentería (Swapna y col., 2011). Abortivo, diurético, astringente,

afecciones estomacales, psoriasis, urticaria; extracto de hojas como gotas oftálmicas, decocción de tallos y hojas media taza diaria (4 a 7 días) para controlar vómitos sangre, cataplasma hojas para forúnculos (Shankar y Mishra, 2012). Efecto antipsoriático menor que la Coriodermina (control positivo) (Salas-Olivet y col., 2012). Extracto de hojas y raíces tomado tres veces al día para curar el asma (Bhowmik y col., 2013). Hipertensión, cefaleas, antipirético, anti-vomitivo tras la picadura de algunas serpientes (Rial, 2013). Contra la mordedura de serpientes (Dharmadasa y col., 2016). Antioxidante, antibacteriana y anticataratas; contiene flavonoides, terpenoides, fenoles, fitoesteroles y alcaloides (Kota y col., 2017). Alcaloides, compuestos fenólicos, carbohidratos, saponinas, esteroides y triterpenoides (Debnath y col., 2014; Shehzad y col., 2018). Antipirético (Deka y col., 2019). Fiebre, lepra, hemorragias (Manokari y col., 2019). Hepatitis, bronquitis, antimalárico, antioxidante, antidiarreico, antifúngico, antimicrobial, antihelmíntico, antiinflamatorio, antipirético, hepato-protector, hipoglicémiante, tratamiento de heridas; proteínas, grasa, carbohidratos, almidones, fibra, aminoácidos, calcio, fósforo, vitaminas A, C, B1, B2 y minerales (Shehzad y col., 2018). Polifenoles, flavonoides, carotenoides, terpenos y alcaloides; anti-oxidante, anti-hiperglicémico, antimicrobial, antimicótico, anti-inflamatorio, analgésico, anticancerígeno y hepatoprotector (Ravagan y col., 2023).

***Alternanthera philoxeroides* (Mart.) Griseb.** AMARANTHACEAE. Neotrópico.

Diurético y depurativo, afecciones gástricas y hepáticas (Lahitte y col., 1997; Schnider y col., 2021). Pasta de hojas en cortes y heridas en la piel (Jain y col., 2011). Antibacterial contra *Escherichia coli;* esteroides, flavonoides, taninos y alcaloides (Rodríguez-Quesada y col., 2011). Resfriados, parásitos intestinales (Panda y Misra, 2011; Sawpna y col., 2011). Brotes jóvenes decocción para la disentería (Bhowmik y col., 2013). Raíz para la disentería (Jain y col., 2011). Antibacterial: *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumonia, Salmonella typhi, Escherichia coli* (Behera, 2022).

***Ambrosia cumanensis* Kunth.** ASTERACEAE. Neotrópico.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Hojas y tallos para afecciones del corazón, sistema nervioso, epilepsia, hígado, bronquitis, resfriados, quemaduras; hojas y tallos frescos para reducir calambres e inflamación uterina después del parto (Bussmann y Sharon, 2006). Vermífugo, desinfectante, emoliente, antinflamatorio y depurativo, afecciones hepáticas, biliares, menstruales, circulatorias, intestinales, reumáticas, artríticas. Tratamiento del cansancio crónico, fiebre amarilla, epilepsia, pleuresía (Rial, 2013). Afecciones renales, antinflamatorio, antiparasitario y purgante; alcaloides, terpenos y flavonoides; *psilostachina A, psilostachina C y alcanfor* (Patiño y col., 2019).

***Arundo donax* L.** POACEAE. Asia.

Rizomas: diurético y diaforético (Lahitte y col., 1997). Planta entera, fresco, tópico, para Hemorroides, rasgaduras, opacidad de ojos (Bussmann y Sharon, 2006). Alcaloides, flavonoides, compuestos fenólicos (Silva da, 2019).

***Azolla caroliniana* Willd.** SALVINIACEAE. América.

Lípidos, lípidos insaturados, polisacáridos, polifenoles (o-dihidroxifenoles, fenoles con grupos -OH libres y taninos), alcaloides o compuestos similares a los alcaloides (Pereira y Carrapiço, 2007). Antioxidante, antinflamatorio, citotóxico. Antimicrobial para *Geotrichum candidum, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumonia* (Rahman y col., 2023).

***Azolla filiculoides* Lam.** SALVINIACEAE. América.

Antioxidante, antinflamatorio, citotóxico y antimicrobial para *Geotrichum candidum, Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumonia* (Rahman y col., 2023).

***Bacopa monnieri* (L.) Wettst.** PLANTAGINACEAE. Trópico y Subtrópico.

Antimalárico (Milliken, 1997). Jugo de la planta para mejorar la inteligencia de los niños (Sanilkumar y Thomas, 2007). Epilepsia, asma, constipación, mejora la memoria, antiséptico (Panda y Misra, 2011). Diurético, tónico cardiaco, tranquilizante, epilepsia, histeria, afecciones de la piel, potencia la memoria, antioxidante; hersaponina (Sawpna y col., 2011). Enfermedad de Alzheimer (Manap y col., 2019). Antibacterial, antimicrobial, antiepiléptico, antidepresivo, analgésico, antidiabético, antipirético, anticancerígeno, antinflamatorio, anti-mutagénico, afecciones cutáneas, gastrointestinales, mejoras cognitivas (Mukherjee y col., 2023).

***Bidens pilosa* L.** ASTERACEAE. Neotrópico.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Plantas enteras para inflamación de riñones, vesícula, próstata, hígado, calvicie, diabetes, sangre, corazón (Bussman y Sharon, 2006). Infusión, decocción vía oral (Fonnegra-Gómez y Villa-Londoño, 2011). Hojas, flores para la gripe, dolores menstruales, estomacales, próstata, neumonía, escorbuto (Gupta y col., 2014). Antipalúdico, antialérgico, antihipertensivo y relajante del músculo liso, anticancerígeno, antidiabético, antinflamatorio, antimicrobiano, antioxidante; 301 compuestos: poliacetilenos, poliacetilenoglicósidos, flavonoides, flavonasglicósidos, auronas, chalconas, okaninas glucósidos, ácidos fenólicos, terpenos, feofitinas, ácidos grasos y fitoesteroles (Xuan y Khanh, 2016). Tripanosomiasis (Ohashi y col., 2018). Antibacterial para *Staphylococcus aureus, Streptococcus B hemolytic, Bacillus cereus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli* , atimicótico: *Candidia albicans* (Behera, 2022).

***Bulbostylis capillaris* (L.) Kunth ex C.B.Clarke.** CYPERACEAE. América.

Tallos y hojas como tónico muscular y anticonceptivo (Gupta y col., 2014).

***Cabomba aquatica* Aubl.** CABOMBACEAE. Neotrópico.

Antibacterial para *Staphylococcus aureus, Escherichia coli*; antimicótico: *Aspergillus niger* (Behera, 2021).

***Cabomba caroliniana* A. Gray.** CABOMBACEAE. Neotrópico.

Digestiva (Schneider y col., 2021).

***Calopogonium mucunoides* Desv.** FABACEAE. Neotrópico.

Antioxidante, antidiarreico, potencial antibacteriano contra Gram positivas y Gram negativas; Flavonoides, alcaloides, fitosteroles, fenoles, esteroides, taninos (Fadeyi y col., 2020).

***Canna glauca* L.** CANNACEAE. Neotrópico.

Rizomas como diurético y en baños para calmar dolores de pies (Lahitte y col., 1997).

***Caperonia palustris* (L.) A. St. Hill.** EUPHORBIACEAE. Neotrópico.

Dolor de cabeza y de espalda, diurético (González y Juss, 2013).

***Cardiospermum halicacabum* L.** SAPINDACEAE. Trópico y Subtrópico.

Planta entera para fortalecer el sistema inmunitario (Sanilkumar y Thomas, 2007). Propiedades sudoríferas, antipiréticas, diuréticas, antirreumáticas, antinflamatorias y antisépticas (Rial, 2009). Raíces como desodorante y diurético (Gupta y col., 2014). Antioxidante, potencial antiosteoporótico; alcaloides, proteínas y aminoácidos, flavonoides, polifenoles, glucósidos, taninos, fitoesteroles, carbohidratos (Sivaraman y Abirami, 2022).

***Cayaponia podantha* Cogn.** CUCURBITACEAE. Suramérica. Sinónimo: *Cayaponia metensis* Cuatrec.

Antinflamatorio (Melo y col., 2010).

***Ceratophyllum demersum* L.** CERATOPHYLLACEAE. Origen geográfico incierto. Hojas para curar heridas, antinflamatorio, disentería, hemorragia nasal, fiebre, vómito de sangre, secreción biliar, hemorroides, úlcera, hiperpepsia, picadura escorpión (Taranhali y col., 2011). Cardiotónico; pasta de hojas aplicado sobre la picadura de escorpión; en decocción por 10-15 días para regular la secreción de bilis (Shankar y Mishra, 2012). Antipirético, antinflamatorio, astringente, antiulceroso, antidiabético, anticancerígeno; flavonoides, glucósidos, esteroles, terpenoides, taninos, proteínas, aceites volátiles, alcaloides (Awati y col., 2020). Hojas para el tratamiento de diarrea, fiebre, disentería, úlceras, heridas, hemorroides; alcaloides, glucósidos cardiacos, taninos y flavonoides, apigenin-7-O-glucosido, benzil-acetato y sesquiterpeno (Arya y col., 2022). Antibacterial para *Staphylococcus aureus, Escherichia coli*, antimicótico: *Aspergillus niger* (Behera, 2022).

***Ceratopteris pteridoides* (Hook.) Hieron**. PTERIDACEAE. América tropical y subtropical, India, Centro y E China, Vietnam.

Diurético (Alviz y col., 2013).

***Ceratopteris thalictroides* (L.) Brongn.** PTERIDACEAE. Trópico y Subtrópico.

Alcaloides, esteroides, cumarina, taninos, saponinas, flavonoides, quinona, antroquinona, fenol, proteínas, xantoproteínas, carbohidratos, glucósidos, cataquina, azúcar y terpenoides (Smitha y Vadivel, 2019). Extracto de hojas para detener el sangrado inmediatamente; Pasta de hojas para afecciones de la piel,

toxinas fetales y acumulación de flema, antinflamatorio, actividad antibacteriana para *Streptococcus mutans, Shigella flexneri* (Behera, 2021).

***Cipura paludosa* Aubl.** IRIDACEAE. Neotrópico.

Analgésico, antiinflamatorio, tuberculosis, regulación de flujos menstruales, renales y control de enfermedades venéreas (Rial, 2013). Terpinas, esteroides, alcaloides, quininas y compuestos fenólicos, especialmente naftoquinona como hongconina, eleuterina e isoeleuterina (Silva-Neto y col., 2014).

***Cleome houtteana* Schltdl.** CLEOMACEAE. Suramérica.

Cáustico y rubefaciente (Lahitte y col., 1997).

***Cleome spinosa* Jacq.** CLEOMACEAE. Neotrópico.

Calmante de migrañas y dolores encefálicos, otitis, cólicos y reumatismo articular (Rial, 2009). Hojas para el resfriado (Gupta y col., 2014).

***Colocasia esculenta* (L.) Schott.** ARACEAE. India, China, Sumatra.

Extracto del pecíolo se aplica en cortaduras y heridas (Jain y col., 2011). Constipación (Swapna y col., 2011).

***Commelina diffusa* Burm f.** COMMELINACEAE. África y Asia tropical.

Infusión de las flores para dolores de cabeza y tópico como un emoliente (Gupta y col., 2012). Picaduras, quemaduras (Panda y Misra, 2011; Swapna y col., 2011). Enfermedades renales y dolores diversos especialmente cefaleas, junto a *Persea americana* se emplea para curar la malaria y enfermedades biliares; quemaduras y urticarias (Rial, 2013).

***Commelina erecta* L.** COMMELINACEAE. América, África, Península Arábiga.

Antimalárico (Milliken, 1997). Inflamación reumática, constipación, lepra (Swapna y col., 2011), Infusión para lavar ojos (Pirondo y col., 2018; Standley y Calderón, 1925). Diurético, anti-inflamatorio, irritación intestinal, afecciones del hígado, asma, analgésico, trastornos cardiovasculares (Gupta y col., 2012). Flores como antihemorrágico, antiviral, oftálmico (Gupta y col., 2014).

***Costus arabicus* L.** COSTACEAE. Neotrópico.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997).

***Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe.** COSTACEAE. Suramérica tropical.

Afecciones renales, urinarias, diabetes y procesos de cicatrización (Rial, 2013).

***Coutoubea ramosa* Aubl.** GENTIANACEAE. Suramérica tropical.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Jugo de las hojas contra la leishmaniasis en la cuenca media y alta del Oyapock-Guyana Francesa (Rial, 2013).

***Coix lacryma-jobi* L.** POACEAE. India, Taiwan, Malasia.

Varicela, desórdenes mestruales (Sawpna y col., 2011).

***Crinum erubescens* L. f. ex Aiton.** AMARYLLIDACEAE. Neotrópico.

Enfermedad de Alzheimer, inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE) (Rojas-Vera y col., 2021). La cripowelina con actividad antiplasmodial y antiproliferativa, en el rango nanomolar (CI50 entre 11 y 260 nM), lo que sugiere una eficacia significativa tanto contra *Plasmodium* spp. como frente a células tumorales. Propiedades anticancerígenas de otros alcaloides en contra diferentes líneas celulares cancerosas con un valor de CI50 <5 µM (Verma y col., 2023).

***Crotalaria pallida* Aiton**. FABACEAE. África y Asia tropical.

Antimicrobial, antioxidante, antiinflamatorio para tratamiento del cáncer, trastorno neurológico, envejecimiento y procesos inflamatorios; Alcaloides, flavonoides, taninos, esteroides, terpenoides, fenoles y saponinas (Govindappa y col., 2011).

***Croton trinitatis* Millsp.** EUPHORBIACEAE. Neotrópico.

Infusión con otras hierbas para mitigar dolores menstruales, postparto y depuración de los órganos internos femeninos (Rial, 2009, 2013).

***Cuphea antisyphilitica* Kunth.** LYTHRACEAE. Suramérica tropical.

Control de la hipertensión arterial, cefaleas, bronquitis, como laxante y diurético (Rial, 2013).

***Cuphea carthagenensis* (Jacq.) J.F. Macbr.** LYTHRACEAE. Neotrópico.

Antimalárico (Milliken 1997). Hipotensivo, vasorelajante; Taninos hidrolizables, enoteína B, woodfordina C y eucalbanina B (Isla y col., 2024).

***Cynodon dactylon* L. (Pers.).** POACEAE. África, Asia, Australia tropical.

Tallos secos oral para quistes de ovario y de útero, inflamación de riñones y útero, fibromas, prolapso de útero (Busmann y Sharon, 2006). Diurético, laxante, antiblenorrágico, riñones, hígado (Gupta y col., 2014).

***Cyperus articulatus* L.** CYPERACEAE. Trópico y Subtrópico.

Antimalárico, anti-onchocerca, antimicrobial, antioxidante, antinflamatorio, anticonvulsivo y sedativo (Rial, 2013; Nogueira, 2020). Anticonvulsivante (Herrera-Calderón y col. 2018). Anticancerígeno (Kavaz y col., 2019; Nogueira y col., 2020).

***Cyperus haspan* L.** CYPERACEAE. Trópico y Subtrópico.

Rizoma como antipirético y resfriados (Simpson e Inglis, 2001; Jain y col., 2011). Rizoma para fiebre y resfriados; Fitoquímicos: α-Ionona y triglicéridos (Arya y col., 2022).

***Cyperus iria* L.** CYPERACEAE. África y Asia tropical y subtropical.

Niveles significativos de la hormona juvenil III (JH III) con eficacia larvicida contra *Aedes aegyptis* (Schwartz y col., 1998). Tónico y afecciones estomacales (Swapna y col., 2011).

***Cyperus laxus* Lam.** CYPERACEAE. Neotrópico.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997).

Cyperus luzulae (L.) Retz. CYPERACEAE. Neotrópico.

Hemorragias (Ayme, 2021)

***Cyperus odoratus* L.** CYPERACEAE. Pantrópico.

Dolores estomacales (Rial, 2013).

***Cyperus rotundus* L.** CYPERACEAE. África y Asia tropical.

Tubérculos para desórdenes digestivos en niños (Sanilkumar y Thomas 2007; Swapna y col., 2011). Espasmos y como emenagogo; cypereno, cyperona, cyperol y 1- pineno (Sawpna y col., 2011). Cáncer de mama, ovarios, colon, próstata (Wang y col., 2019). El extracto etanólico de *C. rotundus* contiene 45 µg/g de ácido clorogénico con efecto antinflamatorio y antiproliferativo (Rocha y col., 2020). Antidiabético, antidiarreico, antinflamatorio, antipirético, anti-úlcera, antimalárico, carminativo, astringente, analgésico, antihelmíntico, diurético, antioxidante, tratamiento de desórdenes estomacales e intestinales (Jeurkar y col., 2022). Antidepresivo (Lu y col., 2022). Malaria (Ounjaijean y col., (2023).

***Cyperus sesquiflorus* (Torr.) Mattf. & Kük**. CYPERACEAE. Trópico y Subtrópico. Sinónimo: *Killinga odorata* Vahl.

Antihelmíntico (Ocampos y col., 2023).

***Eclipta prostrata* (L.) L.** ASTERACEAE. América. Sinónimo: *Eclipta alba* (L.) Hassk.

Planta exprimida y hervida con aceite de coco como tónico capilar - caspa y caída del cabello- (Sanilkumar y Thomas, 2007). Anticancerígeno (Chaudhary y col., 2011). Astringente y expectorante (Jain y col., 2011). Úlceras, desórdenes mentales, eczemas, decocción de las hojas aplicado para aliviar el dolor en el área de la picadura del escorpión (Panda y Misra, 2011; Swapna y col., 2011). Extracto de las hojas como tónico capilar dos veces por semana (Bhowmik y col., 2013). Propiedades cicatrizantes, astringentes, depurativas, laxantes; mordedura de cobras, escorpiones, hemorragias, asma, ictericia, eczemas, cálculos renales y biliares, úlceras estomacales, desórdenes mentales (Rial, 2013). Potencial inhibitorio de los efectos locales de la mordida de serpiente (*Lachesis muta*) (Feliz-Silva y col., 2017). Hojas y flores para la ictericia y la úlcera (Deka y col., 2019). Toda la planta para ictericia, enfermedades de la piel y dentales, anemia e inflamación (Manokari y col., 2019).

***Egletes viscosa* (L.) Less.** ASTERACEAE. Neotrópico.

Anticonceptivo, antibacterial, antiinflamatorio, gastro y hepato protector (Araújo y col., 2008; Rial, 2013).

***Equisetum bogotense* H.B.K. (Kunth).** EQUISETACEAE. Suramérica tropical.

Tallos para la inflamación y cálculos renales, limpieza de heridas, estómago, sistema urinario (Bussmann y Sharon, 2006). Antiparasitario, diurético, riñones, cáncer próstata, antiinflamatorio (Gupta y col., 2014).

***Equisetum giganteum* L.** EQUISETACEAE. América.

Diurético, astringente, emenagogo, disentería, diarrea, problemas digestivos, infecciones pulmonares, renales y hepáticas (Lahitte y col., 1997). Infecciones renales, cistitis, dolores abdominales (Meléndez y col., 2012). Dolor de piernas, cólicos menstruales, cólicos renales, diurético (Carbonó-Delahoz y Dib-Diaz Granados, 2013). Artritis, cálculo renal, hemorragias, inflamación menstrual, inflamación interna y externa, próstata; planta entera en fresco (Bussmann y Sharon, 2006). Diurético, hepático, dolores estomacales (Gupta y col., 2014). Afecciones gastrointestinales (colitis, diarrea, diverticulitis, espasmo, flatulencia, hemorroides, tifoidea), respiratorias (amigdalitis, asma, catarro, gripe, tus, tuberculosis), genitourinarias (cistitis, disuria, gonorrea, hemorragia, inflamación renal, prostatitis, retención urinaria, uremia, uretritis, vaginitis), astringente, antidiarreica, antihipertensivo, antitumoral, antirreumático, anti anémico, diurético, cicatrizante, emenagogo, abortivo, eupéptico, vértigo, gargarismos, enjuagues o cataplasma por su acción vulneraria para el lavado de heridas, herpes, contusiones, tinea y llagas; las infusiones se usan para lavados oculares, dermatitis, inflamaciones, abscesos, furúnculos como cicatrizante y en el tratamiento gangrena (Gupta y col., 2012).

***Erechtites hieraciifolius* (L.) Raf. ex DC.** ASTERACEAE. América.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Dolores abdominales, control de hemorragias menstruales (Carbonó-Delahoz y Dib-Diaz-Granados, 2013; Rial, 2013).

***Eriocaulon cinereum* R.** Br. ERIOCAULACEAE. África tropical, Asia tropical y subtropial, Australia tropical.

Citotóxico, cáncer de mama contra células T47D (IC50 84,8 ± 7,8 µg/mL) (Nugraha y col., 2022).

***Eryngium pandanifolium* Cham. et Schltdl.** APIACEAE. Brasil, NE Argentina.

Diurético (Lahitte y col., 1997).

Euphorbia thymifolia L. EUPHORBIACEAE. América. Sinónimo: *Chamaescyse thymifolia* (L.) Millsp.

Dermatitis, cistitis, afecciones pulmonares, disentería, diarrea y enfermedades venéreas; hojas y semillas tónico y astringente, laxante y diurético (Rial, 2009). Termogénico, laxante y diurético, estreñimiento, helmintiasis y tiña, enfermedades de la piel y lepra; alcaloides glucósidos, fenoles, flavonoides, taninos (Shrivastava y Mishra, 2019).

***Euploca procumbens* (Mill.) Diane & Hilger.** BORAGINACEAE. Neotrópico. Sinónimo: *Heliotropium procumbens* Mill.

Antioxidante, neuroprotector y antidiabético; perfil fenólico relacionado con su fuerte actividad antioxidante e inhibición moderada de la tirosinasa (Ozntamar-Pouloglou y col., 2023). Antinflamatorio; ácido euploico (Santos y col., 2024).

***Evolvulus nummularius* (L.) L.** CONVOLVULACEAE. América.

Antihelmíntico, picaduras de escorpión, cortes, fiebre, heridas y quemaduras (Mullick y col., 2018). Antioxidante; ácido oleanólico, ácido ursólico, saponinas, triterpenoides (Gillella y Sumithra, 2022). Saponinas, triterpenoides, glicósidos cardíacos; estudios de seguridad *in vitro* demostraron que el extracto metanólico es altamente tóxico

para los glóbulos rojos y las células epiteliales del tracto genital femenino (Jhinuk y col., 2018).

***Habenaria repens* Nutt.** ORCHIDACEAE. América.

Antioxidante. La presencia de dos grupos fenólicos en el habenariol -aislado de esta especie acuática- sugiere esta actividad por su capacidad de inhibir la peroxidación lipídica de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) humanas (Johnson y col., 1999). (Figura 1).



Figura 1. *Habenaria repens* Nutts. (Llanos del Orinoco-Venezuela). El habenariol aislado de esta especie de planta acuática tiene actividad antioxidante. Foto. A. Rial B.

***Hedychium coronarium* J. Koenig**. ZINGIBERACEAE. India, Taiwan.

Antibacterial gram positivas, gram negativas (*Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*) (Das y Nayak, 2023).

***Helanthium tenellum* (Mart. ex Schult.f.) J.G.Sm.** ALISMATACEAE. Neotrópico. Sinónimo: *Echinodorus tenellus* (Mart.) Buchenau.

Sífilis, reumatismo, afecciones cutáneas (Rial, 2009).

***Helia alata* (Aubl.) Kuntze** GENTIANACEAE. Neotrópico. Sinónimo: *Chelonanthus alatus* (Aubl.) Pulle. *Lisianthus alatus* Aubl.

Irritaciones, infecciones y hongos de la piel (pie de atleta) afecciones estomacales, parásitos, enfermedades venéreas y malaria (Rial, 2013). Motilidad intestinal; extracto hidroalcohólico de las hojas a dosis de 400 mg/kg se compara al efecto del fármaco -loperamida - de referencia (Ccaccro, 2014).

***Heliconia psittacorum* L. F.** HELICONIACEAE. Neotrópico

Actividad antioxidante comparable al del ácido ascórbico, enfermedades inducidas por estrés oxidativo (Gbolade y col., 2019).

***Heliotropium indicum* L.** BORAGINACEAE. Perú, Brasil hasta Argentina.

Antimalárico (Milliken, 1997). Raíces y hojas: dolor de piernas, derrame cerebral (Rial 2009). Picadura escorpión, gotas oftálmicas, cataratas, conjuntivitis (Gupta y col., 2014; Panda y Misra, 2011). Diarrea, infección renal (Heredia-Díaz y col., 2018).

***Heteranthera reniformis* Ruiz & Pav.** PONTEDERIACEAE. América.

Hojas y tallos para la anemia, tos, dolores y esfuerzos, limpiar la piel (Lentz y col., 1998).

***Hydrilla verticillata* (L.f.) Royle.** HYDROCHARITACEAE. India, China, Australia.

Antimicrobial (Goud y col., 2009; Abreu y col., 2012). Tos, hidropesía, enfermedades del oído, ojos, hígado y bazo, caída del cabello (Shankar y Mishra, 2012). Seca y en polvo sobre cortes y heridas, cicatrización; digestión, circulación sanguínea, función gastro-intestinal, cardiovascular, antitumoral y antibacterial (Manokari y col., 2019). Vitamina B12, Zinc, Selenio y abundante Calcio (Kotelnaya y col., 2019). Anticancerígeno (Buyel, 2018; Kumari y col., 2018; Ashraf, 2020). Salud neurológica, circulatoria, gastrointestinal, resistencia física (Behera y col., 2020). Cáncer de mama (Fasya y col., 2023). Acción depresora del sistema nervioso central. Compuestos bioactivos microbianos y anticancerígenos como las ottelionas A y B, que son compuestos bioactivos presentes en ciertas especies microbianas que han demostrado poseer potentes propiedades anticancerígenas en estudios *in vitro* (Asma y col., 2022; Ulrich y col., 2024).

***Hydrocolyle ranunculoides* L.f.** ARALIACEAE. América.

Emética, enfermedades del hígado, bazo, pulmón, retención de orina y heridas infectadas (Lahitte y col., 1997; Schneider y col., 2021). Tratamientos hepáticos, pulmonares e infecciones cutáneas, herpes; uso cosmético contra las manchas de la piel (Rial, 2013). Hojas: emético, afecciones hepáticas (Gupta y col., 2014).

***Hydrocotyle umbellata* L.** ARALIACEAE. América.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Sus hojas se consideran venenosas, sin embargo, la raíz tiene propiedades medicinales, diuréticas y se emplea para tratar afecciones del hígado y la lepra; en altas dosis es vomitiva (Rial, 2013).

***Hydrolea spinosa* L.** HYDROLEACEAE. América.

Raíces y hojas se toman para las enfermedades del bazo (Martínez, 1936).

***Hyptis atrorubens* Poit.** LAMIACEAE. Neotrópico.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997).

***Hyptis brevipes* Poit.** LAMIACEA. Neotrópico.

Citotóxico: *Giardia lamblia, Trypanosoma cruzi, Leishmania, Plasmodium falciparum* (Limachi y col., 2019).

***Ipomoea aquatica* Forssk.** CONVOLVULACEAE. África, Asia, Australia tropical y subtropical.

Extracto de hojas para el dolor de oídos; pasta de las hojas para las picaduras de insectos (Jain y col., 2011). Disentería hemorrágica, indigestión (Bhowmik y col., 2013).

***Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. & Schult.** CONVULVULACEAE. Trópico.

Hojas: inflamación, hinchazón (Gupta y col., 2014). Sífilis, malaria, reumatismo, anticonvulsivo, antinflamatorio, antiveneno del escorpión *Tityus serrulatus* (Souza Lima y col., 2014).

***Lemna minor* L.** ARACEAE. África, Asia, Europa, N América.

Antiescorbútico, astringente, depurativo, antipirético, diurético, oftálmico, sedativo; infusión de hojas para resfriados; decocción de hojas por 15 días para curar sistema urinario; decocción de hojas para lavado oftálmico, pasta de hojas para enfermedades de la piel (Shankar y Mishra, 2012).

***Lemna minuta* Kunth**. ARACEAE. América.

Planta entera fresca, uso tópico: úlceras, inflamación del estómago (Bussmann y Sharon, 2006).

***Limnocharis flava* (L.) Buchenau**. ALISMATACEAE. Neotrópico

Antinflamatorio semejante a diclofenaco sódico; flavonoides, taninos, saponinas (Sujono y col., 2020). Antioxidante (Sudirman y col., 2023b). (Figura 2).



Figura 2. *Limnocharis flava* (Llanos del Orinoco Colombia). Antinflamatorio (semejante diclofenaco sódico). Foto. A. Rial B.

***Ludwigia adscendens* (L.) H. Hara.** ONAGRACEAE. Trópico y Subtrópico.

Astringente, infusión de hojas contra fiebre y resfriado. Decocción planta: disentería (Shankar y Mishra, 2012). Extracto de hojas: ictericia y enfermedades de la piel (Deka y col., 2019).

***Ludwigia erecta* (L.) H. Hara.** ONAGRACEAE. América.

Antimalárico (Muthaura y col., 2007; Irungu y col., 2023).

***Ludwigia hyssopifolia* (G. Don.) Exell.** ONAGRACEAE. Neotrópico.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Antidiarreico (Rial, 2013). Antinflamatorio, carminativo, purgante, astringente, anti-disentería, antihelmíntico, antidiarreico (Shawky y col., 2023).

***Ludwigia leptocarpa* (Nutt.) Hara**. ONAGRACEAE. Neotrópico.

Antioxidante, reumatismo, disentería, vermífugo, laxante y para curar heridas (Rial, 2013; Shawky y col., 2023).

***Ludwigia octovalvis* (Jaqcq.) P.H. Raven**. ONAGRACEAE. Trópico y Subtrópico.

Diarrea, fiebre, flatulencia, dermatitis, toxemia, úlcera (Santosh y Satya, 2010). Diurético, antibiótico, afecciones cutáneas (Rial, 2009). Diarrea, fiebre, flatulencia, dermatitis, toxemia, úlcera; fitoquímico: flavonoide acacetina (Arya y col., 2022). Fiebre, toxemia, dolor corporal, antidiabético (Shawky y col., 2023).

***Ludwigia peploides* (Kunth) P.H. Raven**. ONAGRACEAE. Neotrópico.

Cataplasmas e infusión para curar heridas (Lahitte y col., 1997; Schnider, 2021). Antiséptico en heridas y curación de forúnculos (Rial, 2009). Hojas: emoliente (Gupta y col., 2014).

***Ludwigia peruviana* (L.) H. Hara**. ONAGRACEAE. Neotrópico.

Diurético, afecciones renales, dolor de hígado (Gupta y col., 2014). Analgésico, antimicrobial, antidiarreico, actividad hipolipemiante, citotóxica (Shawky y col., 2023).

***Macroptilium lathyroides* (L.) Urb.** FABACEAE. América tropical y subtropical.

Antibacterial gram positiva y gram negativa; alcaloides, cumarinas (Fuentes y col., 2018)

***Marathrum utile* Tul.** PODOSTEMACEAE. Neotrópico.

Tuberculosis (Carbonó-Delahoz y Dib-Díaz Granados, 2013).

***Marsilea polycarpa* Hook y Grev.** MARSILEACEAE. Neotrópico.

Jugo de hojas para las mordeduras de serpiente, abscesos en inflamación de la piel (Ilyas, 2015).

***Marsilea vestita* Hook. & Grev.** MARSILEACEAE. América.

Migraña, cáncer, desórdenes respiratorios, hipertensión, tensión muscular, cardiopatías, hepatitis, insomnio, diarrea, epistaxis, actividad antibacterial y antioxidante; carotenoides, flavonoides, ácido cinámico, ácido benzoico, ácido fólico, ácido ascórbico, tocoferoles, tocotrienoles (Arya y col., 2022).

***Marsypianthes chamaedrys* (Vahl) Kuntze**. LAMIACEAE. Neotrópico.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Antinflamatorio y anticoagulante contra veneno *Bothrops atrox* (Magalhães y col., 2011). Hoja e inflorescencia: efecto inhibidor peritonitis tras mordedura de *Bothrops atrox* (Félix-Silva y col., 2017).

***Megathyrsus maximus* (Jacq.) B.K. Simon & S.W.L. Jacobs.** POACEAE. O África, Océano Índico, Península Arábiga. Sinónimo: *Panicum maximum* Jacq.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997).

***Mikania congesta* DC.** ASTERACEAE. Neotrópico.

Antimalárico, laxante y tónico reconstituyente (Rial, 2009, 2013).

***Mimosa pudica* L.** FABACEAE. Neotrópico.

Sistema nervioso, antiséptico (Toscano, 2006).

***Mollugo verticillata* L.** MOLUGINACEAE. América, Angola, Sur África.

Antioxidante y antinflamatorio; Flavonoides, saponinas, glucósidos, fitoesteroles, cumarina, taninos y fenoles (Suchitra y Parthasarathy, 2022).

***Montrichardia arborescens* L.** ARACEAE. Neotrópico.

Antinflamatorio, antioxidante (efectos en el rango de: diclofenaco 50 µg/mL y Trolox 1,0-6,0 µg/mL); fenoles, flavonoides, taninos, alcaloides, saponinas y glucósidos (Mans y col., 2022). (Figura 3).

***Montrichardia linifera* (Arruda) Schott**. ARACEAE. Suramérica tropical.

Diurético y antirreumático (Rial, 2013). Leishmaniasis (Faria y col., 2021).



Figura 3. *Montrichardia arborescens* (Llanos del Orinoco –Venezuela) Antinflamatorio semejante diclofenaco sódico. Foto. A. Rial B.

***Murdannia keisak* (Hassk.) Hand.-Mazz.** COMMELINACEAE. O Asia.

Se usa para tratar queloides, ya que modula el exceso de la proliferación celular, la migración y/o la producción de la matriz extracelular de los fibroblastos derivados de los queloides, lo que respalda su potencial terapéutico (Boo, 2024).

***Murdannia nudiflora* (L.) Brenan.** COMMELINACEAE. Asia tropical y subtropical, O Pacífico.

Asma, lepra (Panda y Misra, 2011; Swapna y col., 2011).

***Nelumbo nucifera* Gaertn.** NELUMBONACEAE. S Eurasia, Australia.

Ceniza de hojas para torcedura de pie (Sanilkumar y Thomas, 2007). Pasta del peciolo para quemaduras y heridas en la piel (Jain y col., 2011).

***Neptunia oleracea* Lour.** FABACEAE. Trópico y Subtrópico.

Brote comido crudo para curar disentería e infecciones intestinales; Tallos masticados como chicle como estimulante (Igoli y col., 2006; Jain y col., 2011). Decocción de hojas: disuria; Brotes y ramas jóvenes en decocción con sal para la leucorrea (Bhowmik y col., 2007). Astringente, otalgia (Panda y Misra, 2011). Convulsiones epilépticas, sífilis, ictericia y diarrea con sangre, propiedades antimicrobianas, antioxidantes y antiulcerosas; taninos, esteroides, fenoles y flavonoides. K^+, Ca^2, Na^+, P, fibra (52%), humedad (23,33), grasas (5,33%), proteínas (5,25%), carbohidratos (6,42%), cenizas (7,67%) (Kamaruzzaman y col., 2023).

***Nymphaea alba* L.** NYMPHAEACEAE. Europa, O Himalaya, NO África

Antibacterial: *Escherichia coli*, *Vibrio* sp, *Staphylococcus aureus* (Behera, 2021).

***Nymphoides indica* (L.) Kuntze.** MENYANTHACEAE. Asia tropical y subtropical, SO Pacífico.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Antipirético (Lahite y col., 1997). Anticonvulsivo (Madhavan y col., 2009). Antipirético, disentería, reumatismo, afecciones cutáneas (Rial, 2009). Extracto

de hojas para forúnculos y quemaduras (Jain y col., 2011). Toda la planta se usa como antipirético; cefalea, reumatismo, escabiosis (Panda y Misra, 2011). Antipirético, disentería, reumatismo (Swapna y col., 2011; Panda y Misra, 2011). Ictericia, disentería, diabetes, antipirético, cefalea, escabiosis y reumatismo mediante la aplicación externa de pasta de hojas crudas y de la planta seca entera empapada en aceite de sésamo; jugo de hojas y raíces (con pimienta) para la amigdalitis (Khan y col., 2018). Pasta de hojas en agua como antipirético, diurético, ictericia (Shankar y Mishra, 2012). Pecíolo y rizoma como antipirético (Deka y col., 2019). Hepatoprotector, antipirético, antiescorbútico (Manoraki y col., 2019). Digestiva (Schneider y col., 2021). Antipirético, cefalea, reumatismo, escabiosis; fitoquímicos: Kaempferol y alantoina (Arya y col., 2022).

***Nymphaea nouchali* Burm.f.** NYMPHAEACEAE. O África, S Asia, N Australia, Pacífico.

Disentería, dispepsia; flores: cardiotónico; semillas: afecciones de la piel (Panda y Misra, 2011; Swapna y col., 2011).

***Oryza sativa* L.** POACEAE.China.

Semillas secas: diarrea, cólicos (Bussmann y Sharon, 2006). Aceite de extracto de cáscara: alto contenido de vitamina B1, tratamiento y prevención del beri – beri (Swapna y col., 2011).

***Paspalum conjugatum* P.J.Bergius.** POACEAE. América.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Decocción de toda la planta tratamiento medicinal vía oral (Fonnegra-Gómez y Villa-Londoño, 2011). Raíces en infusión oral para la infección urinaria (Heredia- Diaz y col., 2018). Antibacterial, inhibidor completo de *Staphylococcus aureus* (Garduque y col., 2019).

***Persicaria acuminata* (Kunth) M. Gómez.** POLYGONACEAE. América.

Vulnerario, diurético, antisifilítico, antihemorroidal, depurativo sanguíneo, dolores menstruales, regular la presión sanguínea (Lahitte y col., 1997). Antihemorroidal, heridas y úlceras; su uso interno afecta a los riñones (Schnider y col., 2021). Antihemorroidal, diurético, antisifilítico, depurativo y regulador de la presión sanguínea, analgésico para dismenorrea; Taninos, resinas y vitamina C (Rial, 2013).

***Persicaria hydropiperoides* (Michx.) Small.** POLYGONACEAE. América.

Infección de útero, inflamación de riñones; planta entera y fresca para la inflamación vaginal (Bussmann y Sharon 2006). Extracto de la planta anticonceptivo oral; hojas masticadas para la prevención de caries; raíces como antihelmíntico, tónico diurético, carminativo, desórdenes uterinos, afecciones de la piel (Swapna y col., 2011). Vermífugo, diurético, antipirético, estimulante del apetito, cicatrizante, artritis, hemorroides, disentería (Rial, 2013). Hojas: fracturas, laceraciones (Gupta y col., 2014). Porciones aéreas: lavamientos para curar sistema osteo-muscular (Pirondo y col., 2018).

***Persicaria punctata* (Elliot) Small.** POLYGONACEAE. América.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Rubefaciente, antihemorroidal, cataplasmas para curar heridas y úlceras,

disentería sanguinolenta (Lahitte y col., 1997). Antihemorroidal, estimulante del apetito, cálculos vesiculares, artritis, cataplasmas para heridas, úlceras, erisipela (Rial, 2009). Hojas como antidiarreico, cáustico, desinfectante (Gupta y col., 2014). Antihemorroidal y para expulsar parásitos (Schneider y col., 2021).

***Phyla betulifolia* (Kunth) Greene.** VERBENACEAE. Neotrópico.

Gastroprotector (elemol), antimicrobiano e inhibidor de reabsorción de osteoclastos (borneol); cis-β-elemenona, borneol, burnesol (Leal, 2010).

***Phyla nodiflora* (L.) Greene.** VERBENACEAE. Trópico y Subtrópico.

Alcaloides, glucósidos, flavonoides, taninos, compuestos fenólicos, esteroides, terpenoides, carbohidratos, proteínas, aminoácidos, gomas y mucílagos; actividad anti-melanogénica, anticancerígena y antitumoral, efecto antiproliferativo y apoptótico en cáncer de mama, diurético, antibacterial, antifúngico, antinflamatorio, actividad *antiurolitiásico* (cálculos renales) (Jabenn y col., 2016). Enfermedades de la piel, desórdenes respiratorios, cardiopatías, caída del cabello, diabetes, infecciones gastrointestinales, fungicidas, ictericia (Manokari y col., 2019).

***Philodendron brevispathum* Schott.** ARACEAE. Neotrópico.

Raspado de raíces se aplica en las picaduras de escorpión (Rial, 2013).

***Pistia stratiotes* L.** ARACEAE. Trópico y Subtrópico.

Hematuria y hemoptisis (IMET-IPSS, 1995). Broncodilatador (Achola y col., 1997). Alcaloides, fitosteroles, flavonoides y taninos (Ayyad, 2002; Tyagi, 2017). Erupciones por sífilis y picaduras de insectos (Nataraja y col., 2003). Antimicótico (Premkumar y Shyamsundar, 2005). Antioxidante (Thuong y col., 2006). Planta entera como diurético, disuria; hojas como antitusivo, emoliente, anti-disentérico, hemorroides, úlceras, afecciones cutáneas; cenizas para la tiña (Khare, 2007). Extracto hojas como antidiabético y diurético (Sahu y col., 2009; Pallavi y col., 2011). Hojas para desinfectar y tratar la tuberculosis, disentería, eczemas, lepra, úlceras, sífilis y parásitos (Kumar y col., 2010). Desórdenes del hígado, disentería, lepras, eczema y úlceras; fenoles y taninos (Arya y col., 2011). Pasta de hojas: forúnculos y ampollas (Jain y col., 2011). Lepra, hinchazón por reumatismo (Panda y Misra, 2011). Diurético, antidiabético, antimicrobiano; antocianina, vicenina, lucenina, luteolina y orientina (Jha y col., 2012). Raíces para afecciones de la piel, diurético y laxante, eccemas y resfriados, tiña (Shankar y Mishra, 2012). Diurético, antibacterial, antimicótico, tiña, infección del cuero cabelludo y piel. Herpes zoster, problemas urinarios, inflamaciones de garganta, artritis, gota, hemorroides (Basualdo y col., 2004). Antibacterial, anticancerígeno (Abotaleb y col., 2019). Los extractos de hexano y metanol de las hojas, a la concentración de 2,5 μg/mL, provocaron una inhibición del crecimiento celular del 60% en la línea celular de osteosarcoma humano (MG 63), indicando actividad anticancerígena (Abraham y col., 2014). Infusión porciones aéreas: sistema osteo-muscular (Pirondo y col., 2018). Cardiopatías, dolores de oído; ceniza: tiña en el cuero cabelludo; jugo de las hojas: desórdenes cutáneos y uterinos (Deka y

col., 2019). Emoliente, heridas infectadas; hojas machacadas en emplasto e infusión para la inflamación del hígado, antimicótico dérmico, antihemorroidal; Hojas como antiséptico, antidisentérico, eczemas y úlceras en la piel, lepra, sífilis, desórdenes urinarios. (Manokari y col., 2019). Desinflamatorio, diurético, antihemorroidal, antidiabético, asma (Schnider y col., 2021). Antiséptico, oftálmico. Afecciones del oído y de la piel, eczemas, úlceras, lepra (Swapna y col., 2011). Antidiabético (Bhavsar y col., 2023; Sudirman y col. 2023a; Devi y Nath, 2024).

***Pityrogramma calomelanos* (L.) Link.** PTERIDACEAE. Neotrópico.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Dolor de pecho, resfriados, digestivo, parásitos, lombrices (Lentz y col., 1998). Antitusígeno, aliviar calambres, dolores de piernas y costillas (Carbonó-Delahoz y Dib-Díaz Granados, 2013).

***Pontederia azurea* Sw.** PONTEDERIACEAE. Neotrópico. Sinónimo: *Eichhornia azurea* (Sw.) Kunth.

Disentería, enfermedades venéreas y antifúngico (Rial, 2009).

***Pontederia crassipes* Mart.** PONTEDERIACEAE. Suramérica tropical. Sinónimo: *Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms.

Hojas cocidas en vino tinto contra la diarrea y gonorrea (Lahitte y col., 1997). Antipirético, antidiarreico, dolor de cabeza, diabetes y desinflamar contusiones (Mereles, 2004). Flores: antimicótico, enfermedades de la piel, *Candida albicans* (Khara 2007). Analgésico, antimicrobiano y sedante, antioxidante (Lata y col., 2010). Disenteria, dolores de cabeza, refrescante, diurético y cordial; antitumoral y anti-larvicida (Aboul-Enein y col., 2011). Dermatológico; flores: antiinflamatoria, picaduras de hormigas, brevífugo (Oyedeji y col., 2011). Astringente, antioxidante; carotenos (Shankar y Mishra, 2012). La infusión de partes aéreas: sistema digestivo (Pirondo y col., 2018). Sólidas propiedades analgésicas; mejora del inicio y duración del sueño lo que sugiere potencial antidepresivo (Hasnat y col., 2024). El acoplamiento molecular de Crassipeloyd A y B, frente a las tres principales proteínas blanco del VIH-1 —transcriptasa inversa (RT), proteasa (PR) e integrasa (IN)— representa una estrategia prometedora para el diseño de nuevos antirretrovirales, mostró energías de enlace muy fuertes en comparación con los cuatro fármacos antirretrovirales de referencia aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) (Adeloye y col., 2025).

***Pontederia rotundifolia* L.f.** PONTEDERIACEAE. Neotrópico

Diurético, antidiarreico, afecciones de la piel (Schneider y col., 2021).

***Portulaca oleraceae* L.** PORTULACACEAE. N África, S Europa, Mediterráneo.

Afecciones del hígado y los riñones, hepatitis; planta entera fresca: limpieza del hígado (Bussmann y Sharon, 2006). Calambres musculares y reumatismo, vermífugo, antiescorbútico, tónico hepático (Rial, 2009). Hojas: gastritis, afecciones renales, inflamaciones e infecciones internas, relajante; infusión de toda la planta: antioxidante, infección del riñón, inflamación, desórdenes digestivos

(Fonnegra-Gómez y Villa-Londoño, 2011). Vermífugo, hipocolesterolémico, antihemorroidal, cicatrizante (Meléndez y col., 2012). Desórdenes hepáticos, bronquitis, dolores abdominales, dismenorrea (Manokari y col., 2019).

***Portulaca pilosa* L.** PORTULACACEAE. América, Hawái.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997).

***Renealmia alpinia* (Rottb.) Maas**. ZINGIBERACEAE. Neotrópico.

Tallo y rizoma: mordedura serpiente *Bothrops asper, B. atrox* (Félix-Silva y col., 2017).

***Rhynchanthera grandiflora* DC.** MELASTOMATACEAE. Neotrópico.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997).

***Rhynchospora nervosa* (Vahl) Boeckeler**. CYPERACEAE. Neotrópico.
Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Enfermedades venéreas y procesos inflamatorios (Rial, 2009). Alto contenido de flavonoides (440,50 µg EQ/mg) y de compuestos fenólicos (322,47 µg EAG/mg); extracto hidroalcohólico con efecto antiinflamatorio y anti nociceptivo (Bezerra, 2022).

***Rotala rotundifolia* (Buch.- Ham. ex Roxb.) Koehne.** LYTHRACEAE. India, SE Asia.

Jugo de las partes aéreas: antipirético, resfriados (Swapna y col., 2011).

***Ruellia blechum* L.** ACANTHACEAE. Neotrópico. Sinónimo: *Blechum pyramidatum* (Lam.) Urb.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Toda la planta: mordedura de serpiente (Félix-Silva y col., 2017). Decocción de las hojas o planta entera como diurético, afecciones de la vesícula, irritación estomacal, antiemético, amebiasis (Gupta y col., 2012).

***Sagittaria guayanensis* Kunth.** ALISMATACEAE. Trópico y Subtrópico.

Los pétalos de las flores son de naturaleza analgésica y sus extractos se utilizan de forma externa en el dolor de oído. Muchos usos medicinales reportados en África (Burkil, 1985).

***Sagittaria montevidensis* Cham. et Schltdl.** ALISMATACEAE. S Suramérica.

Hojas y rizomas: refrescante, rubefaciente, epilepsia; hojas machacadas: hernias (Lahitte y col., 1997).

***Sagittaria rhombifolia* Cham.** ALISMATACEAE. Neotrópico.

Propiedades antitumorales y antinflamatorias (Rial, 2009)

***Salvinia auriculata* Aubl.** SALVINIACEAE. Neotrópico.

Hepatoprotector y antibacterial: *Acinetobacter baumannii* (Attallah y col., 2022)

***Sauvagesia erecta* L.** OCHNACEAE. Neotrópico.

Antimalárico, antipirético (Milliken 1997). Oftálmico, astringente, antinflamatorio, antipirético, hipoglucémico, diurético, digestivo (Rial, 2009).

***Schultesia guianensis* (Aubl.) Malme.** GENTIANACEAE. Neotrópico.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Gentianina, gentiocrucina, gentianidina (Nobrega y col., 1988). Vermífugo, emenagogo (DeFillips y col., 2004).

***Scoparia dulcis* L.** PLANTAGINACEAE. América.

Antimalárico (Milliken, 1997). Abortiva (Defilipps y col., 2004). Pasta de la planta con leche para desórdenes urinarios, preparación tomada 1vez /día, durante 21 días para eliminar cálculos renales (Sanilkumar y Thomas, 2007). Malaria, afecciones de la piel, antitusivo y antipirético (Rial, 2009). Antiofídico (Carbonó-Delahoz y Dib-Díaz Granados, 2013). Antiofídico, dermatitis, desinfectante, reumatismo, cicatrización de heridas (Gupta y col., 2014).

***Sisyrinchium vaginatum* Spreng.** IRIDACEAE. Neotrópico.

Diaforético y depurativo (Mentz y col., 1997; Rial, 2013)

***Spathiphyllum cannifolium* (Dryand. ex Sims) Schott**. ARACEAE. Suramérica tropical.

Antimicrobiano para *Candida albicans, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Pseudomonas aeruginosa* (Dhayalan y col., 2018).

***Sphagneticola trilobata* (L.) J.F. Pruski.** ASTERACEAE. Neotrópico. Sinónimo: *Wedelia brasiliensis* (Spreng.) Blake.

Antipirético, cardiotónico, carminativo, diaforético; decocción de hojas: resfriados, tos (Shankar y Mishra, 2012). Cáncer de mama (células MCF-7) (Mardina y col., 2020).

***Spirodela polyrhiza* (L.) Schleid.** ARACEAE. Origen geográfico incierto.

Decocción para el sistema urinario; pasta hojas externamente para el sarampión (Shankar y Mishra, 2012).

***Spirodela punctata* (G.Mey.) C.H.Thomps.** ARACEAE. Neotrópico. Sinónimos: *Spirodela intermedia* W. Koch; *Landoltia punctata* (G.Mey.) Les & D.J.Crawford.

Gota, reumatismo (Lahitte y col., 1997).

***Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl.** VERBENACEAE. Neotrópico.

Antimalárico (Milliken, 1997). Infusión: malaria, fiebre y disentería (Williams, 1981). Hojas y raíces: dolores y esfuerzos, resfriados, fiebre (Lentz y col., 1998). Leishmaniasis (do Carmo Maquiaveli y col., 2016).

***Steinchisma laxum* Sw. Zuloaga**. POACEAE. América. Sinónimo: *Panicum laxum* Sw.

Afecciones hepáticas (Rial, 2009).

***Syngonanthus nitens* (Bong.) Ruhland**. ERIOCAULACEAE. Suramérica tropical.

Antifúngico, candidiasis vulvovaginal: *Candida parapsilosis* (de Lima y col., 2020).

***Thalia geniculata* L.** MARANTACEAE. América y África.

Malaria y antiparasitario (Schneider y col., 2021).

***Torenia crustacea* (L.) Cham. & Schltdl.** LINDERNIACEAE. Trópico y

Subtrópico. Sinónimo: *Lindernia crustacea* (L.) F. Muell.

Antimalárico, antipirético (Milliken, 1997). Afecciones cutáneas y biliares; extracto de plantas: limpiar el estómago en ayunas (Rial, 2009).

***Trianthema portulacastrum* L.** AIZOACEAE. Trópico y Subtrópico.

Hojas molidas: infecciones de la piel (Igoli y col., 2006). Brotes decocción por vía oral y tópico para la mordedura de serpientes, infección bacteriana; expulsar lombrices intestinales y otros endoparásitos; brotes aplicados externamente para aliviar reumatismo; polvo de raíz: purgante, abortivo, menstruación (Ilyas, 2015). Antioxidante, antimicótico, analgésico, antipirético, antinflamatorio, hepatoprotector, cortes y heridas, reumatismo, edema, asma, bronquitis, ictericia, problemas de garganta, vermífugo; flavonoides, alcaloides, esteroides, taninos, terpenoides, glucósidos, fenólicos, proteínas, grasas y carbohidratos (Poddar y col., 2020).

***Trichospira verticillata* (L.) S.F. Blake**. ASTERACEAE. Neotrópico.

Tuberculosis, antimicótico, antibacterial (Rial, 2009). Antiplasmodial; lactonas sesquiterpenoides (Du y col., 2017).

***Typha domingensis* Pers**. TYPHACEAE. Trópico y Subtrópico.

Diurético, astringente, gonorrea, sarampión (Swapna y col., 2011).

***Typha latifolia* L.** TYPHACEAE. América.

Afecciones del riñón y vías urinarias, laxante, diurético, disentería, gonorrea; Decocción del rizoma: depurativo y antibacteriano (Vivot y col., 2012).

***Urospatha sagittifolia* (Rudge) Schott.** ARACEAE. Suramérica tropical.

Antiveneno *Bothrops atrox;* fenoles, alcaloides, cumarinas y flavonoides (Vera-Palacios y col., 2022).

***Utricularia gibba* L.** LENTIBULARIACEAE. Trópico y Subtrópico.

Antinflamatorio, quemaduras (Mishra y Kumar, 2021).

***Utricularia pubescens* Sm.** LENTIBULARIACEAE. NE Suramérica, India, África tropical.

Diurético (Mishra y Kumar, 2021).

***Vandellia diffusa* L.** LINDERNIACEAE NE Turquía, Cáucaso, África tropical, Madagascar. Sinónimo: *Lindernia diffusa* (L.) Wettst.

Antimalárico, antipirético (Miliken, 1997).

***Xyris jupicai* Rich**. XYRIDACEAE. América.

Raíz y hojas; Enfermedad de Alzheimer, antioxidante (Calderón y col., 2010).

***Xyris laxifolia* Mart.** XYRIDACEAE. América.

Raíz y hojas: afecciones de la piel (Rial, 2009).

Referencias Bibliográficas

Abate L, Tadesse M, Bachheti A, Bachheti RK. 2022. Traditional and phytochemical bases of herbs, shrubs, climbers, and trees from

Ethiopia for their anticancer response. BioMed Research International 1589877. https://doi.org/10.1155/2022/1589877.

Aboul-Enein, A, Al-Abd M, Shalaby E, Abul-Ela F, Nasr-Allah A, Mahmoud AM, El-Shemy HA. 2011. *Eichhornia crassipes* (Mart) Solms, Plant Signaling & Behavior 6(6): 834-836.

Abraham J, Chakraborty P, Chacko AM, Khare K. 2014. Cytotoxicity and antimicrobial effects of Pistia stratiotes leaves. Int J Drug Dev & Res 6(4): 208-221.

Achola KJ, Indalo AA, Munenge RW. 1997. Pharmacological activities of *Pistia stratiotes*. Int J Pharmacog 35: 329.

Adeloye AO, Manesa KC, Idowu TO, Babatunde DD, Magwa NP. 2025. Two novel tetralin-linked pentacyclic triterpenoid conjugates from water hyacinth (*Pontederia crassipes*) (Mart.) Solms: Isolation, structure elucidation and in-silico anti-HIV computational studies. Structure Elucidation and In-Silico Anti-Hiv Computational Studies. Disponible: https://ssrn.com/abstract=5289353.

Akindeji GJ. Anti-carcinogenic activity of eyeball plant (*Acmella* spp) extracts in pancreatic cancer. Master Thesis. Western Illinois University. 2023.

Alviz AA, Salas RD, Franco LA. 2013. Acute diuretic effect of ethanolic and aqueous extracts of *Ceratopteris pteridoides* (Hook) in normal rats. Biomédica 33(1): 115-21.

Amin A, Tuenter E, Exarchou V, Upadhyay A, Cos P, Maes L, Apers S, Pieters L. 2016. Phytochemical and pharmacological investigations on *Nymphoides indica* leaf extracts. Phytotherapy Research 30 (10): 1624-1633.

Aponte H, Pérez-Irigoyen P. 2015. Angiospermas acuáticas en el Perú: usos y estado actual del conocimiento basado en la literatura y la colección del herbario USM. Científica 12(2): 115-131.

Araújo, AAS, Bonjardim LR, Mota ÉM, Albuquerque-Júnior RLC, Estevam CDS, Cordeiro L, Quintans-Júnior LJ. 2008. Antinociceptive activity and toxicological study of aqueous extract of *Egletes viscosa* Less (Asteraceae). Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas 44:707-715.

Arya, A. Medha D, Arachna B, Deepti K, Kant J, Yilma HG, Rakesh KB, Azamal H. 2022. Ethnomedicinal Use, Phytochemistry, and Other Potential Application of Aquatic and Semiaquatic Medicinal Plants, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022; 4931556. Disponible en: https://doi.org/10.1155/2022/4931556

Asma ST, Acaroz U, Imre K, Morar A, Shah SRA, Hussain SZ, Arslan-Acaroz D, Demirbas H, Hajrulai-Musliu Z, Istanbullugil FR, Soleimanzadeh A, Morozov D, Zhu K, Herman V, Ayad A, Athanassiou C, Ince S. 2022. Natural Products/Bioactive Compounds as a Source of Anticancer Drugs. Cancers 14:6203.

Attallah NG, Mokhtar FA, Elekhnawy E, Heneidy SZ, Ahmed E, Magdeldin S, Ngem W, El-Kadem AH. 2022. Mechanistic insights on the *in vitro* antibacterial activity and *in vivo* hepatoprotective effects of *salvinia auriculata* Aubl against methotrexate-induced liver injury. Pharmaceuticals 15(5): 549.

Awati SS, Gilhotra RM, Singh SK, Raj V, Wadkar KA. 2020. Plant profile, phytochemistry and pharmacological properties of *Ceratophyllum demersum* Linn.: A review. SGVU J Pharm Res Educ 5(1):1-15.

Ayme YM. 2021. Estudio etnobotánico y etnofarmacológico de plantas medicinales de Tambopata, Madre de Dios, Perú. Ciencia y Desarrollo 24(1): 79-98.

Ayyad S. 2002. A new cytotoxic stigmastane steroid from *Pistia stratiotes.* Pharmazie 57(3):21-24.

Bachheti A, Bachheti R, Husen A. (Eds.) Aquatic Medicinal plants. CRC Press. Taylor and Francis Group. Boca Ratón. USA. 278 p. 2023.

Baker EJ, Valenzuela CA, De Souza CO, Yaqoob P, Miles EA, Calder PC. 2020. Comparative anti-inflammatory effects of plant-and marine-derived omega-3 fatty acids explored in an endothelial cell line. Mol Cell Biol Lipids 1865:158662.

Basualdo I, Soria N, Ortiz M, Degen, R. 2004. Plantas medicinales comercializadas en los mercados de Asunción y Gran Asunción. Parte I. Rojasiana 6 (1):95-114.

Behera T. 2022. Antibacterial activity of *Ceratopteris thalictroides.* Tesis M.Sc. Departamento de Biotechnology, Rama Devi Women's University. Bhubaneswar, Odisha. 59 p.

Behera B, Satapathy KB. 2020. Hydrophytic flora of our environment: Their ethnic uses and pharmacological evaluation. International Journal of Botany Studies 5: 23-31.

Ben Bakrim W, Ezzariai A, Karouach F, Sobeh M, Kibret M, Hafidi M, Kouisni L, Yasri A. 2022. *Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms: A comprehensive review of its chemical composition, traditional use, and value-

added products. Frontiers in Pharmacology 13. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.842511.

Bezerra JJL. 2022. Potencial medicinal da família Cyperaceae e avaliação das atividades anti-inflamatória, antinociceptiva e antipirética *Rhynchospora nervosa* (Vahl). Boeckeler. Tesis Doutorado. Universidade Federal de Pernambuco. Disponible en: https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/48380

Bhavsar, VP, Patel, A, Vaghasiya JD, Padhiyar S, Patel TB. 2023. *Pistia stratiotes* has renoprotective potentials in ischemia reperfusion injury in normal and diabetic rats. Indian Journal of Pharmacology 55(6):367-375.

Brezinova TD, Vymazal J. 2018. Phenolic compounds in wetland macrophytes. Sci Agric Bohem 49:1-8.

Brimson JM, Brimson S, Prasanth MI. 2021. The effectiveness of Bacopa monnieri (Linn.) Wettst. as a nootropic, neuroprotective, or antidepressant supplement: analysis of the available clinical data. Sci Rep 11:596.

Bolser RC, Hay ME, Lindquist N, Fenical W, Wilson D. 1998. Chemical defenses of Freshwater macrophytes against crayfish herbivory. Journal of Chemical Ecology 24 (10): 1639-1658.

Bonetti CI, Dalmagro M, Friedrich JC, Jesus DR, Pinc MM, Alberton O, Lourenço ELB 2020. Phytochemical profile and evaluation of the antimicrobial activity of *Echinodorus grandiflorus* crude extract of the leaves. J Agric Stud 8: 176-192.

Boo YC. 2024. Insights into how plant-derived extracts and compounds can help in the prevention and treatment of keloid disease: established and emerging therapeutic targets. International Journal of Molecular Sciences 25(2): 1235.

Bourgaud F, Gravot A, Milesi S, Gontier E. 2001. Production of plant secondary metabolites: A historical perspective. Plant Science 161(5): 839-851.

Burkill HM. The Useful Plants of West Tropical Africa. Royal Botanic Gardens, Kew. 1985.

Bussmann R, Sharon D. 2015. Plantas medicinales de los Andes y la Amazonia. La Flora mágica y medicinal del Norte del Perú. Centro William L. Brown – Jardín Botánico de Missouri. Trujillo, Perú. 150 pp.

Cai Y, Luo Q, Sun M, Corke H. 2004. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. Life Sci 74: 2157–2184.

Calderón A, Cubilla M, Espinosa A, Gupta MP. 2010 Screening of plants of Amaryllidaceae and related families from Panama as sources of acetylcholinesterase inhibitors, Pharmaceutical Biology 48(9):988-993.

Carbonó-Delahoz E, Dib-Diazgranados JC. 2013. Plantas medicianles usadas por los cogui en el rio Palomino, Sierra Nevada de Santa Marta (Colombia). Caldasia 35(2):333.350.

Ccaccro Huyhua R. Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lisianthus alatus* Aubl." kimsa cucho" en ratones albinos. Tesis de Grado. Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga. Perú. 2014. Disponible en: http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/4094.

Chambers PA, Lacoul P, Murphy KJ, Thomaz SM. 2008. Global diversity of aquatic macrophytes in freshwater. Hydrobiologia 595: 9-26.

Chappuis E, Ballesteros E, Gacia E. 2012. Distribution and richness of aquatic plants across Europe and Mediterranean countries: patterns, environmental driving factors and comparison with total plant richness. Journal of Vegetation Science 23 (5): 985-997

Chiroma SS, Nazifi AB, Jamilu YU, Musa A, Bichi LA, Chiroma SM. 2022. Anticonvulsant activity and mechanism of action of fractions of *Ipomoea asarifolia* (Desr) (Convolvulaceae) ethanol leaf extract. Bulletin of the National Research Centre 46(1):150.

Chomel M, Guittonny-Larchevêque M, Fernandez C, Gallet C, DesRochers A, Paré D, Baldy V. 2016. Plant secondary metabolites: a key driver of litter decomposition and soil nutrient cycling. Journal of Ecology 104(6): 1527–1541.

CIID-IDRC. Plantas medicinales de América del Sur. Red de plantas medicinales de América del Sur. Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo (CIID-IDRC). 260 p. Montevideo. 2005.

Coughlin Jr MD. 1993. Using the Merck-INBio agreement to clarify the Convention on Biological Diversity. Columbia Journal of Transnational Law 31 (2): 337-75.

Das R, Nayak RK. 2023. Ethnomedicinal uses, phytochemical analysis and antibacterial activity of *Hedychium coronarium* J. Koenig rhizome. International Journal of Herbal Medicine 11(1): 01-05.

Dharmadasa RM, Akalanka GC, Muthukumarana PRM, Wijesekara RGS. 2016. Ethnopharmacological survey on medicinal plants used in snakebite treatments in Western and Sabaragamuwa provinces in Sri Lanka. Journal of Ethnopharmacology 179:110–127.

Dhayalan A, Gracilla DE, Peña Jr RAD, Malison MT, Pangilinan CR. 2018. Phytochemical constituents and antimicrobial activity of the ethanol and chloroform crude leaf extracts of *Spathiphyllum cannifolium* (Dryand. ex Sims) Schott. Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences 10(1): 15-20.

Debnath M, Nandi M, Biswas M. 2014. A critical pharmacognostic evaluation and preliminary phytochemical investigation of *Alternanthera sessilis* (L.) R. Br leaves. Indian J Pharm Sci Res 4(2): 71-4.

DeFilipps RA, Maina SL, Crepin J. 2004. Medicinal Plants of the Guianas (Guyana, Surinam, French Guiana). Smithsonian Institution. National Museum of Natural History (U.S.) Department of Botany. Washington.183 pp

de Lima LC, Ramos A, Toledo M, Rodero L, Hilário C, Dos Santos F, Chorilli L, Bauab T. 2020. *Syngonanthus nitens* (Bong.) Ruhland derivatives loaded into a lipid nanoemulsion for enhanced antifungal activity against *Candida parapsilosis.* Current Pharmaceutical Design 26(14): 1556-1565.

Devasagayam TPA, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. 2004. Free radicals and antioxidants in human health: Current status and future prospects. J Assoc Physicians India 52: 4.

Devi D, Nath N. 2024. Phytochemical, Antioxidant and Antidiabetic Activities of *Pistia stratiotes* L. Assam, India. Indian J. Applied & Pure Bio 39(3): 1453-1461.

do Carmo Maquiaveli C, AMO e Sá, Vieira PC, da Silva ER. 2016. *Stachytarpheta cayennensis* extract inhibits promastigote and amastigote growth in *Leishmania amazonensis* via parasite arginase inhibition. Journal of Ethnopharmacology 192: 108-113.

Du Y, Pearce KC, Dai Y, Krai P, Dalal S, Cassera M, Goetz M, Crawford D, Kingston, DG. 2017. Antiplasmodial sesquiterpenoid lactones from *Trichospira verticillata*: structure elucidation by spectroscopic methods and comparison of experimental and calculated ECD data. Journal of Natural Products 80(5): 1639-1647.

Duno de Stefano RD, Aymard G, Huber O. 2007. Catálogo anotado e ilustrado de la flora vascular de los Llanos de Venezuela. Fudena. Empresas Polar- FIB. Caracas 738 pp.

Fadeyi AE, Akiode SO, Falayi OE, Olakunle A. 2020. Phytochemical, antioxidant, proximate and FTIR analysis of *Calopogonium mucunoides* Desv. extracts using selected solvents World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences 04(01): 14–22.

Faria LV, Brígido HPC, Bentaberry-Rosa AA, Correa-Barbosa J, Silva-Silva JV, Bastos, MLC, Dolabela MF. 2021. Anti-leishmania activity of extract and fractions from the stem and leaf of *Montrichardia linifera* (Arruda) Schott (Araceae) against *Leishmania amazonensis.* Research, Society and Development 10(2):e9310212312-e9310212312.

Fasya AG, Warsito W, Iftitah ED, Rollando R. 2023. (May). Molecular docking of selected phytosterol from hydrilla verticillata on estrogen receptors as candidates of anti-breast cancer. Conference paper. Disponible en: http://repository.uin-malang.ac.id/15076/6/15076.pdf

Félix-Silva J, Silva-Junior AA, Zucolotto SM, Fernandes-Pedrosa MDF. 2017. Medicinal plants for the treatment of local tissue damage induced by snake venoms: an overview from traditional use to pharmacological evidence. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2017:52.

Fluet-Chouinard E, Stocker BD, Zhang Z. 2023 Extensive global wetland loss over the past three centuries. Nature 614: 281-286.

Fonnegra-Gómez R, Villa-Londoño J. 2011. Plantas medicinales usadas en algunas veredas de municipios del altiplano del oriente antioqueño, Colombia. Actualidades Biológicas 33(95): 219-250.

Fuentes DP, López-Fuentes J, Cabrera-Herrera G. 2018. Actividad antibacteriana *in vitro* de los extractos y las tinturas al 20 % de *Macroptilium lathyroides* (L.) Urban (maribari). Revista Cubana de Plantas Medicinales 22 (4): 1028-4796.

Gallegos M. Las plantas medicinales: usos y efectos en el estado de salud de la población rural de Babahoyo Ecuador. Universidad Nacional Mayor De San Marcos Facultad de Medicina –Tesis Doctor en Ciencias de la Salud. Lima 118;2017.

Garduque DAP, Mateo KRG, Oyinloye SMA. 2019. Antimicrobial efficacy of Carabao Grass (*Paspalum conjugatum*) leaves on *Staphylococcus aureus*. Abstract Proceedings

International Scholars Conference 7(1): 384-397.

Gbolade AA, Adedokun OA, Okotie OO, Shuaibu MS, Isah IA. 2019. Anti-proliferative and cytotoxic activities of *Heliconia psittacorum* L. f. (Heliconiaceae) and *Ficus coronata* Spin. (Moraceae) leaves. Journal of Pharmacy & Bioresources 16(1): 47-55.

Gillella S, Sumithra M. 2022. Anti-oxidant studies, GC–MS analysis of phytoconstituents from Evolvulus nummularius, and molecular docking interactions with target proteins in NAFLD. Journal of Pharmaceutical Negative Results 13 (5): 2489-2502.

González J, Juss A.2013. Plantas Útiles de La Selva. Organización para Estudios Tropicales. Flora Digital de La Selva. 81 pp. Disponible en: sura.ots.ac.cr/florula4/docs/plantas_utiles_LS_etnobotanica_2013.pdf.

Gopal B. 1987. Water Hyacinth. Elsevier Science Publishers, Amsterdam.

Govaerts R, Nic Lughadha E, Black N, Turner R, Paton A. 2021. The World Checklist of Vascular Plants, a continuously updated resource for exploring global plant diversity. Sci Data 13;8(1):215.

Govindappa M, Bharath N, Shruthi HB, Sadananda TS, Sharanappa P. 2011. Antimicrobial, antioxidant and *in vitro* anti-inflammatory activity and phytochemical screening of *Crotalaria pallida* Aiton. African Journal of Pharmacy and Pharmacology 5(21): 2359-2371.

Grover JK, Yadav S, Vats V. 2002. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. J Ethnopharmacol 81: 81–100.

Gupta MP, Santana AI, Espinosa A. 2012. Plantas Medicinales de Panamá. Monografía. Disponible en https://www.oas.org/es/sedi/femcidi/pubs/Libro%20 de%20Plantas%20Medicinales%20de%20Panama.pdf

Gupta M, Handa SS, Longo G, Rakesh D. 2014. Compendium of Medicinal and Aromatics Plants- The Americas, In: Mahabir Gupta, Sukhdev Swami Handa, Genaro Longo, Dev Dutt Rakesh (Eds). First Edition Chapter. Peru Publisher: Panama University. Panamá. pp 151-169.

Hammer KA, Carson CF, Riley TV. 1999. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. J. Appl. Microbiol 86: 985–990.

Hasnat H, Riti SJ, Shompa SA, Alam S, Islam MM, Kabir F, Al Mamun A. 2024. Unveiling the therapeutic potentials of water Hyacinth (*Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms) flower against oxidative stress, inflammation and depressive disorders: GC/MS/MS, *in vitro, in vivo* and In Silico Approaches. Chemistry & Biodiversity 21(12): e202401268.

Heredia-Díaz Y, García-Díaz J, López-González T, Chil-Nuñez I, Arias-Ramos D, Escalona-Arranz JC, Martínez-Figueredo Y. 2018. An ethnobotanical survey of medicinal plants used by inhabitants of Holguín, Eastern Region, Cuba. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas 17(2): 160-196.

Hernández M, Calonge F, Fernández V, Sona M, Hernández M. 2019. Plantas usadas en medicina popular en el sector sur de los humedales rioplatenses de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Revista de la Facultad de Agronomía, La Plata 118 (1): 55-69.

Hernández-Fernández L, Méndez IE, Gerardo Vázquez J, González de Zayas R, Lorenzo Feijoo JC 2023. Aquatic plants in the freshwater artificial lagoons in Ciego de Avila, Cuba. Intropic 18(1): 37-49.

Herradón J. 2002. Regulación del mercado de plantas medicinales en España. Consecuencias en la distribución y venta. Offarm 21(7): 90-94

Herrera-Calderon O, Santiváñez-Acosta R, Pari-Olarte B, Enciso-Roca E, Montes V MC, Acevedo JLA. 2018. Anticonvulsant effect of ethanolic extract of *Cyperus articulatus* L. leaves on pentylenetetrazol induced seizure in mice. Journal of Traditional and Complementary Medicine 8(1): 95-99.

Hiruma-Lima CA, Calvo TR, Rodrigues CM, Andrade FDP, Vilegas W, Brito ARMS. 2006. Antiulcerogenic activity of *Alchornea castaneaefolia*: Effects on somatostatin, gastrin and prostaglandin. J Ethnopharmacol 104: 215 - 224.

Horackova J, Chuspe Zans ME, Kokoska L, Sulaiman N, Clavo Peralta ZM, Bortl L, Polesny Z. 2023. Ethnobotanical inventory of medicinal plants used by Cashinahua (Huni Kuin) herbalists in Purus Province, Peruvian Amazon. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine 19(1): 16.

Horwitz P, Finlayson CM, Weinstein P. 2012. Healthy wetlands, healthy people: a review of wetlands and human health interactions. Ramsar Technical Report No. 6. Ramsar Convention Secretariat, Gland, Switzerland.

Igoli JO, Ogaji OG, Tor-Ayiin TA, Igoli NP. 2006. Traditional medicine practice amongst the igede people of Nigeria. Part II. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines 2(2): 134.

IMET-IPSS. Plantas medicinales de la Amazonía Peruana. Instituto de Medicina Tradicional. Iquitos. Perú. 378 pp. 1995.

Irungu B, Okari E, Nyangi M, Njeru S, Koech L. 2023. Potential of medicinal plants as antimalarial agents: a review of work done at Kenya Medical Research Institute. Frontiers in Pharmacology 14:1268924.

Isla KKY, Tanae MM, de Lima-Landman MTR, de Magalhães PM, Lapa AJ, Souccar C. 2024. Vasorelaxant effects of ellagitannins isolated from Cuphea carthagenensis. Planta Med 90(4):276-285.

Jabeen M, Jillani U, Chaudhary BA, Uzair M. 2016. Phytochemical and pharmacological studies of *Phyla Nodiflora* (Verbenaceae): A review. Pak J Pharm Res 2:49-54.

Jácome Roca A. 2008 Historia de los medicamentos (en línea). 2da Ed. Disponible en: http://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/PAT/HistoriaMedicamentos AJacomeR_LIBRO-HX_MedicamentosANMdecolombia. pdf.

Jain A, Sundriyal M, Roshnibala S, Kotoky R, Kanjilal P, Singh H, Sundriyal R. 2011. Dietary use and conservation concern of edible wetland plants at Indo-Burma Hotspot: A case study from Northeast India. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine 7:29.

Jedinak A, Valachova M, Maliar T, Sturdik E. 2010. Antiprotease activity of Slovak medicinal plants. Pharmazie 65: 137-140.

Jeurkar MM, Kosalge SB, Sheikh NWA, Telrandhe UB. 2022. *Cyperus rotundus* L.: Phytochemistry and pharmacological activities. Annals of Phytomedicine 11(2):186-196.

Jha M, Sharma V, Ganesh N. 2012. Antioxidant and wound healing potential of Pistia stratiotes L. Asian Pacific Journal of Tropical Disease 2: S579-S584.

Jhinuk BM, Reddy K, Saha S, Bashir T, Hore S, Sil S. 2018. *in vitro* toxicity studies on the extract of medicinal plant *Evolvulus nummularius* as a potent microbicidal candidate. Journal of Drug Delivery and Therapeutics 8: 229–236.

Johnson MK, Alexander KE, Lindquist N, Loo G. 1999. A phenolic antioxidant from the freshwater orchid, *Habenaria repens*. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology 122(2): 211-214.

Juffe-Bignoli D, Darwall WRT (eds.) 2012. Assessment of the socio-economic value of freshwater species for the northern African region. Gland, Switzerland and Málaga, Spain: IUCN. IV + 84 pages.

Kamaruzzaman SS, Che Ku Mazuan CKAH, Abdul Rahman S, Khalid Mohamed I, Eshak Z, Mahadi M. 2023. Proximate nutritional analysis, phytochemical screening and antioxidant properties of aqueous extract of *Neptunia oleracea* Leaves. Malaysian Applied Biology 52(6): 91–99.

Kavaz D, Idris M, Onyebuchi C. 2019. Physiochemical characterization, antioxidative, anticancer cells proliferation and food pathogens antibacterial activity of chitosan nanoparticles loaded with *Cyperus articulatus* rhizome essential oils. Int J Biol Macromol 123:837-845.

Khan ZR, Chowdhury NS, Sharmin S, Sohrab MH. 2018. Medicinal values of aquatic plant genus *Nymphoides* grown in Asia: A review. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 8(2): 113-119.

Khare CP. Indian medicinal plants. An illustrated dictionary. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. 2007.

Kota S, Govada VR, Anantha RK, Verma MK. 2017. An Investigation into phytochemical constituents, antioxidant, antibacterial and anti-cataract activity of *Alternanthera sessilis*, a predominant wild leafy vegetable of South India. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology 10: 197-203.

Kotelnaya YI, Alekhina EA, Efremov AN, BolotovaYV, Guselnikova MV, Nikolaenko SA, Toma C. 2019. Notes on the saponins in the plants of the family Hydrocharitaceae Botanica. Pacifica: a Journal of Plant Science and Conservation 8(1): 57-61.

Kozubek A, Tyman JH. 2005. Bioactive phenolic lipids. Studies in Natural Products Chemistry 30:111-190.

Kumar H, Bose A, Raut A, Sahu S, Raju M. 2010. Evaluation of Anthelmintic Activity of *Pistia stratiotes* L. J Basic & Clinical Pharm 1(2): 103-105.

Lata N, Das S, Veenapani D. 2010. Antioxidants of *Eichhornia crassipes*- worlds most worst aquatic weed. Journal of Pharmacy Research 3 (9):2105-2196.

Lata N, Dubey V. 2010. Preliminary phytochemical screening of *Eichhornia crassipes*: the world's worst aquatic weed. Journal of Pharmacy Research 3(6): 1240-1242.

Leal RH. 2010. Prospecção de plantas aromáticas na região do médio e baixo Solimões. Dissertação Mestrado em Química, área de concentração Química Orgânica. Universidade Federal do Amazonas. UFAM, Manaus, Brazil. 175 pp.

Lescano F, Cubas J. Identificación y dosaje de flavonoides, taninos y alcaloides en Acmella alba "verbena cimarrona". Tesis de grado Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo. Cajamarca, Perú. 2014. Disponible en: http://65.111.187.205/handle/UPAGU/323.

Limachi I, Condo C, Palma C, Nina N, Salamanca E, Ticona JC, Udaeta E, Flores N, Serato A, Marupa N, Chao B, Ibaguari G, Nay C, Manner S, Sterner O, Giménez A. 2019. Antiparasitic metabolites from *Hyptis brevipes*, a tacana medicinal plant. Natural Product Communications 14 (1).

Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn Rev 4: 118.

Lu J, Li W, Gao T, Wang S, Fu C, Wang S. 2022. The association study of chemical compositions and their pharmacological effects of *Cyperi rhizoma* (Xiangfu), a potential traditional Chinese medicine for treating depression. Journal of Ethnopharmacology 287: 114962.

Madhavan V, Arora S, Murali A, Yoga Narasimhan SN. 2009. Anti-convulsant activity of aqueous and alcohol extracts of roots and rhizomes of *Nymphoides indica* (L.) O. Kuntze, in Swiss Albino mice J Nat Remedies 9(1):68–73.

Magalhães A, Dos Santos GB, dos Santos Verdam MC, Fraporti L, Malheiro A, Lima ES, Dos-Santos MC. 2011. Inhibition of the inflammatory and coagulant action of *Bothrops atrox* venom by the plant species *Marsypianthes chamaedrys*. Journal of Ethnopharmacology 134(1): 82-88.

Manap AS, Vijayabalan S, Madhavan P, Yin Chia Y, Arya A, Hwa Wong E, Rizwan F, Bindal U, Koshy S. 2019. *Bacopa monnieri*, a neuroprotective lead in Alzheimer's disease: A review on its properties, mechanisms of action, and preclinical and clinical studies. Drug Target Insights 13: 1-13.

Mannarreddy P, Denis M, Munireddy D, Pandurangan R, Devi VD. 2017.Cytotoxic effect of *Cyperus rotundus* rhizome extract on human cancer cell lines. Biomed Pharmacother 95: 1375–1387.

Mannino AM, Vaglica V, Oddo E. 2017. Interspecific variation in total phenolic content in temperate brown algae. J Biol Res 90:6578.

Manokari M, Subramanian M, Padma Sorna. 2019. Herbal Remedies from aquatic and semi-aquatic plants conserved at Siddha Medicinal Plants Garden (CCRS), Mettur Dam, Salem District, Tamil Nadu. Journal of Research in Siddha Medicine 2(2): 74-87.

Mans DR, Friperson P, Djotaroeno M, Misser VS, Pawirodihardjo J. 2022. *in vitro* anti-inflammatory and antioxidant activities as well as phytochemical content of the fresh stem juice from *Montrichardia arborescens* Schott (Araceae). Pharmacognosy Journal 14(4): 296-304.

Mardina V, Ilyas S, Harmawan T, Halimatussakdiah H, Tanjung M. 2020. Antioxidant and cytotoxic activities of the ethyl acetate extract of *Sphagneticola trilobata* (L.) JF Pruski on MCF-7 breast cancer cells. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research 11(3): 123.

Marques A, Provance D, Kaplan MA, Figuereido MR. 2017. *Echinodorus grandiflorus*: Ethnobotanical, phytochemical and pharmacological overview of a medicinal plant used in Brazil. Food and Chemical Toxicology 109 (2): 1032-1047.

Martínez CA, Mosquera OM, Niño J. 2017. Medicinal plants from the genus *Alchornea* (Euphorbiaceae): A review of their ethnopharmacology uses and phytochemistry. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas 16 (3): 162-205.

Meléndez M, Alvarado S, Castro de Rojas L. 2012. Identificación y conocimiento de las plantas medicinales expedidas en los mercados principal y libre de Maracay, estado Aragua, Venezuela. Rev Fac Agron (UCV) 38(2): 64-70.

Melo JO, Arruda LL, Truiti MC, Caparroz-Assef SM, Cuman RK, Bersani-Amado C A. 2010. Antiinflammatory activity of *Cayaponia podantha* crude extract and fractions. Lat Am J Pharm 29(5): 651-8.

Mentz LA, Lutzemberger LC, Schenkel EP. 1997. Da flora medicinal do Rio Grande do Sul: Notas sobre a obra de D'ÁVILA (1910). Caderno de Farmácia 13 (1): 25-48

Mereles F. 2004. Las plantas útiles de los humedales del Paraguay. En: Humedales de Paraguay. Eds: D. Salas-Dueñas, F. Mereles y

A. Yanosky. Comité Nacional de Humedales. Asunción. Pp 89-126.

Milliken W. 1997. Plants for malaria, plants for fever. Medicinal species in Latin America - A bibliographic survey. Kew Publishing. United Kingdom. 122 pp.

Mishra S, Kumar S. 2021. Carnivorous plants of Odisha: a source of future drugs. Medico Bio-Wealth of India 2 (4): 54-63.

Mohammadi H, Saghaian S. 2022. Factors affecting consumption of different forms of medicinal plants: The case of Licorice. Agriculture 12:1453.

Murphy K, Efremov A, Davidson T, Molina-Navarro E, Fidanza K, Crivelari T, Chambers P, Tapia J, Varandas S, Springuel I, Kennedy M, Mormul R, Dibble E, Hofstra D, Lukács B, Gebler D, Baastrup-Spohr L, Urrutia-Estrada J. 2019. World distribution, diversity and endemism of aquatic macrophytes. Aquatic Botany 158:103127.

Muthaura CN. Rukunga GM, Chhabra SC, Omar SA, Guantai AN, Gathirwa JW, Njagi ENM. 2007. Antimalarial activity of some plants traditionally used in Meru district of Kenya. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives 21(9): 860-867

Nagulendran KR, Velavan S, Mahesh R, Begum VH. 2007. *in vitro* antioxidant activity and total polyphenolic content of *Cyperus rotundus* rhizomes. J Chem 4:440-9.

Nobrega EM, Craveiro AA, Welch JT, Nicolson T, Zubieta JA. 1988. New alkaloid from *Schultesia guianensis*. Journal of Natural Products 51(5): 962-965.

Nogueira ML, Lima EJ, Adrião AAX, Fontes SS, Silva VR, Santos LS, Soares MB, Dias RB, Rocha CAG, Costa EV, Silva FM, Vannier-Santos, MA, Cardozo, NMD, Koolen, HH, Bezerra, DP. 2020. *Cyperus articulatus* L. (Cyperaceae) Rhizome essential oil causes cell cycle arrest in the G2/M phase and cell death in HepG2 cells and inhibits the development of tumors in a xenograft model. Molecules 25(11): 2687.

Nugraha AT, Werdyani S, Salsabila D, Rollando M, Taib N, Ramadani AP. 2022. Bioassay-guided fractionation, LC/MS analysis and *in vitro* cytotoxic activity of *Eriocaulon cinereum* R. Br on T47D breast cancer cells. Malaysian Journal of Chemistry 24(4): 82-88.

Ocampos GM, Ñumbay MT, Haddad M, Ambassa LM, Alvarenga N, Hoste H. 2023. Two *in vitro* anthelmintic assays of four Paraguayan medicinal plants for proof of concept of the role of polyphenols in their biological activities and LC-HRMS analysis. Journal of Ethnopharmacology 312: 116453.

Ohashi M, Amoa-Bosompem M, Kwofie KD, Agyapong J, Adegle R, Sakyiamah M M, Ayertey F,. Owusu KB, Tuffour I, Atchoglo P, Nguyen H, Nguyen T, Tung H, Uto T, Aboagye F, Appiah A, Appiah-Opong R, Nyarko AK, Anyan WK, Ayi I, Boakye DA, Koram KA, Edoh D, Yamaoka S, Shoyama Y, Ohta N. 2018. *in vitro* antiprotozoan activity and mechanisms of action of selected Ghanaian medicinal plants against Trypanosoma, Leishmania, and Plasmodium parasites. Phytotherapy Research 32(8): 1617-1630.

OMS. 1979. The selection of essential drugs. WHO Technical Report Series 641: 1-44

Ostrofsky ML, Zettler ER. 1986. Chemical defenses in aquatic plants. The Journal of Ecology 74: 279-287.

Ounjaijean S, Lektip C, Somsak V. 2024. *in vivo* antimalarial activity of *Cyperus rotundus* and its combination with dihydroartemisinin against *Plasmodium berghei*. Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences 1: 6249977.

Ozntamar-Pouloglou KM, Cheilari A, Zengin G, Graikou K, Ganos C, Karikas GA, Chinou I. 2023. *Heliotropium procubens* Mill: Taxonomic Significance and characterization of phenolic compounds via UHPLC–HRMS- *in vitro* antioxidant and enzyme inhibitory activities. Molecules 28(3):1008.

Padilla J, Montoya R. 2011. Guía de atención clínica de malaria. Asociación Colombiana de Infectología. Infectio 15(4): 302-323

Paiva P, Souza A, Oliva M, Kennedy J, Cavalcanti M, Coelho L, Sampaio C. 2003. Isolation of a trypsin inhibitor from *Echinodorus paniculatus* seeds by affinity chromatography on immobilized Cratylia mollis isolectins. Bioresource Technology 88(1): 75-79.

Pallavi T, Arora S, Gupta R, Mali P. 2011. Diuretic activity of *Pistia stratiotes* leaf extract in rats. Int J of Pharmacy 2(3): 249-251.

Panda A, Misra MK. 2011. Ethnomedicinal survey of some wetland plants of South Orissa and their conservation. Indian Journal of Traditional Knowledge 10(2):293-303.

Parvin S, Reza A, Das S, Miah MMU, Karim S. 2023. Potential role and international trade of

medicinal and aromatic plants in the world. European Journal of Agriculture and Food Sciences 5(5):89–99.

Patiño C, Guillén LP, Palermo CM, Hernández JA, Meneses L, Caballero de Guevara, V. 2019. Estudios químicos de *Ambrosia cumanensis* Kunth en Panamá. Tecnociencia 21(2): 53–67.

Pereira AL, Carrapiço F. 2007. Histochemistry of simple hairs from the foliar cavities of *Azolla filiculoides*. Plant Biosystems 141(3):323-328.

Poddar S, Ghosh P, Sarkar T, Sarkar A, Choudhury S, Chatterjee S. 2020. Phytochemical, ethnobotanical and phytopharmacological discussions about *Trianthema portulacastrum* Linn.: A brief review. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research 12(7):899-903.

Premkumar VG, Shyamsundar D. 2005. Antidermatophytic activity of *Pistia stratiotes*. Indian J of Pharma 37(2): 127-128.

Rabi 'atul 'adawiyah MA, Cheong BE, Teoh PL. 2014. Antiproliferative and apoptotic effects of *Phyla nodiflora* extracts on human breast cancer cell line. Asian Pacific J Trop Disease 4: 238.

Rai S, Wahile A, Mukherjee K, Saha BP, Mukherjee PK. 2006. Antioxidant activity of *Nelumbo nucifera* (sacred lotus) seeds. J Ethnopharmacol 104:322-7.

Ragavan O, Chan SC, Goh YE, Lim V, Yong YK. 2023. *Alternanthera sessilis*: A Review of literature on the phytoconstituents, traditional usage, and pharmacological activities of green and red cultivars. Pharmacognosy Research 15(4):636-652.

Rahman SMA, Kamel MA, Ali MA, Alotaibi BS, Aharthy OM, Shukry M, Abd El-Bary HM. 2023. Comparative study on the phytochemical characterization and biological activities of *Azolla caroliniana* and *Azolla filiculoides*: *in vitro* study. Plants *12*(18):3229.

Rial A. 2013. Flora acuática de la Orinoquia Colombiana. Informe Final Agenda Biodiversidad. Ecopetrol. 307 pp. Bogotá.

Rial A. Plantas acuáticas de los Llanos del Orinoco. Editorial Orinoco-Amazonas. Caracas. 2009.

Rial A, Rosales J. 2023. Lista de plantas acuáticas del Escudo Guayanés, Colombia y Venezuela. Mem. Fund. La Salle de Ciencias Naturales 81(190): 5-44.

Rocha FG, de Mello Brandenburg M, Pawloski PL, da Silva Soley B, Costa SCA, Meinerz CC, Cabrini DA. 2020. Preclinical study of the topical anti-inflammatory activity of *Cyperus rotundus* L. extract (Cyperaceae) in models of skin inflammation. J Ethnopharmacol 254: 112709.

Rodríguez-Quesada MP, Gamarra O, Pérez F. 2011. Evaluación fitoquímica y antibacteriana de *Bidens andicola* HBK "cadillo", *Alternanthera philoxeroides* (C. Mart.) Griseb. "lancetilla" y *Celosia* sp. "pashquete". Arnaldoa 18(1): 63-67.

Rojas-Vera JDC, Buitrago-Diaz AA, Possamai LM, Timmers LF, Tallini LR, Bastida J. 2021. Alkaloid profile and cholinesterase inhibition activity of five species of the Amaryllidaceae family collected from Mérida state, Venezuela. South African Journal of Botany 136: 126-136.

Salas-Olivet E, García SG, Cuéllar Cuéllar A, Scull Lizama RM. 2012. Estudio fitoquímico de extractos de *Alternanthera sessilis* L. y su evaluación para el tratamiento de la psoriasis. Revista Colombiana de Ciencia Animal 4(1): 130-138.

Salmerón-Manzano E, Garrido-Cardenas JA, Manzano-Agugliaro F. 2020. Worldwide research trends on medicinal plants. International Journal of Environmental Research and Public Health 17(10): 3376.

Sanilkumar M, Thomas KJ. 2007. Indigenous medicinal usages of some macrophytes of the Muriyad wetland in Vembanad-Kol, Ramsar site, Kerala. Indian Journal of Traditional Knowledge 6(2): 365-367.

Santos GLD, Lins FS, Nascimento YMD, Souza TAD, Opretzka LC, Villarreal CF, Silva MSD. 2024. Novel phenylpropanoid derivative from *Euploca procumbens* (Mill.) Diane & Hilger with potential anti-inflammatory activity. Journal of the Brazilian Chemical Society 35(4): e-20230150.

Schneider B, Hadad H, Rodriguez E. 2021. Plantas acuáticas del río Paraná Medio. Colección Cátedra. Ediciones UNL. Santa Fe, Argentina.

Schwartz A, Paskewitz S, Orth A, Tesch M, Yock I, Toong C, Goodman W. 1998. The lethal effects of *Cyperus iria* on *Aedes Aegypti* Journal of the American Mosquito Control Association 14(l): 78-82.

Shankar LH, Mishra PK. 2012. Study of aquatic medicinal plants of Hazaribag district of Jharkhand, India. International Research Journal of Pharmacy 3(4): 405-409.

Shanthi P, Amudha P. 2010. Anticariogenic Activity of *Acmella calva* (DC.) R.K. Jansen against

selected bacterial pathogens. Journal of Pure & Appl Microbiol 4(2): 599-604.

Shao W, Wang X, Liu Z, Song X, Wang F, Liu X, Yu Z. 2023. Cyperotundone combined with adriamycin induces apoptosis in MCF-7 and MCF-7/ADR cancer cells by ROS generation and NRF2/ ARE signaling pathway. Nature- Scientific Reports 13, 1384.

Shawky E, Elgindi M, Baky MH. 2023. Phytochemical and biological diversity of genus *Ludwigia*: A comprehensive review. ERURJ 2(3): 447-474.

Shehzad A, Qayyum A, Rehman R, Nadeem F, Raffi M. 2018. A review of bioactivity guided medicinal uses and therapeutic potentials of noxious weed (*Alternanthera sessilis*). Int J Chem Biochem Sci 14: 95-103.

Shin DJ, Choe J, Hwang KE, Kim CJ, Jo C. 2019. Antioxidant effects of lotus (Nelumbo nucifera) root and leaf extracts and their application on pork patties as inhibitors of lipid oxidation, alone and in combination. Int J Food Prop 22: 383-94.

Schippmann UWE, Leaman D, Cunningham AB. 2006. A comparison of cultivation and wild collection of medicinal and aromatic plants under sustainability aspects. Frontis 75-95.

Shrivastava R, Mishra J. 2019. Extraction, phytochemical screening, isolation and identification of bioactive compounds from extract of the plant *Euphorbia thymifolia* Linn. Journal of Drug Delivery and Therapeutics 9(3): 107-113.

Silva da L, 2019. Efeito alelopático e fitoquímica do rizoma e das folhas de *Arundo donax* L. (Poaceae). Dissertação (Mestrado em Botânica), Universidade de Brasília, Brasília, 83 pp.

Silva-Neto JA, Menezes LD, Gomes GO, Cunha EM, Azevedo MS, Ferreira VM, Silva MV. 2014. Evaluation of antinociceptive and anti-inflammatory activities of the topical preparation of *Cipura paludosa* (Iridaceae). Acta Amazonica 44: 263-270.

Sivaraman M, Abirami MS. 2022. Effect of hydro-ethanolic extract of *Cardiospermum halicacabum* Linn. on human osteoblast-like cells, MG-63, and phytochemical profiling by GC-MS. Research Journal of Pharmacy and Technology 15(12): 5631-5636.

Smitha V, Vadivel V. 2019. Phytochemical screening for active compounds in *Ceratopteris thalictroides* (L.) Brogn. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry 8(3): 3556-3559.

Souza Lima de MC, Bitencourt MA, Furtado AA, Rocha HA, Oliveira RM, da Silva-Júnior A, de Freitas Fernandes-Pedrosa M. 2014. *Ipomoea asarifolia* neutralizes inflammation induced by *Tityus serrulatus* scorpion venom. Journal of Ethnopharmacology 153(3): 890-895.

Standley P, Calderón S. Lista preliminar de las Plantas de El Salvador. Imprenta Nacional de El Salvador. San Salvador, El Salvador. 1925.

Suchitra MR, Parthasarathy S. 2022. Evaluation of anticancer, anti-inflammatory and antioxidant activity of the aerial parts of *Mollugo verticillata* using MCF-7 cell line. Journal of Pharmaceutical Negative Results 28-33.

Sudirman S, Ghaisani AD, Widiastuti I, Herpandi H, Sirat YN, Janna M. 2023a. Inhibition of alpha-glucosidase by polysaccharides from water lettuce (*Pistia stratiotes*) leaf extracts with different extraction methods. Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences 13(5): e9805.

Sudirman S, Arianti M, Nugroho GD, Ridhowati S. 2023b. Total polyphenols and antioxidant activity of yellow velvetleaf (*Limnocharis flava*) extract. International Journal of Secondary Metabolite 10(4): 583-589.

Sujono TA, Wibowo GA, Cholisoh Z. 2020. Hermit's Water Lily (*Limnocharis flava*) Extract: A Potential Anti-Inflammatory Agent with Minimal Ulcerogenic Toxicity on Stomach. International Journal of Pharmaceutical Research (09752366) 12(1).

Swapna MM, Prakashkumar R, Anoop KP, Manju CN, Rajith NPA. 2011. Review on the medicinal and edible aspects of aquatic and wetland plants of India. Journal of Medicinal Plants Research 5(33): 7163-7176.

Szuman KM, Lall N, Madikizela B. 2019. Unexplored medicinal flora hidden within South Africa's wetlands. In Medicinal Plants. Eds: Joshee N, Dhekney S, Parajuli P. Springer, Cham pp. 361-398.

Teoh ES. 2016. Secondary metabolites of plants. In: Medicinal Orchids of Asia. Springer, Cham 59-73.

Thuong PT, Na MK, Dang NH, Hung TM, Ky PT, Thanh TV, Nam NH, Thuan ND, Sok DE, Bae KH. 2006. Antioxidant activities of Vietnamese plants. Nat Prod Sci 12: 29-37.

Ulrich S, Vieira M, Coiro M, Bouchal JM, Geier C, Jacobs BF, Currano ED, Lenz OK, Wilde V, Zetter R. 2024. Origin and early evolution of Hydrocharitaceae and the ancestral role of Stratiotes. Plants 13(7):1008.

Vera-Palacios AL, Sacoto-Torres JD, Hernández-Altamirano JA, Moreno A, Peñuela-Mora MC,

Salazar-Valenzuela D, Almeida JR. 2022. A first look at the inhibitory potential of *Urospatha sagittifolia* (Araceae) ethanolic extract for *Bothrops atrox* snakebite envenomation. Toxins 14(7): 496.

Verma S, Nakin MD, Makhosayafana Z, Lall N. 2023. The role of aquatic plants in natural products and drug discovery. Letters in Drug Design & Discovery 20(4): 386-407.

Vivot EP, Sánchez C, Cacik F, Sequin C. 2012. Actividad antibacteriana en plantas medicinales de la flora de Entre Ríos (Argentina). Ciencia, Docencia y Tecnología, Concepción del Uruguay 1 (45): 165 - 185.

Wang F, Song X, Ma S, Liu C, Sun X, Wang X, Liu Z, Liang D, Yu. 2019. The treatment role of *Cyperus rotundus* L. on triple-negative breast cancer cells. Bioscience Report 39 (6):

Williams LO. 1981. The useful plants of Central America. CEIBA 24.

Wilson DM, Fenical W, Hay M, Lindquist N, Bolser R. 1999. Habenariol, a freshwater feeding deterrent from the aquatic orchid *Habenaria repens* (Orchidaceae). Phytochemistry 50(8): 1333-1336.

Xuan TD, Khanh TD. 2016. Chemistry and pharmacology of *Bidens pilosa*: an overview. Journal of Pharmaceutical Investigation 46(2): 91–132.

Zhang Y, Xu H, Chen H, Wang F, Huai H. 2014. Diversity of wetland plants used traditionally in China: a literature review. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine 10(1): 1-19.

Zheng W, Wang SY. 2001 Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. J Agric Food Chem 49: 5165–5170.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Uso de los inhibidores de la bomba de protones en consulta ambulatoria: patrones de prescripción médica en Caracas

Proton Pump Inhibitor use in outpatient care: Physician prescription patterns in Caracas

Ana S. Grela Gomes[1]*, Lesbia Muro[2]

Resumen

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos ampliamente utilizados en la práctica ambulatoria, lo que ha generado preocupación por su uso prolongado e indicaciones inadecuadas. El objetivo de este estudio exploratorio fue evaluar los patrones de prescripción médica respecto a la adecuación del uso de IBP en la consulta ambulatoria en la ciudad de Caracas, mediante una encuesta estructurada. Se diseñó un cuestionario en línea dirigido a médicos de diversas especialidades que ejercen en el área metropolitana de Caracas. La encuesta recopiló información sobre indicaciones clínicas, tipo de IBP prescrito, dosis, duración del tratamiento, fuentes de información y factores contextuales relacionados con la práctica médica. La muestra final estuvo conformada por 61 participantes. Los resultados mostraron un uso predominante de omeprazol y esomeprazol, con diferencias estadísticamente significativas según la especialidad. Se identificó una baja frecuencia de deprescripción, y la mayoría de los médicos manifestó basar sus decisiones en la experiencia profesional más que en protocolos institucionales. Se concluye que la prescripción de IBP está influida por una combinación de factores clínicos y contextuales, lo que resalta la necesidad de diseñar intervenciones educativas y actualizar protocolos que fomenten un uso más racional de estos medicamentos.

Palabras clave: Inhibidores de la bomba de protones, patrón de prescripción, estudio de utilización de medicamentos, prescripción racional

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used in outpatient practice, raising concerns about prolonged use and inappropriate indications. The objective of this exploratory study was to evaluate prescribing patterns for PPI appropriateness in outpatient consultations in the city of Caracas using a structured survey. An online questionnaire was designed for physicians from various specialties practicing in the metropolitan area of Caracas. The survey collected information on clinical indications, type of PPI prescribed, dosage, treatment duration, sources of information, and contextual factors related to medical practice. The final sample consisted of 61 participants. The results showed a predominant use of omeprazole and esomeprazole, with statistically significant differences depending on the medical specialty. A low frequency of deprescribing was identified, and most physicians reported relying more on professional experience than on institutional protocols when making prescribing decisions. The study concludes that PPI prescription is influenced by a combination of clinical and contextual factors, highlighting the need to develop educational interventions and update protocols that promote a rational use of these medications.

Keywords: Proton pump inhibitors, prescribing pattern, drug utilization study, rational prescribing

*Mención Sanitario-Asistencial, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela ** Coordinadora de la Mención Sanitario-Asistencial, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. Correspondencia: grelaanasofia@gmail.com

Orcid: [1]0009-0001-2819-2978
[2]0009-0005-5128-4079

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.6
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 12/08/2025
Aprobación: 28/08/2025

Rev. Fac. Farmacia 88(2): 202-216. 2025

Introducción

La farmacoepidemiología es la disciplina científica que estudia el uso y los efectos, benéficos y adversos, de los medicamentos en poblaciones humanas (Strom, 2020). Por su parte, De Abajo (2001) señala que esta surge de la fusión entre la Farmacología Clínica, que aporta su contenido (el uso de medicamentos en el ser humano), y la Epidemiología, que provee su método.

La farmacoepidemiología ofrece información que no es posible obtener en los ensayos previos a la comercialización. El análisis farmacoepidemiológico permite comparar los efectos de los medicamentos en poblaciones poco estudiadas, como niños, ancianos o embarazadas; identificar patrones de uso para enfermedades específicas; detectar interacciones medicamentosas, reacciones adversas graves o raras, y efectos secundarios tardíos. Además, permite comparar costos y resultados entre tratamientos para una misma enfermedad. En consecuencia, el objetivo principal de esta disciplina es mejorar la comprensión de los beneficios y riesgos asociados al uso de medicamentos, con el fin de orientar la toma de decisiones clínicas y las políticas de salud pública (Sabaté y Montané, 2023).

Dentro de la farmacoepidemiología se distinguen clásicamente dos grandes áreas de estudio. La primera es la farmacovigilancia, definida por Laporte y Carné (1983) como "el conjunto de actividades destinadas a identificar y valorar los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos". La segunda corresponde a los estudios de utilización de medicamentos (EUM), que la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2003) define como "el estudio de la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes". Estos estudios, según Caires (2017), buscan describir y valorar el uso de medicamentos; analizar los problemas asociados (magnitud, causas y consecuencias); y proponer soluciones a los mismos. Entre estos se incluyen los estudios de prescripción-indicación y de indicación-prescripción, los cuales permiten examinar un problema potencial y entender algunos de los motivos subyacentes a la prescripción de determinados fármacos. En ellos, se puede partir de una patología o indicación concreta para identificar las prescripciones asociadas (indicación-prescripción); o, por otro lado, centrarse en un grupo de medicamentos y examinar las indicaciones para las que se utilizan (prescripción-indicación) (Altimiras y col., 2002; Gómez Oliván, 2007).

En este marco, la presente investigación tiene como objetivo evaluar los patrones de prescripción médica respecto a la adecuación del uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la consulta ambulatoria en la ciudad de Caracas, realizando un estudio exploratorio de utilización de medicamentos de tipo prescripción-indicación y de diseño transversal, descriptivo y observacional, a través de la aplicación de una encuesta estructurada en línea a los profesionales médicos que brindan atención ambulatoria en la ciudad de Caracas.

Los inhibidores de la bomba de protones son un grupo de profármacos, derivados del benzimidazol, que requieren activación en un medio ácido. Estos, al ser absorbidos hacia la circulación periférica, difunden a

los canalículos secretores de ácido en las células parietales del estómago. Una vez en este ambiente ácido, los IBP se protonan, formando derivados activos, uno de los cuales es una sulfonamida tetracíclica que se une irreversiblemente a la bomba de protones (H^+/K^+-ATPasa). Esta unión a la bomba de protones la inactiva, deteniendo así la producción de ácido clorhídrico en el estómago. La secreción de ácido se reanuda una vez que se sintetizan nuevas enzimas H^+/K^+-ATPasa. Por este motivo, este conjunto de fármacos proporciona una supresión prolongada en la secreción de ácido y se considera fármacos más potentes que los antagonistas del receptor H_2. Los inhibidores de la bomba de protones están prescritos, principalmente, para favorecer la cicatrización de las úlceras gástricas y duodenales, y tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) (Wallace y Sharkey, 2012).

En las últimas décadas, gracias a su eficacia en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipersecreción ácida gástrica, los inhibidores de la bomba de protones se han consolidado como uno de los grupos farmacológicos más prescritos en el ámbito clínico (Saiz Ladera y col., 2021). No obstante, diversos estudios han alertado sobre su prescripción excesiva o injustificada, con una tendencia creciente al mantenimiento indefinido del tratamiento, incluso en ausencia de indicación clínica clara (de Burgos Lunar y col., 2006; Fuentes-Valenzuela y col., 2022).

En este contexto, la evaluación de los patrones de prescripción de IBP se ha convertido en una prioridad tanto clínica como económica, debido al impacto que su sobreutilización puede generar en la salud de los pacientes y en el sistema sanitario. La evidencia disponible muestra que un alto porcentaje de las prescripciones de estos fármacos no se ajusta a las recomendaciones de las guías clínicas ni a las fichas técnicas oficiales, lo que expone a los pacientes a riesgos innecesarios, como infecciones gastrointestinales, alteraciones en la absorción de nutrientes, hipomagnesemia, interacciones medicamentosas, y en casos más severos, a enfermedades renales o fracturas óseas (Bañón Morón y col., 2015; Saiz Ladera y col., 2021).

Ante esta situación, es necesario comprender los factores que subyacen a estas prácticas de prescripción. Estudios internacionales, como el de Piñerúa Gonsálvez y col. (2024), han utilizado encuestas a médicos para identificar los patrones de prescripción, los niveles de conocimiento y los factores asociados en países de América Latina y España. Sin embargo, existe una carencia de datos en la ciudad de Caracas sobre las perspectivas y prácticas de los propios prescriptores. Por tanto, resulta esencial generar evidencia local que permita caracterizar estos patrones de prescripción en contextos específicos, con el objetivo a futuro de establecer estrategias para lograr el uso racional de este grupo de medicamentos.

Es por ello por lo que el presente estudio tuvo como objetivo evaluar los patrones de prescripción médica respecto a la adecuación del uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la consulta ambulatoria en la ciudad de Caracas, a través de una encuesta estructurada. Para ellos se procedió a 1. Caracterizar las prácticas de prescripción médica en consulta ambulatoria de la ciudad de Caracas, incluyendo los tipos de IBP, dosis habituales y la duración promedio de los tratamientos; 2. Identificar las principales indicaciones médicas establecidas para

la prescripción de IBP; 3. Determinar la prevalencia de la prescripción fuera de indicación (off-label) de los inhibidores de la bomba de protones reportados por los médicos en consulta ambulatoria de Caracas; 4. Explorar los factores que, según la percepción de los médicos, influyen en sus decisiones de prescripción de IBP, incluyendo el conocimiento de las guías, la presión de los pacientes y el contexto clínico; 5. Detectar las necesidades de formación e información de los médicos para promover el uso racional de IBP y optimizar la adecuación de la prescripción en el ámbito ambulatorio.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio cualitativo de tipo exploratorio-descriptivo, mediante una encuesta en línea dirigida a médicos de distintas especialidades que brindan atención ambulatoria en el área metropolitana de Caracas. Los criterios de inclusión establecieron que los participantes debían estar en ejercicio activo, prescribir inhibidores de la bomba de protones (IBP) como parte de su práctica clínica habitual y aceptar participar voluntariamente. El muestreo fue no probabilístico, por conveniencia y bola de nieve, contactando a los médicos a través de redes personales y profesionales hasta alcanzar la saturación de la muestra. El instrumento de recolección fue un cuestionario semiestructurado, diseñado en Google Forms con base en los objetivos del estudio y referencias previas, como el trabajo de Piñerúa-Gonsálvez y col. (2024). El cuestionario abarcó información general del profesional, patrones de prescripción de IBP, manejo de los efectos adversos y factores que influyen en la elección terapéutica. La distribución se realizó por vía electrónica, asegurando el anonimato y la confidencialidad de los participantes. El análisis de los datos se llevó a cabo con los programas IBM SPSS Statistics v.29.0.2.0 y Microsoft Excel 2013.

Resultados

Se analizaron las prácticas de prescripción de IBP, entre éstas: las indicaciones más frecuentes, las dosis empleadas para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la duración del tratamiento, la profilaxis asociada al uso de AINES, los criterios clínicos considerados para dicha profilaxis, las fuentes de información utilizadas para la toma de decisiones terapéuticas, las características demográficas de los profesionales (como especialidad, años de experiencia y centro de trabajo), los factores que influyen en la prescripción (incluyendo presiones externas y consideraciones económicas), el conocimiento sobre estrategias de deprescripción, la frecuencia con que prescriben IBP, el ajuste de dosis según respuesta clínica, evitar la prescripción de ciertos IBP y sus motivos, así como las indicaciones no convencionales reportadas por los encuestados.

Caracterización general de la prescripción de IBP

La Tabla I muestra la frecuencia con la que se prescribe cada tipo de IBP. El total de respuestas fue 120 (n) para este ítem, considerando que se trataba de una pregunta de opción múltiple. Los médicos podían seleccionar más de una respuesta con los IBP más prescritos por cada uno de ellos.

Tabla I.
IBP más prescritos. Caracas, 2025

Medicamento	N° médicos que seleccionaron la opción (de 61)	Médicos (N=61; %)	Respuestas (n=120; %)
Omeprazol	43	70,5	35,8
Esomeprazol	44	72,1	36,7
Pantoprazol	27	44,3	22,5
Lansoprazol	6	9,8	5,0

El esomeprazol (72,1% del total de médicos) y el omeprazol (70,5%) son los IBP más comúnmente prescritos, seguidos por el pantoprazol (44,3%). El lansoprazol es el menos utilizado (9,8% de los médicos). Este dato muestra la penetración de cada IBP entre los 61 médicos. Estos resultados pueden estar vinculados, entre otros factores, con la costumbre prescriptiva de los médicos, con la disponibilidad de los productos en el mercado, la afección del paciente, el costo (facilidad de acceso por parte del paciente) o con la percepción de mayor eficacia de las alternativas con mayor número de respuestas. El porcentaje de respuestas por medicamento refleja el peso específico de cada medicamento en el total de 120 opciones seleccionadas. El 72,1% de los médicos (44/61) emplean esomeprazol, que representa el 36,7% de las 120 respuestas totales. El mayor número de respuestas de selección múltiple sugiere que los médicos consideran más de una alternativa prescriptiva. Si se calcula la relación entre el número de respuestas y el total de prescriptores, el resultado es 1,97; es decir, aproximadamente 2 IBP por prescriptor. La media de alternativas prescriptivas por médico es 2,017, con una mediana de 2, una moda de 1 y una desviación estándar de ± 0,031, lo que indica poca dispersión entre los datos; es decir, el número de alternativas prescriptivas de IBP por médicos se agrupa en torno a la media (Tabla II). Es importante destacar que estos ítems no están referidos al número de IBP prescritos por paciente, sino a los medicamentos más seleccionados por el médico a la hora de prescribir. Llama la atención que el 40,98% de los entrevistados indicó una sola alternativa a la hora de prescribir IBP.

Tabla II.
Alternativas prescriptivas consideradas por el médico a la hora de prescribir IBP, expresadas en valores absolutos y porcentuales. Caracas, 2025

N de alternativas prescriptivas	Valores	
	Médicos	%
1	25	40,98%
2	15	24,59%
3	21	34,43%
TOTAL	61	100,0%

Estadísticos	Valores
Media	2,017
Mediana	2,000
Moda	1,000
DE	0,031

La Tabla III detalla las indicaciones más frecuentes para la prescripción de IBP. Al igual que en la sección anterior, los médicos tenían la oportunidad de seleccionar múltiples opciones.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la profilaxis de AINES se destacan como las indicaciones más prevalentes. La ERGE es la indicación principal, siendo mencionada por 45 médicos, lo que representa el 73,8% de los encuestados y el 28,7% del total de respuestas. La profilaxis de AINES fue seleccionada por 36 médicos (59,02% de N=61 y 22,9% del total de respuestas), lo que subraya la importancia

Tabla III.
Indicaciones clínicas más frecuentes para la prescripción de IBP reportadas por los médicos encuestados. Caracas, 2025

Indicación	N° Médicos (N = 61)	Médicos (%)	Total respuestas (n = 157; %)
ERGE	45	73,8	28,7
Profilaxis AINES	36	59,02	22,9
Úlcera péptica	25	41,0	16,0
Tratamiento de *H. pylori*	29	47,5	18,5
Dispepsia funcional	10	16,4	6,4
Esofagitis erosiva	8	13,1	5,1
Síndrome Zollinger-Ellison	4	6,6	2,5

de su empleo para la prevención del daño gastrointestinal inducido por este grupo de medicamentos, especialmente en poblaciones de riesgo.

El tratamiento de *Helicobacter pylori* también es una indicación significativa, con 29 médicos (47,5%) que lo prescriben, representando el 18,5% de las respuestas totales, lo cual es coherente con su papel en las terapias para el tratamiento de las afecciones generadas por esta bacteria. La úlcera péptica, mencionada por 25 médicos (41,0%), constituye el 16,0% de las respuestas; es una indicación importante, aunque menos frecuente que la ERGE o la profilaxis de AINES.

Otras indicaciones como la dispepsia funcional, esofagitis erosiva y el síndrome de Zollinger-Ellison, aunque forman parte del espectro de uso de los IBP, son indicaciones menos comunes en la muestra de estudio. En el caso específico del síndrome de Zollinger-Ellison, es una ocurrencia esperable, pues es una enfermedad rara que requiere dosis muy altas y prolongadas de IBP.

Los resultados destacan el papel central de los IBP para el manejo de enfermedades ácido-pépticas y en la prevención de daños gastrointestinales relacionados con AINEs, con un enfoque predominante en el reflujo y la prevención de daños por fármacos.

En la Tabla IV se indica la dosis y duración del tratamiento, especificando para las afecciones más comúnmente vinculadas a la prescripción de IBP reportadas por los encuestados: ERGE y profilaxis de enteropatía por AINES.

La práctica de prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBP) para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) entre los 61 médicos encuestados muestra patrones bien definidos en las dosis máximas diarias utilizadas. Se observó preferencia por dosis más recomendada, según lo indica la ficha farmacológica de referencia (INHRR), con el omeprazol de 20 mg/día, constituyendo la opción más seleccionada por los médicos. Para el esomeprazol, las dosis de 20 mg/día y 40 mg/día son igualmente frecuentes, indicando una variabilidad que podría

Tabla IV.
Distribución de las dosis máximas diarias de IBP utilizadas para el tratamiento de ERGE

IBP	Dosis máxima diaria (mg/día)	N respuestas	Médicos (N = 61; %)	Respuestas (n = 125; %)
Omeprazol	15	1	1,6	0,8
	20	**30**	**49,2**	**24,0**
	30	2	3,3	1,6
	40	8	13,1	6,4
Esomeprazol	15	3	4,9	2,4
	20	**20**	**32,8**	**16,0**
	30	3	4,9	2,4
	40	**19**	**31,1**	**15,2**
Pantoprazol	15	2	3,3	1,6
	20	6	9,8	4,8
	30	5	8,2	4,0
	40	10	16,4	8,0
Rabeprazol	20	2	3,3	1,6
	40	1	1,6	0,8
Lansoprazol	15	2	3,3	1,6
	20	3	4,9	2,4
	30	4	6,6	3,2
	40	4	6,6	3,2

depender de la severidad de los síntomas o la respuesta inicial del paciente. En el caso del pantoprazol, la dosis de 40 mg/día es la más prescrita. Otros IBP como el Lansoprazol son prescritos con menor frecuencia y en diversas dosis, lo que sugiere que su uso es menos generalizado o más específico para ciertos casos. La suma de las respuestas supera el número de médicos, lo que confirma que muchos profesionales prescriben varias alternativas de IBP o consideran varias dosis según el contexto clínico. En general, la mayoría de los médicos se adhiere a las dosis recomendadas para cada IBP, aunque existe una variabilidad que puede reflejar la adaptación a las necesidades individuales del paciente.

En cuanto a la duración del tratamiento con IBP para la ERGE, la mayoría de los médicos encuestados (50,8%, es decir, 31 de 61) optan por un período de 2 a 4 semanas. Esta duración se corresponde con las recomendaciones para el tratamiento inicial de la ERGE no complicada. Un porcentaje (21,3%) prefiere duraciones más cortas, de menos de 2 semanas, posiblemente para el manejo de síntomas leves. Por otro lado, un 19,7% prolonga el tratamiento a 4-8 semanas, lo cual es apropiado para casos de ERGE más persistente o esofagitis erosiva. Muy pocos médicos (3,3%) prescriben IBP por más de 8 semanas, lo que sugiere una conciencia sobre la importancia de limitar el uso prolongado y los posibles efectos

adversos asociados. Un (4,9%) no contestó el ítem, lo que podría indicar una práctica muy individualizada o la ausencia de un protocolo fijo (Tabla V).

Tabla V.
Duración del tratamiento con IBP en pacientes con ERGE

Duración del tratamiento en ERGE	Valores (N= 61; %)
Menos de 2 semanas	13 (21,3)
De 2 a 4 semanas	31 (50,8)
De 4 a 8 semanas	12 (19,7)
Más de 8 semanas	2 (3,3)
No contesta	3 (4,9)

El análisis de las prácticas de prescripción de IBP para la ERGE entre los médicos encuestados revela adhesión a las dosis estándar y a las duraciones de tratamiento recomendadas por la ficha farmacológica de referencia. La mayoría de los profesionales utiliza omeprazol, esomeprazol y pantoprazol en dosis comunes y prefiere un curso inicial de 2 a 4 semanas para la ERGE. Aunque existe una variabilidad en las dosis y duraciones, estas parecen reflejar una adaptación al perfil de cada IBP y a la severidad de la condición del paciente, buscando la eficacia con la mínima exposición necesaria.

Respecto a la profilaxis para prevenir el efecto de consumo de AINES (Tabla VI), la mayoría de los médicos (85,2%, N=52) reportaron prescribir la profilaxis con IBP solo durante el período de uso del AINE. Esto sugiere un enfoque razonado, limitando la exposición al IBP una vez que cesa el riesgo asociado al AINE. Solo un pequeño porcentaje extiende la profilaxis más allá del uso del AINE.

Tabla VI.
Tiempo de duración de la profilaxis con IBP en pacientes tratados con AINES

Duración del tratamiento en profilaxis por AINES	Respuestas (N = 61)	Respuestas (%)
Sólo durante el uso del AINE	52	85,2
1-3 meses adicionales	2	3,3
Otro	3	4,9
N/C	4	6,6

Factores que influyen en la prescripción

Las guías clínicas (58,3%, 35 médicos) y la experiencia profesional (50,0% de los casos) son las fuentes más influyentes en las decisiones sobre prescripción de IBP. Esto indica un parámetro para la toma de decisiones que oscila entre la medicina basada en la evidencia y el juicio clínico individual. Los protocolos de centro (18,3% de los casos) tienen una influencia menor, lo que podría indicar una mayor autonomía del médico o la ausencia de protocolos específicos en algunos establecimientos de salud (Tabla VII).

Tabla VII.
Fuentes de información utilizadas por los médicos para decisiones de prescripción de IBP

Fuentes de prescripción	Respuestas (n)	%	(N=61;%)
Guías clínicas	35	45,5	58,3
Protocolo del centro	11	14,3	18,3
Experiencia profesional	30	39,0	50,0
Otro	1	1,3	1,7

Tal y como se observa en la Tabla VIII, una gran mayoría de los médicos (72,1%, 44/61) considera el costo del IBP al prescribir. Esto es un factor importante, especialmente en entornos donde el acceso a medicamentos puede ser una barrera para los pacientes, y sugiere una conciencia sobre la accesibilidad al tratamiento. Adicionalmente, un porcentaje considerable de médicos (78,7%, N = 48) reporta que la presión de los pacientes influye en sus decisiones de prescripción. Esto podría manifestarse como solicitudes de tratamientos específicos o expectativas de alivio rápido de síntomas, lo que puede llevar a una prescripción no siempre alineada con las guías clínicas. Es un factor relevante que considerar en la relación médico-paciente.

Tabla VIII.
Tiempo de duración de la profilaxis con IBP en pacientes tratados con AINES

Variable	Categoría de respuesta	Médicos (N°)	Médicos (%)
Considera costo	Sí	44	72,1
	No	16	26,2
	No contesta	1	1,6
Presión del paciente	Sí	48	78,7
	No	12	19,7
	No contesta	1	1,6

Características de los prescriptores

Respecto a la especialidad, la mayoría de los encuestados son médicos generales (44,3%, N=27). Otras especialidades relevantes en la prescripción de IBP incluyen Ginecología y Obstetricia (9,8%, N=6), Otorrinolaringología (6,6%, N=4) y Gastroenterología (6,6%, N=4). La diversidad de especialidades sugiere que la prescripción de IBP no se limita a gastroenterólogos, sino que es una práctica común en diversas áreas de la medicina, lo que resalta la importancia de la educación interespecialidades sobre su uso adecuado. Casi la mitad de los médicos (49,2%, N=30) trabajan en centros de salud públicos, mientras que el 34,4% (N=21) ejerce en clínicas privadas. Esta es una situación que puede vincularse con diferencias en el acceso a recursos o la presión sobre los costos en la prescripción (Tabla IX).

Prácticas y percepciones adicionales

La Tabla X muestra que la prescripción de IBP es una actividad rutinaria para la mayoría de los médicos encuestados, con un 63,9% (31,1% diariamente y 32,8% semanalmente) prescribiendo estos fármacos con alta frecuencia, lo que subraya su integración en la práctica clínica habitual. Esta alta frecuencia se corresponde con que la mayoría de los médicos (78,7%) no evitan su prescripción; ello sugiere una confianza generalizada en su seguridad y eficacia para las indicaciones apropiadas.

El 80,3% de los médicos reportaron que realizan ajustes de IBP, indicando un enfoque dirigido hacia la personalización de la terapia y la búsqueda de una dosis efectiva. Sin embargo, casi el 40% (39,3%) de los profesionales reporta prescribir IBP para indicaciones distintas a las comunes, lo que podría señalar un uso para condiciones menos estandarizadas, un área que podría requerir mayor investigación.

En cuanto al uso racional a largo plazo, la deprescripción es una práctica adoptada por el 41,0% de los médicos, lo cual es positivo para reducir la polifarmacia y los riesgos asociados al uso crónico, aunque

Tabla IX.
Características demográficas de los médicos encuestados

Variable	Respuesta	N° Médicos (N=61)	Médicos (%)
Área de práctica profesional	Medicina general	27	44,3
	Ginecología y Obstetricia	6	9,8
	Gastroenterología	4	6,6
	Otorrinolaringología	4	6,6
	Traumatología y Ortopedia	3	4,9
	Medicina Interna	3	4,9
	Cirugía General	2	3,3
	Pediatría	2	3,3
	Medicina Física y Rehabilitación	1	1,6
	Cirugía Pediátrica	1	1,6
	Ecografía diagnóstica	1	1,6
	Neumonología	1	1,6
	Cirugía Oncológica	1	1,6
	Medicina Familiar	1	1,6
	Hematología	1	1,6
	Anestesiología	1	1,6
	Epidemiología	1	1,6
	No contesta	1	1,6
Años de experiencia	Menos de 5 años	11	18,0
	De 5 a 10 años	15	24,6
	Más de 10 años	35	57,4
Lugar de trabajo principal	Centro de salud público	30	49,2
	Clínica privada	21	34,4
	Otro	10	16,4

el hecho de que el 57,4% no la realice representa una oportunidad significativa de mejora en la gestión del tratamiento. La seguridad percibida de los IBP es alta, dado que el 85,2% de los médicos no han observado efectos adversos en su práctica. En cuanto a la solicitud de pruebas complementarias, el 55,7% de los médicos las solicitan solo si hay síntomas, lo que sugiere que la decisión está más basada en la clínica que en una rutina para el monitoreo.

Correlaciones y análisis adicionales

La Tabla XI muestra el análisis de las correlaciones de las diferentes variables. La relación entre la presión del paciente y los años de experiencia, así como la asociación entre la especialidad médica y los patrones de prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBP), revela diferencias clínicamente significativas. Los gastroenterólogos muestran una marcada preferencia por el esomeprazol (92% de

Tabla X.
Prácticas y percepciones relacionadas con el uso de IBP entre los médicos encuestados

Variable/Práctica	Categoría de Respuesta	N° Médicos (N = 61)	Médicos (%)
Frecuencia de prescripción de IBP	Diariamente	19	31,1
	Semanalmente	20	32,8
	Mensualmente	10	16,4
	Raramente	12	19,7
Evita prescripción de algún IBP	No	48	78,7
	Sí	13	21,3
Prescripción para otra indicación	Sí	24	39,3
	No	36	59,0
	N/C	1	1,6
Ajuste de dosis de IBP	Sí	49	80,3
	No	11	18,0
	N/C	1	1,6
Realiza deprescripción de IBP	Sí	25	41,0
	No	35	57,4
	N/C	1	1,6
Observación de efectos adversos	No	52	85,2
	Sí	9	14,8
Solicitud de pruebas complementarias	Sólo si hay síntomas	34	55,7
	No	18	29,5
	Sí, rutinariamente	9	14,8

prescripción) y el pantoprazol (85%), con dosis más altas (40 mg/día en el 62% de los casos), mientras que los médicos generales optan mayoritariamente por el omeprazol (78%). Esta divergencia, estadísticamente significativa ($p< 0,01$ para omeprazol y $p < 0,001$ para esomeprazol), posiblemente refleja la mayor exposición de los especialistas a casos complejos, como esofagitis erosiva o síndrome de Zollinger-Ellison, donde los IBP de segunda generación ofrecen un perfil farmacocinético más favorable. El análisis de Cramer's V (0,34 – 0,38) confirma que estas asociaciones son moderadas y clínicamente relevantes, no atribuibles al azar. Por su parte, la experiencia clínica muestra una tendencia positiva, aunque estadísticamente no significativa ($p=0,17$): el 68% de los médicos con más de 10 años de ejercicio reporta utilizar protocolos institucionales, frente al 42% entre aquellos con menos de 5 años. Este patrón sugiere que una mayor experiencia podría estar asociada con una integración más sólida a establecimientos sanitarios formales. Sin embargo, la falta de significancia estadística indica que esta observación requiere validación con muestras de mayor tamaño.

El entorno laboral también influye significativamente en la consideración del costo durante la prescripción. En instituciones públicas, el 68% de los médicos afirma tomar en cuenta el costo al prescribir IBP, frente al 42% en el sector

Tabla XI.
Correlaciones entre variables clínicas, institucionales y de prescripción de IBP

Correlación evaluada	Métrica	Valor	p-valor	Significancia	Fuerza asociación
Especialidad vs. Omeprazol	Cramer's V	0,34	0,003	Sí	Asociación Moderada
Especialidad vs. Esomeprazol	Cramer's V	0,38	<0,001	Sí	Asociación moderada
Experiencia vs. Protocolos institucionales	Biserial	0,18	0,170	No	Correlación débil positiva. Tendencia no significativa
Sector público vs. Consideración costo	Cramer's V	0,29	0,003	Sí	Moderada
Frecuencia prescripción vs. Deprescripción	Biserial	-0,21	0,042	Sí	Correlación negativa significativa
Presión paciente vs. Especialidad	Cramer's V	0,31	0,008	Sí	Asociación moderada
Efectos adversos vs. Evitar IBP	Phi	0,15	0,250	No	Sin asociación significativa
Duración ERGE vs. Especialidad	Cramer's V	0,33	0,001	Sí	Asociación moderada

privado (p = 0,003, Cramer's V = 0,29). Esta diferencia probablemente refleja las restricciones presupuestarias del sistema público y una mayor sensibilidad al gasto farmacéutico. Así, el contexto institucional puede moldear las decisiones terapéuticas independientemente de la formación profesional del médico. Otro hallazgo relevante es la relación inversa entre la frecuencia de prescripción y la práctica deprescripción (r = -0,21; p = 0,042). Entre quienes prescriben IBP a diario, solo el 22% realiza deprescripción, en contraste con el 58% de aquellos que los prescriben con menor frecuencia. Esta correlación negativa sugiere que la familiaridad con los IBP puede generar una rutina terapéutica que limite la reevaluación de la necesidad del tratamiento. El modelo de regresión [Deprescripción = 0,85 - 0,15 × (Frecuencia)] indica que, por cada incremento en la frecuencia de prescripción, la probabilidad de deprescripción disminuye en un 15%. Este hallazgo resalta la necesidad de diseñar intervenciones educativas específicas.

La presión del paciente también varía según la especialidad médica. En otorrinolaringología y pediatría, el 88% y 80% de los médicos, respectivamente, reportan sentirse presionados para prescribir IBP, frente al 33% en medicina

interna (p = 0,008). Esta disparidad podría deberse a la naturaleza sintomática de las condiciones tratadas en otorrinolaringólogo (ORL) (como la laringitis por reflujo) y pediatría (como el llanto inconsolable), donde los pacientes o sus familiares tienden a exigir alivio inmediato. Curiosamente, los años de experiencia no parecen mitigar esta presión (r = -0,08, p = 0,54), lo que sugiere que la conducta prescriptiva está más influenciada por el tipo de patología que por la trayectoria profesional.

En contraste, la relación entre la observación de efectos adversos y la evasión de la prescripción de ciertos IBP es débil y no significativa (p = 0,25). Solo el 22% de los médicos que reportan efectos adversos evita activamente su prescripción, lo que sugiere que otros factores, como la eficacia percibida, la costumbre o la falta de alternativas, prevalecen en la decisión terapéutica. Este aspecto cobra relevancia si se considera que efectos como la deficiencia de vitamina B12 o la nefritis intersticial requieren una monitorización proactiva.

Finalmente, la duración del tratamiento para la ERGE varía de manera clínicamente significativa según la especialidad (p = 0,001). Mientras que los gastroenterólogos prescriben tratamientos de más de 8 semanas en el 46% de los casos, los pediatras se inclinan por esquemas más breves (menos de 2 semanas en el 64%), posiblemente por preocupaciones relacionadas con la seguridad en la población infantil. Los médicos generales adoptan un enfoque intermedio, prefiriendo duraciones de 2 a 4 semanas en el 58% de los casos.

Limitaciones

Es importante destacar que las asociaciones encontradas en este estudio son de naturaleza descriptiva y no implican relaciones causales. Además, el tamaño muestral limitado (N = 61) reduce la capacidad para realizar análisis multivariados y dificulta la detección de efectos pequeños. En estudios con muestras pequeñas, los resultados deben considerarse exploratorios y no inferenciales.

Por tanto, los hallazgos presentados deben entenderse como aproximaciones preliminares al comportamiento prescriptivo de los médicos encuestados. Estos resultados señalan la necesidad de desarrollar investigaciones futuras con diseños longitudinales, muestras más amplias y modelos multivariados.

A pesar de estas limitaciones, los datos obtenidos permiten justificar la implementación de intervenciones educativas adaptadas al perfil profesional y al contexto laboral del prescriptor, especialmente en lo referente a la práctica de la deprescripción y al manejo de las expectativas del paciente.

Discusión

Los hallazgos de este estudio revelan que la prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBP) está influenciada por factores que van más allá del ámbito estrictamente clínico. La preferencia por omeprazol y esomeprazol podría reflejar hábitos terapéuticos arraigados, así como la influencia de elementos como la disponibilidad de medicamentos y,

posiblemente, la presión de la industria farmacéutica (aunque este último factor no fue abordado directamente en la investigación). La marcada diferencia entre la frecuencia de ajuste de dosis (80,3%) y la baja proporción de deprescripción (41%) sugiere una práctica clínica orientada a la optimización inicial del tratamiento, pero con escasa reevaluación posterior. Esta dinámica puede perpetuar el uso innecesario de IBP, especialmente entre prescriptores frecuentes, donde se observa una correlación negativa con la práctica de deprescripción (-0,21). La familiaridad con estos medicamentos podría naturalizar su uso prolongado, minimizando los riesgos asociados, como la malabsorción de nutrientes.

Por otro lado, la variabilidad observada en la duración del tratamiento para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) evidencia una falta de estandarización clínica, a pesar de que se mantenga la dosis recomendada (Bañón Morón y col., 2015). Mientras los gastroenterólogos tienden a extender el tratamiento por más de 8 semanas (46%), los médicos generales optan por esquemas más breves (2 a 4 semanas en el 58% de los casos). Esta diferencia, estadísticamente significativa, parece estar vinculada a disparidades en la formación continua y en el acceso a actualizaciones científicas. Asimismo, la presión del paciente —particularmente en especialidades como otorrinolaringología y pediatría, donde alcanza entre el 80% y el 88%— puede fomentar la prescripción de IBP como una "solución rápida" ante síntomas inespecíficos.

En cuanto al costo del tratamiento, aunque el 72,1% de los médicos encuestados afirma considerarlo al prescribir —especialmente en el sector público—, esto no siempre se traduce en una selección racional de opciones más económicas.

La baja asociación (no causal) entre efectos adversos reportados y evitar la prescripción de IBP, puede llevar a un sesgo que subestima la acción clínica. Solo el 14,8% observa eventos como nefritis o déficit de vitamina B12, aunque la literatura reporta incidencias mayores en uso crónico (Maideen, 2023), lo que sugiere infradiagnóstico o atribución errónea. Esto, sumado, en algunos casos, al uso de IBP para indicaciones no estándares, constituye un escenario donde la percepción de seguridad puede relajar el monitoreo activo. La relevancia de la experiencia profesional (50%) sobre protocolos institucionales (18,3%) como fuente de decisión, refuerza esta tendencia, priorizando el juicio individual sobre estrategias colectivas de uso racional.

Conclusiones

Este estudio pone en evidencia que la prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBP) es una práctica médica condicionada por múltiples factores que van más allá de lo clínico, incluyendo hábitos prescriptivos arraigados, limitaciones económicas y presiones ejercidas por los pacientes. Para reducir los riesgos asociados a estas prácticas, se hace necesario implementar intervenciones en distintos niveles:

1. Protocolos dinámicos: Desarrollo de guías clínicas que no solo orienten el inicio del tratamiento, sino que también incorporen criterios claros para su suspensión, incluyendo alertas para la revisión periódica

del paciente y recomendaciones explícitas sobre deprescripción.

2. Educación especializada: Programas de formación dirigidos a los médicos con alta frecuencia de prescripción, enfocados en estrategias de deprescripción y en el manejo adecuado de las expectativas de los pacientes, especialmente en aquellas especialidades con mayor presión asistencial.

3. Vigilancia farmacológica: Fortalecimiento de sistemas de farmacovigilancia activa orientados a la detección temprana de efectos adversos subdiagnosticados, particularmente los asociados al uso prolongado de IBP.

4. Políticas de acceso: Implementación de estrategias que faciliten el acceso a tratamientos eficaces y seguros, priorizando alternativas terapéuticas costo-efectivas dentro del sistema de salud.

Referencias Bibliográficas

Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. 2002. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Farmacia Hospitalaria I 541-574.

Bañón Morón N, Montes Gómez E, Alonso Rivero JM, Pérez Mendoza JM, Castellano Cabrera JL, De la Nuez Viera F. 2015. Dirección General de Programas Asistenciales / Servicio Canario de La Salud. Prescripción razonada de IBP 7(1).

Caires W. 2017. Investigación Epidemiológica y Medicamentos: Farmacoepidemiología. Revista del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" 48(1–2):112-138.

de Abajo FJ. 2001. El medicamento como solución y como problema para la salud pública. Una breve incursión a los objetivos de la farmacoepidemiología. Revista Española de Salud Pública 75(4):281-284.

de Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Díaz E, Salinero Fort MA. 2006. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. Revista Clínica Española 206(6):266-270.

Fuentes Valenzuela E, Díez Redondo P, Tejedor-Tejada J, Nájera-Muñoz R, Sánchez-Delgado L, Maroto-Martín C. 2022. Proton-pump inhibitor treatment. Does your patient really need it? Semergen 48(2):82-87.

Gómez Oliván LM. 2007. Farmacoepidemiología como una herramienta importante del uso racional de los medicamentos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 38(1):42-48.

Laporte JR, Carné X. 1983. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. En JR Laporte, G. Tognoni (Eds.), Principios de epidemiología del medicamento, Ediciones Científicas y Técnicas. pp. 111-130.

Maideen NMP. 2023. Adverse effects associated with long-term use of proton Pump Inhibitors. Chonnam Medical Journal 59(2):115-127.

Organización Mundial de la Salud. 2003. What is drug utilization research and why is it needed? An Introduction to Drug Utilization Research pp. 8-12.

Piñerúa Gonsálvez JF, Zambrano Infantino R del C, Albornoz Sandoval JC, Tong Morao PW, León-Hernández MN, Matheus-Alonso BD, Suárez-López F, Flores Y, Higuera SN, Ruiz-Rebollo ML, Sulbarán M. 2024. Behind the proton pump inhibitor prescription: an international survey on physician practices and knowledge. Arquivos de Gastro 61.

Sabaté M, Montané E. 2023. Pharmacoepidemiology: An overview. Journal of Clinical Medicine 12(22):7033.

Saiz Ladera GM, Pejenaute Labari ME, García Pascual JN. 2021. Actualización en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones. Qué hacer y qué no hacer. Semergen 47(4):267-279.

Strom BL. 2020. What Is Pharmacoepidemiology? En B L Strom, S E Kimmel, S Hennessy (Eds.), Pharmacoepidemiology (6ta ed). John Wiley & Sons Ltd., pp. 3-26.

Wallace JL, Sharkey KA. 2012. Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico. En L. Brunton, B. Chabner, B. Knollman (Eds.), Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, McGraw-Hill Companies. pp. 3-26.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Optimización del proceso de liofilización de cultivos microbianos para su aplicación en laboratorios de control de calidad en alimentos

Optimization of the freeze-drying process of microbial cultures for application in food quality control laboratories

Mylady A. Bastidas Dalla Torre[1*], Laura De Oliveira[2**], Arcides Perdomo[3**], Lizet Bou Rached[4***], María Isabel Calderón[5***], Alicia Mariela Rincón[6***], Ana María Reyes[7***]

Resumen

Introducción: Uno de los pilares de la calidad en la industria alimentaria es la inocuidad. Los ensayos interlaboratorios constituyen una herramienta para evaluar el desempeño de los analistas y la veracidad de los resultados. La obtención de un material de referencia, homogéneo y estable, resulta un desafío en microbiología. La liofilización es una solución prometedora para este problema. Objetivo: Optimizar el proceso de liofilización de cultivos microbianos para su aplicación en laboratorios de control de calidad de alimentos. Materiales y métodos: El microorganismo seleccionado fue *Lactobacillus* por su papel en el deterioro alimentario. Las cepas utilizadas fueron *L. brevis, L. fructivorans, L. paracasei* y *L. plantarum*. Se utilizó un liofilizador Labconco 4,5 L. El protocolo de liofilización se estableció según el Capítulo 6 del Boletín Nº 428 del Instituto de Investigaciones Agropecuarias y la ISO 13528:2015. Resultados: Se obtuvo un inóculo estable de *Lactobacillus*, aplicable a la investigación. Se evaluó el efecto de los lioprotectores sobre la viabilidad celular, y se encontró que la leche descremada al 10% fue la más eficaz. Se determinó la concentración microbiana más estable del inóculo, resultando ser 10^5 UFC/mL. El lote del inóculo liofilizado cumplió con el criterio de homogeneidad según la ISO 13528:2015. La estabilidad se mantuvo a 5 °C y a −12 °C por 48 horas, pero se vio comprometida a 28 °C y 37 °C por 7 días. El inóculo se aplicó con éxito en un interlaboratorio piloto. Conclusiones: Se demostró que el proceso optimizado permite obtener inóculos liofilizados homogéneos y estables aplicables a interlaboratorios microbiológicos.

Palabras clave: Liofilización, inóculos, inóculos liofilizados, *Lactobacillus*, interlaboratorio microbiológico, material de referencia

Abstract

Introduction: Food safety is a cornerstone of quality in the food industry. Therefore, interlaboratory tests are a crucial tool for evaluating analyst performance and the veracity of results. However, obtaining homogeneous and stable reference material remains a challenge in microbiology. Lyophilization offers a promising solution to this problem. Objective: To optimize the lyophilization process for microbial cultures for their application in food quality control laboratories. Materials and Methods: The selected microorganism was *Lactobacillus* due to its role in food spoilage. The specific strains used were *L. brevis, L. fructivorans, L. paracasei,* and *L. plantarum*. A Labconco 4.5 L lyophilizer was utilized. The lyophilization protocol was established in accordance with Chapter 6 of Bulletin No. 428 from the Institute of Agricultural Research and ISO 13528:2015. Results: A stable *Lactobacillus* inoculum suitable for research was successfully obtained. The effect of various lyoprotectants on cell viability was evaluated, with 10% skim milk proving to be the most effective. The most stable microbial concentration for the inoculum was found to be 10^5 CFU/mL. The batch of lyophilized inoculum met the homogeneity criterion as specified in ISO 13528:2015. Stability was maintained at 5°C and -12°C for 48 hours, but it was compromised at 28°C and 37°C after 7 days. The inoculum was successfully applied in a pilot interlaboratory study. Conclusions: The optimized process was demonstrated to enable the production of homogeneous and stable lyophilized inocula suitable for microbiological interlaboratory testing.

Keywords: Liofilización, inóculos, inóculos liofilizados, *Lactobacillus*, interlaboratorio microbiológico, material de referencia

*Mención Ciencia y Tecnología de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. **Empresas Polar. ***Unidad de Investigación Análisis de Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela.
Correspondencia: lizetbourachedr@gmail.com

Orcid: [1]0009-0004-0554-0839
[2]0009-0003-7516-8449
[3]0009-0008-8406-973X
[4]0009-0005-8951-0377
[5]0000-0002-2094-8638
[6]0009-0003-7187-6966
[7]0009-0008-9378-5498

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.7
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 06/10/2025
Aprobación: 20/10/2025

Rev. Fac. Farmacia 88(2): 217-233. 2025

Introducción

Garantizar la seguridad y la calidad es una prioridad para la industria alimentaria, y el control microbiológico es una herramienta clave para evaluar cada lote antes de su comercialización. Los microorganismos presentes en los alimentos pueden ser deteriorativos, afectando propiedades sensoriales y fisicoquímicas, o patógenos, representando un riesgo directo para la salud pública al causar enfermedades (Jay y col., 2005; Sperber y Doyle, 2009; Organización Panamericana de la Salud, 2023; Organización Mundial de la Salud, 2024).

Entre los microorganismos deteriorativos, destacan las bacterias ácido-lácticas (BAL), como las del género *Lactobacillus*, gracias a su capacidad para causar el deterioro en alimentos, particularmente matrices de composición ácida (pH <4), un pH inferior al óptimo para el crecimiento de la mayoría de las bacterias (Jay y col., 2005; Abiola y col., 2022).

Este grado de contaminación microbiana debe ser meticulosamente controlado por las empresas a través de sus laboratorios de microbiología, tomando como base para su funcionamiento las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) descritas en la norma ISO 17025:2005. Este documento establece que los fabricantes precisan evaluar continuamente el desempeño de sus analistas y la veracidad de sus resultados, para lo que se emplea la comparación interlaboratorio. Un ensayo interlaboratorio se define como un proceso estandarizado donde múltiples laboratorios analizan la misma muestra para comparar sus resultados y evaluar su desempeño (Norma ISO 17025:2005; Del Pilar, 2024).

De acuerdo con la Norma ISO 17043:2011, para la ejecución de ensayos interlaboratorios se debe usar un material de referencia, definido como un material suficientemente homogéneo y estable respecto a una o más de sus propiedades específicas, que ha sido comprobado como apto para su utilización en procesos de medición (Norma ISO 35:2006). Esto representa un desafío persistente en los interlaboratorios de microbiología, ya que la preparación de un material de referencia homogéneo y estable en el tiempo resulta muy compleja, pues la concentración microbiana de un cultivo puede variar significativamente a lo largo de su vida útil (Centro Nacional del Medio Ambiente, 2006). Tradicionalmente, se usan inóculos en forma de suspensiones microbianas de concentración conocida para contaminar intencionalmente las muestras a analizar. Sin embargo, su concentración puede variar drásticamente debido a la susceptibilidad de los microorganismos a las condiciones ambientales. Este método convencional presenta desventajas significativas, como la necesidad de realizar pruebas extensas sobre el efecto de la matriz alimentaria y la complejidad de preparar grandes cantidades de material de referencia, que no son estables en el tiempo, lo que implica una inversión de recursos en gran medida (Wehrmann, 2005).

Para superar estos inconvenientes, la liofilización emerge como una alternativa prometedora para la conservación de inóculos microbianos. Este proceso elimina el agua por sublimación bajo vacío, transformando el cultivo en un polvo que preserva la integridad celular y prolonga la vida útil de los microorganismos por diez años o más (García y Uruburu, 2000;

Martínez y col., 2018). La liofilización minimiza el riesgo de cambios genéticos y facilita enormemente el almacenamiento y transporte, incluso a temperatura ambiente por períodos cortos, lo que la convierte en una herramienta de gran potencial para optimizar el diseño y la ejecución de interlaboratorios en la industria alimentaria (García y Uruburu, 2000; Martínez y col., 2018; Quintero y col., 2023).

A pesar de sus ventajas, el proceso de liofilización puede resultar perjudicial para las células microbianas debido a la formación de cristales de hielo y a la alta presión osmótica generada durante el proceso. La susceptibilidad varía según el microorganismo, lo que destaca la necesidad de incorporar agentes lioprotectores. Estas sustancias protegen la integridad celular, evitan la formación de cristales de hielo y son esenciales para asegurar la viabilidad y funcionalidad de los microorganismos liofilizados (Barragán y Lesmes, 2009; Santelices y Castro, 2020).

Para la liofilización de *Lactobacillus*, se han empleado distintos agentes lioprotectores que han resultado eficaces para preservar la viabilidad y estabilidad de las células microbianas (Tabla I).

El presente trabajo propone optimizar el proceso de liofilización de cultivos microbianos, con especial énfasis en su aplicación en laboratorios de control de calidad de alimentos y en programas interlaboratorios. Mediante un diseño experimental sistemático, se busca evaluar parámetros clave, como la selección de agentes lioprotectores, la homogeneidad de los inóculos liofilizados y su estabilidad a lo largo del tiempo y bajo distintas condiciones de almacenamiento. La implementación exitosa de esta optimización permitirá a la industria alimentaria diseñar y ejecutar interlaboratorios de manera más eficiente, fortaleciendo la inocuidad alimentaria y la competencia técnica de los laboratorios de control de calidad microbiológica, consolidando a la empresa como un referente en calidad e innovación.

Materiales y Métodos

Materiales

Las cepas utilizadas (*L. brevis, L. fructivorans, L. paracasei y L. Plantarum*) fueron proporcionadas por la empresa donde se realizó la investigación. Se empleó

Tabla I.
Lioprotectores específicos para liofilizados de *Lactobacillus*

Lioprotector	Concentración de uso	Mecanismo	Referencia
Leche descremada	Del 10 al 20%	Posee macromoléculas, como la lactosa (disacárido), que disminuyen los efectos deletéreos en la membrana y previenen la desnaturalización de proteínas, y aminoácidos, que ayudan en la reparación de células dañadas y aportan energía en la regeneración del microorganismo.	Guerra y Castro (2020)
Sacarosa al 8% en caldo MRS	Del 2 al 15%	Disacáridos como la sacarosa disminuyen los efectos deletéreos sobre la membrana y previenen la desnaturalización de las proteínas.	Chen y col. (2017) Li y col. (2010)
Lactosa al 15% en agua estéril	15%		Li y col. (2010) Guerra y Castro (2020)

Caldo MRS: Man, Rogosa y Sharpe

el liofilizador Labconco FreeZone de 4,5 L. Se usaron reactivos de grado analítico, tales como leche descremada (Oxoid), agar Man, Rogosa y Sharpe (MRS) (Oxoid), lactosa (Merck), caldo Man, Rogosa y Sharpe (MRS) (Merck), agar Rogosa (Merck).

Metodología

El procedimiento para la optimización de la liofilización de microorganismos se basó en el Capítulo 6 del Boletín Nº 428 del Instituto de Investigaciones Agropecuarias (Santelices y Castro, 2020) y en procedimientos internos de la empresa, adaptados a las necesidades y a la disponibilidad de equipos, reactivos y cepas del laboratorio. Se siguieron los lineamientos expuestos en la Norma ISO 17043:2011 (Evaluación de la conformidad: Requisitos generales para los ensayos de aptitud), ISO 13528:2015 (Métodos estadísticos para uso en ensayos de aptitud interlaboratorio) y la ISO 35:2006 (Materiales de Referencia - Guía para la caracterización y evaluación de la homogeneidad y la estabilidad), en donde se detallan aspectos a evaluar para la conformidad de un material de referencia (MR) a ser aplicado en ensayos de interlaboratorio, en donde se exponen las siguientes premisas:

Debe ser homogéneo: Se refiere a la uniformidad de la propiedad a medir (en este caso, la concentración microbiana) entre las distintas unidades de un mismo lote de material de referencia. Es decir, que cada laboratorio participante reciba una muestra con una concentración idéntica o muy similar.

Debe ser estable: Se refiere a la capacidad de mantener sus propiedades (concentración microbiana) inalteradas a lo largo del tiempo y bajo las condiciones de almacenamiento y transporte correspondientes. Esto incluye tanto la estabilidad a largo plazo (vida útil) como la estabilidad a corto plazo (durante el transporte y la manipulación previa al ensayo).

Obtención de un inóculo estable de las cepas de *Lactobacillus* de interés

La actividad metabólica de *Lactobacillus* spp. genera compuestos como el ácido láctico, etanol y dióxido de carbono (CO_2), que afectan las propiedades sensoriales de los alimentos cuando su crecimiento se ve favorecido. Alteraciones como sabor amargo, olores extraños y turbidez o viscosidad excesivas son indicadores de deterioro, lo que compromete la calidad y el valor comercial del producto (Sperber y Doyle, 2009).

Aunque el pH bajo y el ácido acético inhiben la mayoría de las bacterias, ciertas especies de *Lactobacillus* (*L. fructivorans, L. brevis, L. plantarum y L. paracasei*) resisten estas condiciones, lo que causa el 25% de las alteraciones en productos con pH inferior a 4-5 (Sperber y Doyle, 2009). Estas cepas fueron seleccionadas por su impacto documentado en la industria alimentaria, donde comprometen la calidad de derivados lácteos, salsas y bebidas fermentadas (Bjorkroth y Korkeala, 1997).

Para la obtención del inóculo de cepas de *Lactobacillus*, se siguieron los protocolos internos de la empresa. La metodología consistió inicialmente en recuperar las cepas (provenientes del cepario o aisladas de procesos) por la técnica de repique en placa por duplicado en agar Man, Rogosa y Sharpe (MRS) y se incubaron a 30 ± 2°C por 48 horas, en anaerobiosis usando sobres y jarras marca Anaerocult®.

Seguidamente, se inundó cada placa con 7 mL de agua destilada estéril y por el método de raspado de colonias se trasvasó el contenido a un tubo Falcon con ayuda de una micropipeta, obteniéndose un volumen de 14 mL de suspensión microbiana de cada cepa. A continuación, se determinó la concentración por el método de recuento en placa empleando como diluyente agua peptonada al 0,1% y agares selectivos para *Lactobacillus*: Agar Suero Naranja (ASN) en condición de aerobiosis y Agar Man, Rogosa y Sharpe (MRS) en anaerobiosis (Figura 1).

Después de determinar la concentración de cada suspensión, se realizaron los cálculos para determinar las alícuotas a tomar de cada cepa para lograr un cóctel de inóculo de *Lactobacillus* con la concentración deseada de $1x10^9$ UFC/mL, en el que el aporte de cada cepa fuera equitativo. Una vez mezclados los volúmenes, se determinó la concentración final del inóculo y se evaluó su estabilidad durante dos meses en refrigeración (5°C). Para ello, se empleó el método de recuento en placa, sembrando los tres niveles de dilución para obtener un recuento dentro del rango contable (Figura 2).

Evaluación de la estabilidad del inóculo en diferentes lioprotectores antes y después del proceso de liofilización

Inicialmente, se realizó una prueba preliminar con el fin de estudiar cómo se comportan los agentes lioprotectores por sí solos durante la liofilización. Un factor importante a considerar fue el volumen de líquido a liofilizar, para lo cual se probó centrifugando y retirando el sobrenadante previo a la liofilización, de modo que se liofilizaron 1 mL y 0,15 mL de cada lioprotector.

Tomando como referencia lo establecido en el capítulo 6 del Boletín Nº 428 del Instituto de Investigaciones Agropecuarias (Santelices y Castro, 2020), se diseñó un protocolo para obtener el inóculo liofilizado empleando como diluyente cada uno de los

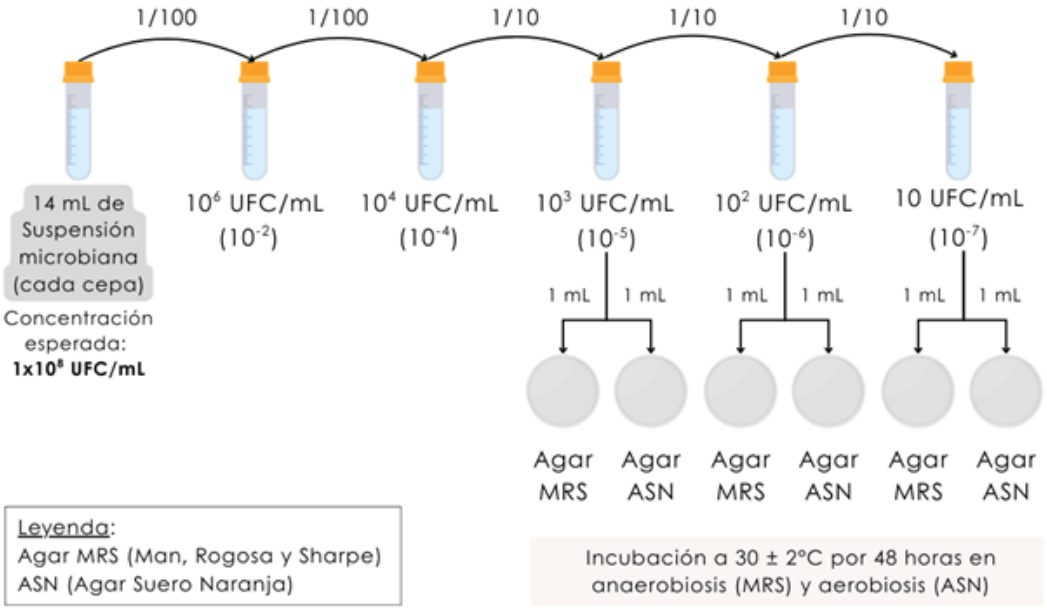


Figura 1. Determinación de la concentración de las suspensiones microbianas de cada cepa de *Lactobacillus*. Fuente: Elaboración propia

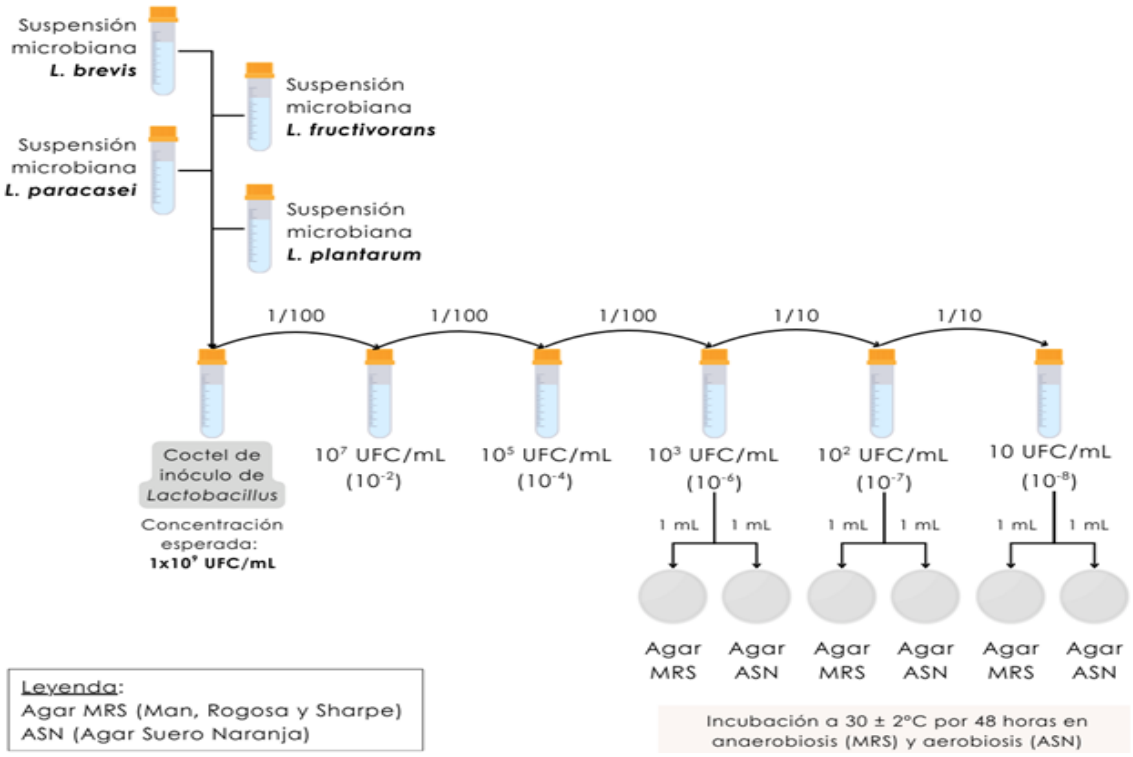


Figura 2. Determinación de la concentración del cóctel de inóculo de *Lactobacillus*. Fuente: Elaboración propia

lioprotectores evaluados: Lactosa al 15% en agua destilada estéril, Lactosa al 15% en caldo MRS, Leche descremada al 10% y Sacarosa al 8% en caldo MRS (Figura 3).

Para evaluar la eficacia de cada lioprotector, se determinó la concentración del inóculo antes y después del proceso de liofilización mediante el método de recuento en placa (Figura 4). Este procedimiento se realizó por triplicado para cada lioprotector, con el objetivo de comparar su efecto sobre la viabilidad celular. La selección del mejor lioprotector se basó en calcular la diferencia absoluta entre las concentraciones del inóculo antes y después de la liofilización, considerando como criterio que dicha diferencia fuera menor a 0,5 (USP, 2018). Además, se tomaron en cuenta otras propiedades, como la facilidad de preparación del lioprotector y el aspecto final del producto liofilizado.

Fórmula para el cálculo de viabilidad celular

$$\text{Viabilidad celular (\%)} = \frac{\text{Concentración celular después de liofilizar (UFC/mL)}}{\text{Concentración celular antes de liofilizar (UFC/mL)}} \times 100$$

Determinación de la concentración microbiana ideal del inóculo liofilizado para su aplicación en laboratorios de control de calidad de alimentos

Para obtener la concentración microbiana ideal del inóculo, se utilizó el lioprotector más eficaz obtenido en la fase anterior. Se elaboraron inóculos liofilizados de *Lactobacillus* a partir del cóctel inicial con una concentración de 10^9 UFC/mL, ajustándose para obtener concentraciones finales de 10^5, 10^4 y 10^3 UFC/mL (Figura 5). Al igual que en la etapa previa, la concentración del inóculo se determinó antes y después de la liofilización por el método de recuento en placa, realizando

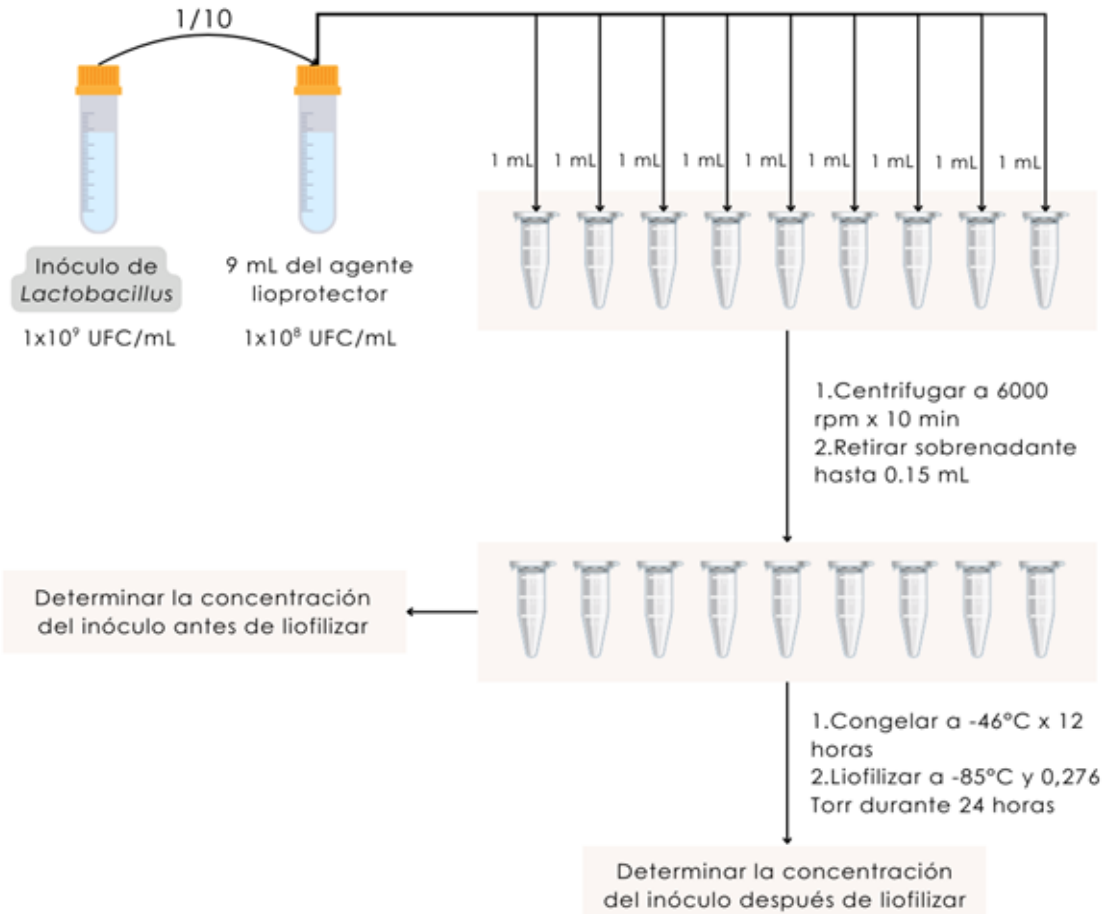


Figura 3. Protocolo para la obtención de inóculos liofilizados en cada agente lioprotector evaluado. Fuente: Elaboración propia

el procedimiento por triplicado. Esto permitió analizar el comportamiento de cada nivel de inóculo y definir con precisión la concentración óptima del proceso. El criterio de aceptación, igual que en la etapa anterior, consistió en calcular la diferencia absoluta entre las concentraciones antes y después de la liofilización. Sin embargo, en este caso, la concentración ideal es aquella que arroje la menor diferencia (USP, 2018).

Determinación de la homogeneidad del lote de inóculos como material de referencia de acuerdo con la ISO 13528:2015

Tras seleccionar el lioprotector más eficaz y determinar la concentración óptima del inóculo, se procedió a evaluar la homogeneidad del lote de MR, con el objetivo de verificar su cumplimiento de los requisitos establecidos en la norma ISO 13528:2015. Para esta prueba, se elaboró un lote de 90 inóculos liofilizados y se seleccionaron aleatoriamente 20 muestras para su análisis. Cada muestra fue procesada según el protocolo previamente descrito y su concentración se determinó mediante recuento en placa.

El criterio de aceptación para este parámetro consistió en que la desviación estándar entre las muestras debía ser menor que el valor de comprobación calculado. A modo complementario, se determinó la dispersión de los datos, identificando

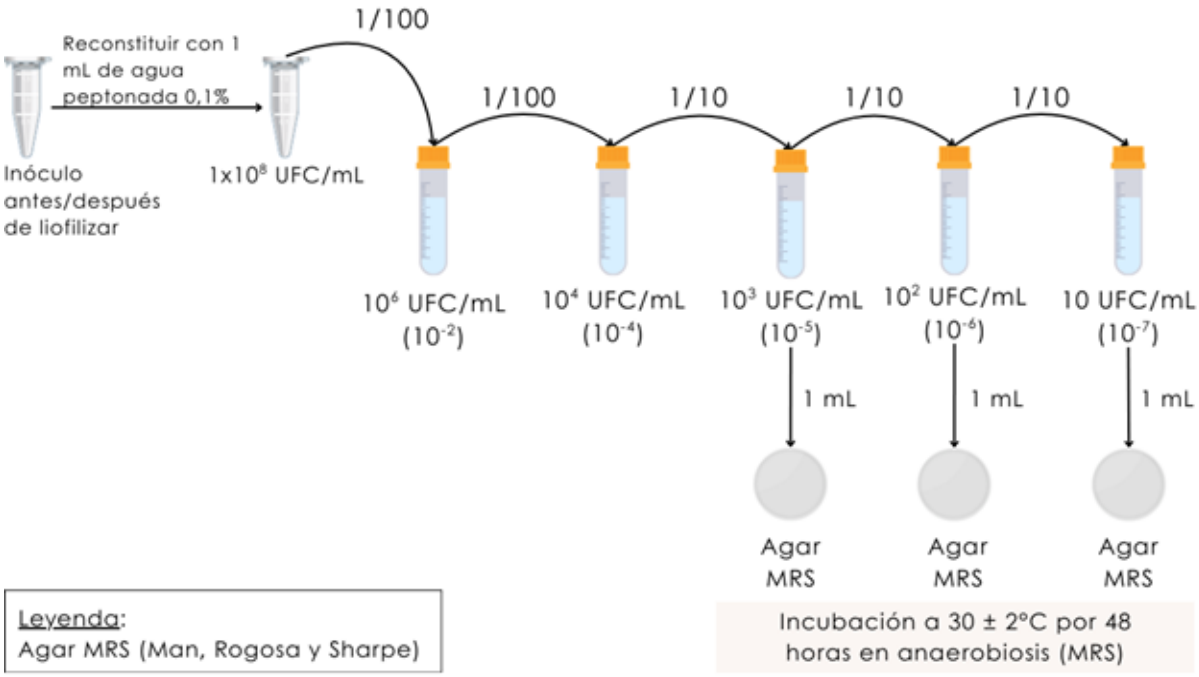


Figura 4. Determinación de la concentración del inóculo antes y después de liofilizar por el método de recuento en placa. Fuente: Elaboración propia

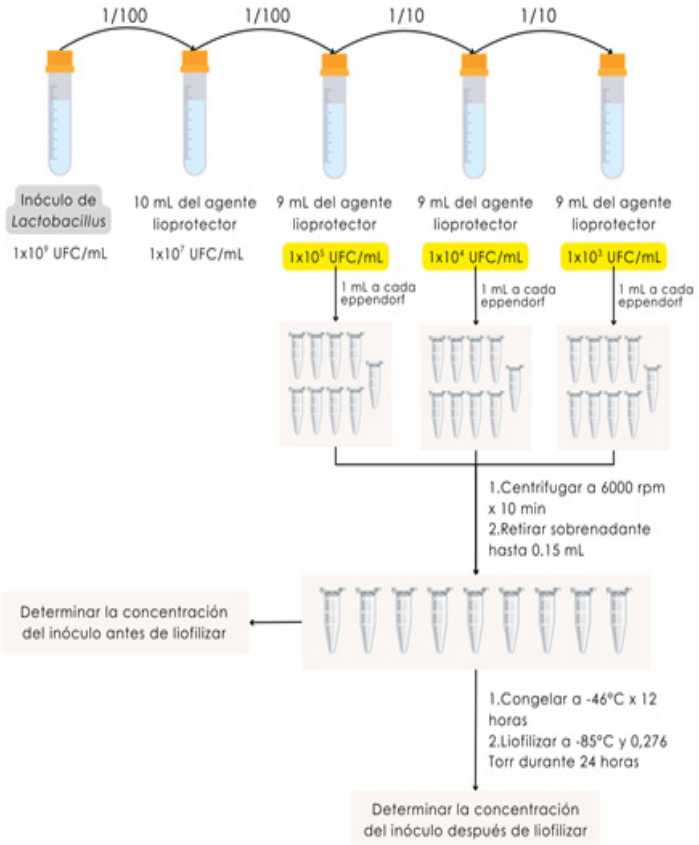


Figura 5. Protocolo para la obtención de inóculos de *Lactobacillus* liofilizados para evaluar la concentración ideal. Fuente: Elaboración propia

cuántos valores se encontraron fuera de especificación mediante un gráfico de control, cuyos límites se establecieron en 2 veces la desviación estándar obtenida. El criterio para esta prueba consistió en que no más de 2 valores salieran de especificación (Norma ISO 13528:2015; Mitra, 2014).

Fórmula para calcular el valor de comprobación

Valor de comprobación = 0,3σpt

Donde: σpt = Desviación estándar para la evaluación de la aptitud

σpt = Propósito de aptitud x Promedio de las muestras

Donde: El propósito de la aptitud se refiere al error admisible según la naturaleza del ensayo, lo que permite que la σpt sea adecuada para la evaluación realista del desempeño. Para efectos de esta investigación, se tomó el valor del 15% referido en la ISO 13528:2015.

Evaluación de la estabilidad del inóculo liofilizado en el tiempo, bajo las posibles condiciones de almacenamiento

Para estudiar la estabilidad del inóculo liofilizado, se utilizó el lote previamente preparado. Se evaluó la variación en la concentración del inóculo utilizando el lioprotector más eficaz y la concentración óptima determinada en las fases anteriores, a lo largo del tiempo y bajo diferentes condiciones de almacenamiento (Tabla II). El método empleado fue el recuento en placa y el análisis se realizó por triplicado.

El criterio de aceptación para la estabilidad del inóculo en refrigeración (5 °C) consistió en que la diferencia absoluta del promedio de las concentraciones obtenidas en cada tiempo y el valor de referencia (promedio resultante de la prueba de homogeneidad) fueran menores a 0,5. A modo complementario, se elaboró un gráfico de concentración vs. tiempo que permitió visualizar las variaciones en la concentración del inóculo liofilizado.

Respecto a la estabilidad del inóculo en diferentes condiciones de almacenamiento, además de aplicar el criterio de la diferencia absoluta <0.5, se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA) paramétrico o no paramétrico, dependiendo de si los datos obtenidos cumplían con una distribución normal (Tabla III), lo que permitió determinar diferencias significativas entre las condiciones evaluadas (ISO 13528:2015).

Aplicación de los inóculos obtenidos en un ensayo piloto interlaboratorio

Siguiendo las directrices de la Norma ISO 17043:2011, se diseñó y ejecutó un interlaboratorio piloto para validar el uso del inóculo liofilizado de *Lactobacillus* como material de referencia. Se preparó un lote de 60 ejemplares, de los cuales se seleccionaron aleatoriamente 5 para realizar una prueba preliminar de homogeneidad.

El diseño del interlaboratorio incluyó detalles específicos, como las instrucciones para la adecuada reconstitución del

Tabla II.
Condiciones para evaluar la estabilidad del inóculo liofilizado de *Lactobacillus*

Estabilidad	Condiciones	Finalidad
A largo plazo	Estabilidad en refrigeración: Se monitoreó la concentración del inóculo a los días 1, 9, 14, 28 y 35 a una temperatura de refrigeración (~5°C).	Evaluar la estabilidad en condiciones óptimas de almacenamiento prolongado. Este ensayo permitió identificar posibles variaciones en condiciones controladas.
A corto plazo	Estabilidad a 28°C por 7 días: Se midió la concentración al inicio y al final de un período de 7 días a esta temperatura.	Simular las condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente cálida y su impacto sobre el inóculo.
	Estabilidad a 37°C por 7 días: Se evaluó la concentración al principio y al finalizar 7 días a 37°C.	Analizar la resiliencia del inóculo frente a temperaturas elevadas, como las que podrían presentarse durante el transporte o en almacenes no climatizados.
	Estabilidad tras congelación (-12°C) por 48 horas y descongelación: Se analizó la concentración antes de un período de congelación de 48 horas y nuevamente después de descongelar.	Determinar el impacto de una congelación accidental en la integridad del material.

Tabla III.
Criterios para el análisis de varianza de los datos

Prueba estadística	Objetivo	Criterio	Referencias bibliográficas
Prueba de Shapiro-Wilk	Determinar si los datos siguen una Distribución normal	$p > 0,05$: No se rechaza la normalidad $p \leq 0,05$: Se rechaza la normalidad, los datos no son normales	Sánchez y col., 2024 Roco y col., 2024
ANOVA paramétrico (Distribución normal)	Comparar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de tres o más grupos independientes.	$p > 0,05$: No hay diferencias estadísticas entre las medias de los grupos. $p \leq 0,05$: Al menos un grupo es diferente; se rechaza la hipótesis nula.	Molina, 2017
ANOVA no parámetrico (Kruskal-Wallis) (No tienen una Distribución normal)			

liofilizado, la inoculación de la matriz seleccionada y las diluciones necesarias para evaluar la recuperación de la carga microbiana inoculada. En este caso, se utilizó el queso fundido como matriz de interés, considerando su relevancia en la industria alimentaria y con el objetivo de analizar cómo las condiciones adversas del alimento afectan la viabilidad del inóculo de *Lactobacillus*. Como criterio de aceptación, a los resultados del interlaboratorio se les aplicó un análisis de varianza (ANOVA) paramétrico o no paramétrico, de acuerdo a si los datos obtenidos tienen una distribución normal o no (Tabla III).

Resultados y Discusión

El cóctel del inóculo de *Lactobacillus* obtenido demostró ser altamente estable a lo largo del tiempo, lo que permitió su uso consistente durante toda la investigación (Figura 6).

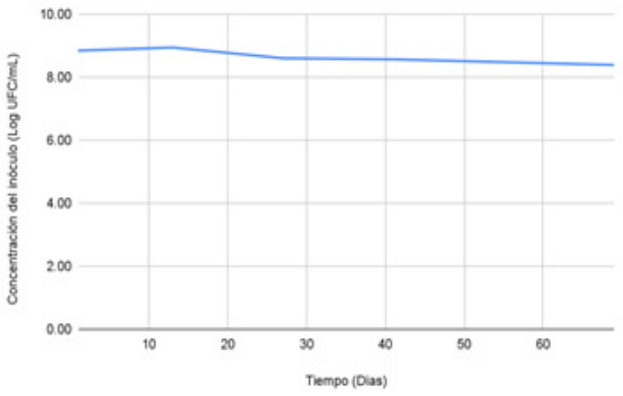


Figura 6. Curso temporal de la concentración del cóctel de inóculo de *Lactobacillus*

Al evaluar la estabilidad del inóculo en diferentes lioprotectores, en la prueba preliminar se determinó que un volumen de 0,15 mL era el más adecuado para el proceso de liofilización en comparación con 1 mL. Esto se debe a que, al centrifugar y retirar el sobrenadante, se logra recuperar el nivel de inóculo esperado utilizando un menor volumen de líquido, lo que favorece una liofilización más rápida y mejora la apariencia final del producto liofilizado. Durante la evaluación de la estabilidad del cultivo en diferentes lioprotectores, se determinó la concentración del inóculo antes y posterior a la liofilización (Tabla IV).

Tabla IV.
Evaluación de lioprotectores en inóculos liofilizados de *Lactobacillus*

Lioprotectores	Inóculo antes de liofilizar (Log UFC/mL)	Inóculo después de liofilizar (Log UFC/mL)	Diferencia absoluta	% viabilidad	DE
Sacarosa al 8% en MRS	7,96	7,46	0,50	93,73	0,05
Leche descremada al 10%	7,72	7,24	**0,48**	**93,80**	0,04
Lactosa al 15% en MRS	7,92	7,51	**0,41**	**94,88**	0,03
Lactosa al 15% en agua destilada	7,98	7,27	0,72	91,04	0,16

DE = desviación estándar. MRS= Man, Rogosa y Sharpe. n=3

Los lioprotectores que arrojaron menor variación entre la concentración antes y después de la liofilización, con un mayor porcentaje de viabilidad, fueron lactosa al 15% en caldo MRS, con una diferencia absoluta de 0,41, y leche descremada al 10%, con 0,48. Por otro lado, el resto de los lioprotectores arrojaron diferencias mayores a 0,50, excediendo el criterio establecido.

Para la selección del mejor lioprotector, además de escoger aquel que permitió una mayor viabilidad post-liofilización, también se consideraron otros aspectos, como la apariencia del liofilizado, la formación de un sólido uniforme y la facilidad para su preparación. Se decidió escoger la leche descremada al 10%, ya que la apariencia del liofilizado era más uniforme en comparación con la lactosa al 15% en caldo MRS. Adicionalmente, la preparación de la leche descremada al 10% resulta más fácil que la lactosa al 15% en caldo MRS, ya que esta última no se puede esterilizar por autoclave, sino por filtración, lo que a gran volumen de lioprotector resulta más complicado.

El comportamiento del inóculo de *Lactobacillus* en leche descremada al 10% se evaluó a distintas concentraciones. Como se observa en la Tabla V, la concentración del inóculo más estable tras la liofilización fue de 10^5 UFC/mL, ya que presentó una mayor viabilidad (73,43%) en comparación con las concentraciones de 10^3 y 10^4 UFC/mL. Además, mostró una menor diferencia absoluta entre las concentraciones antes y después de la liofilización, con un valor de 1,59. Estos resultados sugieren que una mayor concentración inicial del inóculo podría estar relacionada con una mayor estabilidad post-liofilización.

Después de analizar los 20 inóculos seleccionados aleatoriamente, se calculó el promedio entre las muestras procesadas, para lo que se decidieron excluir 4 datos que resultaron valores atípicos (con un exceso de más de 3 veces la desviación estándar), esto con el fin de obtener un análisis estadístico más cercano a la realidad. Se calculó el promedio con los 16 datos y su desviación estándar (DE), la cual resultó menor que el valor de comprobación, cumpliendo con el requisito establecido (Norma ISO 13528:2015) (Tabla VI).

A modo complementario, los datos se analizaron mediante un gráfico de control, empleando como criterios de aceptación

Tabla V.
Concentración ideal para los inóculos liofilizados de *Lactobacillus*

Nivel objetivo (UFC/mL)	Inóculo antes de liofilizar (Log UFC/mL)	Inóculo después de liofilizar (Log UFC/mL)	Diferencia absoluta	% Viabilidad	DE
10^5 UFC/ mL	5,97	4,39	**1,59**	**73,43**	0,43
10^4 UFC/ mL	4,97	3,10	1,87	62,40	0,17
10^3 UFC/ mL	3,94	2,30	1,64	58,34	0.00

DE: desviación estándar. n=3

Tabla VI.
Homogeneidad del lote de inóculos liofilizados de *Lactobacillus*

Promedio	Desviación Estándar (DE)	Propósito de aptitud	Desviación del ensayo de aptitud	Valor de comprobación	Criterio de aceptación	Resultado
5,25	0,13	0,15	0,79	0,24	DE < Valor de comprobación	Conforme

n=16

el doble de la desviación estándar como límite superior e inferior (Figura 7). El gráfico permitió estudiar la dispersión de los datos, arrojando un único valor como fuera de especificación, mientras que los otros 19 valores se encuentran dentro de los límites permitidos. Por lo tanto, el lote cumple con ambos criterios de aceptación.

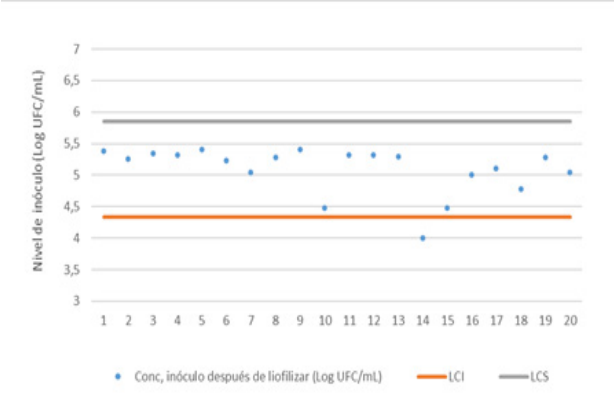


Figura 7. Evaluación de la homogeneidad de los inóculos liofilizados a través de un gráfico de control

Se estudió la estabilidad del inóculo en leche descremada al 10% y a una concentración de 10^5 UFC/mL en el tiempo, bajo condiciones de refrigeración (5°C) en donde se evidenció que el inóculo se mantuvo alrededor de 5 UFC/mL, expresado en logaritmo (Figura 8).

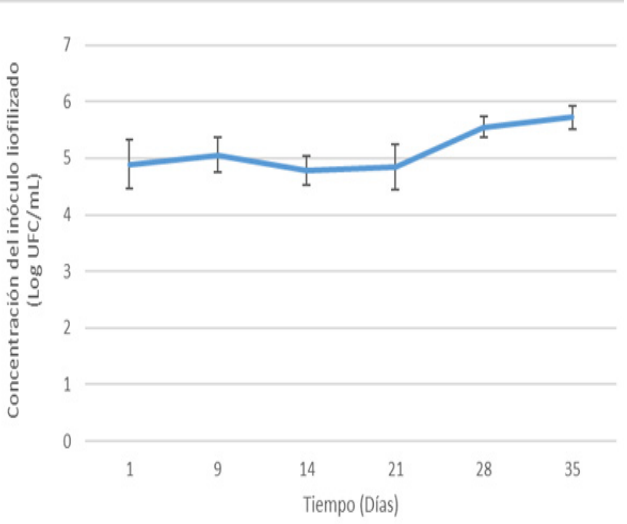


Figura 8. Curso temporal de la estabilidad del inóculo liofilizado a temperatura de refrigeración (5°C)

La concentración inicial del inóculo liofilizado se ubicó en 4,39 UFC/mL y se observaron fluctuaciones en la concentración, con un valor máximo de 5,72 UFC/mL y un mínimo de 4,78 UFC/mL

(Figura 8). Dichas variaciones pueden estar relacionadas con el nivel de homogeneidad y con técnicas no adecuadas para la reconstitución del liofilizado, lo cual se corrigió posteriormente en la investigación.

El promedio de las concentraciones obtenidas en cada tiempo se comparó con el promedio de la prueba de homogeneidad (referencia), cuyos valores de diferencia absoluta fueron inferiores a 0,5 en todos los casos, lo que se consideró un resultado conforme (Tabla VII).

Posteriormente, se evaluó la estabilidad del inóculo de *Lactobacillus* bajo potenciales condiciones de almacenamiento a lo largo de su uso en interlaboratorios: 7 días a 28 °C, a 37 °C y congelación por 48 horas. Se obtuvo como resultado que únicamente la condición de congelación (-12 °C) durante 48 horas cumplió con la especificación, mientras que a 28 °C y 37 °C el inóculo no se mantuvo lo suficientemente estable (Tabla VIII).

A modo complementario, se estudió la distribución de los datos obtenidos mediante la prueba de Shapiro-Wilk, en la que se determinó un valor $p < 0,001$, lo que no indica una distribución normal. Por lo que se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis en donde se compararon las 3 condiciones planteadas con un grupo de referencia (inóculo liofilizado conservado a 5 °C). La prueba de Kruskal-Wallis arrojó un valor p de 0,004 (inferior a 0,05), lo que confirma una diferencia significativa entre los grupos de datos. Para identificar con mayor precisión entre cuáles de ellos existía esa diferencia, se realizó una comparación *post hoc* mediante la prueba de DWass-Steel-Critchlow-Fligner (Tabla IX).

Los resultados de la comparación mostraron que la concentración del inóculo liofilizado de referencia (almacenado a 5 °C) difería significativamente de los inóculos expuestos a 28 °C y 37 °C ($p < 0,05$ en ambos casos). En contraste, al comparar el control con el inóculo congelado y luego descongelado, el valor p fue superior a 0,05, lo que indica que no hubo diferencia significativa entre sus concentraciones.

En resumen, estos hallazgos demuestran que el inóculo no mantiene su estabilidad a 28 °C y 37 °C después de 7 días, mientras que su concentración sí se mantiene constante tras 48 horas de congelación.

Tabla VII.
Estabilidad del lote de inóculos liofilizados de *Lactobacillus*

Tiempo (día)	Promedio (Log UFC/mL)	Desviación Estándar (DE)	Diferencia absoluta	Resultado
1	4,89	0,43	0,37	Conforme
9	5,06	0,31	0,20	Conforme
14	4,78	0,25	0,48	Conforme
21	4,84	0,40	0,41	Conforme
28	5,55	0,19	0,29	Conforme
35	5,72	0,20	0,46	Conforme
Referencia (Homogeneidad)	5,25			
Criterio de aceptación	Diferencia < 0,5			

n=3

Tabla VIII.
Estabilidad del inóculo liofilizado de *Lactobacillus* en distintas condiciones de almacenamiento

Condiciones de almacenamiento	Promedio (Log UFC/mL)	Desviación estándar (DE)	Diferencia absoluta	Resultado
A 28°C por 7 días	4,50	0,348	0,75	No conforme
A 37°C por 7 días	4,10	0,174	1,15	No conforme
Congelado por 48 horas	5,11	0,294	0,14	Conforme
Referencia (Homogeneidad)	5,25			
Criterio de aceptación	Diferencia < 0,5			

n=3

Tabla IX.
Comparaciones dos a dos Dwass-Steel-Critchlow-Fligner

	Almacenamiento a 28 C por 7 días	Almacenamiento a 37 C por 7 días	Almacenamiento a -12 C por 48 horas
Valor *p* respecto al control (Kruskal-Wallis)	0,036	0,036	0,835

Interlaboratorio Piloto

Se planteó un interlaboratorio piloto entre 5 analistas, con la finalidad de evaluar el comportamiento del inóculo liofilizado de *Lactobacillus*. Se diseñó un protocolo con instrucciones detalladas para el manejo adecuado del liofilizado, en el que la etapa de reconstitución del inóculo resultó crucial. El diluyente usado se seleccionó en función de la matriz, la cual en este caso presentó 20% de grasa, por lo que se usó como diluyente agua peptonada al 0,1 % adicionada de Tween al 0,2 % (Norma COVENIN 1126:2022).

Dada la naturaleza de la leche descremada en polvo, se realizaron numerosas pruebas hasta establecer un protocolo adecuado para la reconstitución del liofilizado. Este protocolo consistió en calentar agua peptonada al 0,1% a 35 °C, añadir 1 mL al tubo Eppendorf y, posteriormente, mezclar con vórtex y homogeneizar con una micropipeta hasta completa disolución del liofilizado.

El esquema para el interlaboratorio consistió en la inoculación de la matriz seguida de una serie de diluciones, en la que la concentración de la matriz fue determinada por el método de recuento en placa. El procedimiento se realizó por triplicado, en donde se emplearon 3 muestras inoculadas con un liofilizado para cada una (Figura 9).

Los datos obtenidos fueron comparados contra el analista de referencia para determinar la variabilidad en el procesamiento de la muestra (Tabla X). Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk, con un valor *p* de 0,203, lo que indica que los datos cumplían con una distribución normal. Posteriormente, se realizó un ANOVA de un factor, obteniéndose un valor *p* de 0,310,

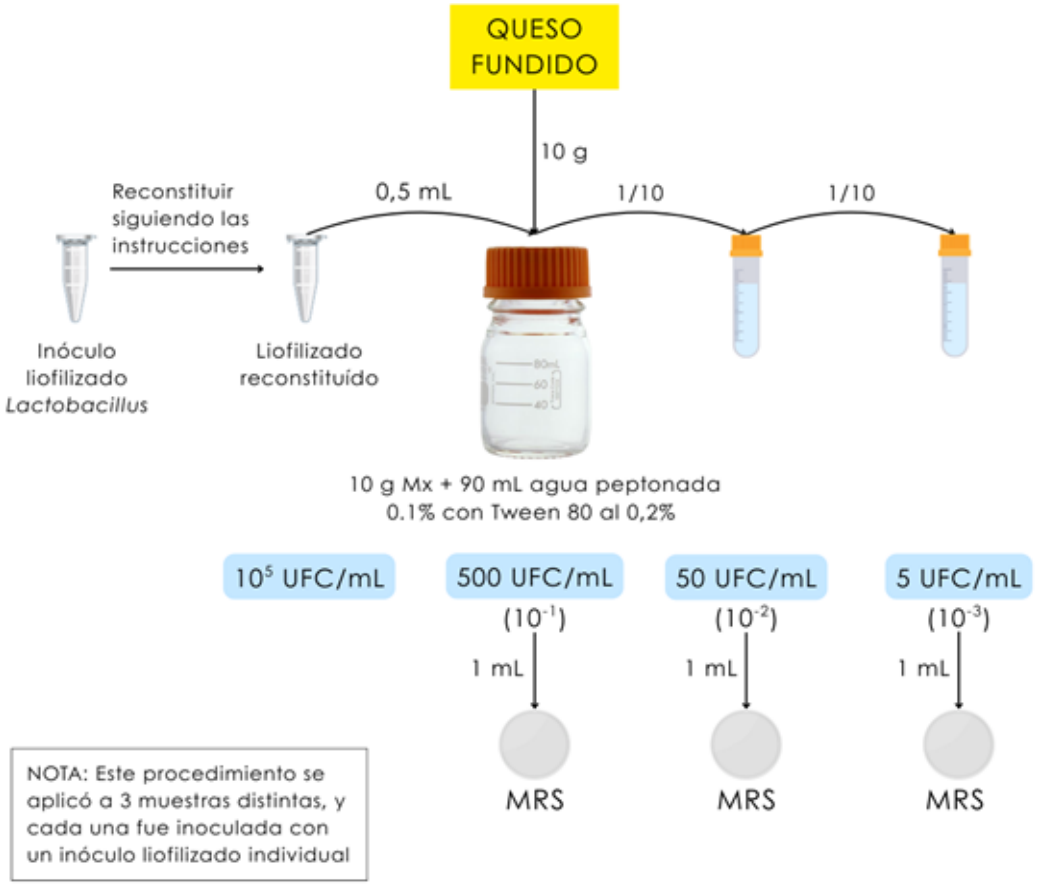


Figura 9. Esquema del interlaboratorio piloto

Tabla X.
Interlaboratorio piloto empleando el inóculo liofilizado de *Lactobacillus*

	Referencia	Analista 1	Analista 2	Analista 3	Analista 4
Log UFC/g	3,43	3,45	3,63	3,35	3,52
Desv. estándar	0,128	0,180	0,197	0,175	0,075

lo que indica que la diferencia entre los analistas no es significativa, por lo que el inóculo liofilizado podría emplearse en interlaboratorios.

Conclusiones

Se demostró que la metodología aplicada para la obtención del cóctel de inóculo de *Lactobacillus* permite mantenerlo estable durante el tiempo evaluado (2 meses).

Se evidenció el efecto beneficioso de la lactosa al 15% en caldo MRS y de la leche descremada al 10% como lioprotectores en inóculos liofilizados de *Lactobacillus*, obteniéndose niveles altos de viabilidad celular post-liofilización de 94,88% y 93,80%, respectivamente, superiores a los de los demás lioprotectores evaluados. Sin embargo, se escogió la leche descremada al 10% por ofrecerle una mejor apariencia al liofilizado (sólido uniforme) y por su fácil preparación.

Se observó una relación proporcional entre la concentración inicial y la estabilidad del inóculo post-liofilización. Específicamente, la concentración de 10^5 UFC/mL mostró una estabilidad superior en comparación con 10^4 y 10^3 UFC/mL.

Se determinó que el lote de inóculos liofilizados elaborado cumplió con el criterio de homogeneidad establecido por la ISO 13528:2015. Esta propiedad representa un factor crítico en la repetibilidad de los resultados del ensayo, lo que resulta importante para determinar la idoneidad de un material de referencia en la evaluación del desempeño de un analista. Además, la técnica de preparación de los inóculos, previa a la liofilización, es clave para lograr un nivel óptimo de homogeneidad.

Se demostró que la estabilidad del inóculo liofilizado de *Lactobacillus* en leche descremada al 10% y a una concentración de 10^5 UFC/mL, se ve comprometida por la temperatura de almacenamiento. Por lo tanto, es esencial almacenarlo a 5°C para garantizar su estabilidad. Las temperaturas de 28°C y 37°C durante siete días afectan negativamente la concentración del inóculo. La congelación a -12°C por 48 horas no compromete su estabilidad.

Se realizó un interlaboratorio piloto de acuerdo con lo establecido en la ISO 17043:2011 para la aplicación del inóculo liofilizado de *Lactobacillus* como material de referencia, obteniéndose resultados sin diferencias significativas entre los analistas (ANOVA, $p > 0,05$), lo que indica que el inóculo puede aplicarse a interlaboratorios de mayor escala.

Recomendaciones

Complementar el estudio de estabilidad a 28°C (aproximadamente a temperatura ambiente) durante 4 días, con la finalidad de evaluar la factibilidad del transporte a temperatura ambiente de los inóculos liofilizados. Esta información resulta clave para facilitar la logística de envío de una planta a otra.

Realizar un interlaboratorio entre analistas expertos para determinar el valor asignado a la concentración del inóculo liofilizado y su incertidumbre, conforme a la Norma ISO 13528:2015.

Aplicar el protocolo establecido a otros microorganismos, como mohos y levaduras, para la obtención de inóculos liofilizados mediante lioprotectores específicos.

Referencias Bibliográficas

Abiola R, Okoro K, Sokunbi O. 2022. Lactic Acid Bacteria and the Food Industry—A Comprehensive Review. International Journal of Health Sciences and Research 12(5):128-142.

Barragán D, Lesmes A. 2009. Comparación de dos métodos de conservación, liofilización y microsecado sobre tres especies bacterianas: Elección del mejor método. Tesis de Licenciatura. Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias, Bogotá, Colombia, Disponible: https://apidspace.javeriana.edu.co/server/ api/core/bitstreams/75b15220-2f72-4bfc-b846-44f390b56b67/content

Bjorkroth KJ, Korkeala HJ. 1997. *Lactobacillus fructivorans* Spoilage of Tomato Ketchup. J Food Prot 60(5):505-509.

Centro Nacional del Medio Ambiente. 2006. Materiales de referencia y comparaciones interlaboratorios. Disponible: https://repositorio.

uchile.cl/bitstream/handle/ 2250/119930/CENMA_Libro.pdf?sequence=

Chen H, Huang J, Shi X, Li Y, Liu Y. 2017. Effects of six substances on the growth and freeze-drying of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*. Acta Scientiarum Polonorum. Technologia Alimentaria 16(4):403-412.

Del Pilar R. 2024. Maximizando la Competencia a través de los Ensayos de Aptitud: Una Perspectiva desde la Norma ISO 17043:2023. – Experts Group SAS. https://expertsgroup.com.co/blog-maximizando-la-competencia-a-traves-de-los-ensayos-de-aptitud-una-perspectiva-desde-la-norma-iso-iec-170432023/

Garcia M, Uruburu F. 2000. La conservación de cepas microbianas. Actualidad SEM 30:12-16.

Guerra M, Castro J. 2020. Evaluación de viabilidad de microorganismos. En Boletín No 428—Instituto de Investigaciones Agropecuarias (pp. 139-153). https://biblioteca.inia.cl/server/api/core/bitstreams/be8267be-452d-47da-be01-dd86aca6fea9/content

ISO 13528:2015. Norma internacional ISO 13528. 2015. Métodos estadísticos para su uso en pruebas de competencia mediante comparación interlaboratorio, Suiza.

ISO 17025:2005. Norma internacional ISO 17025. 2005. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración, Suiza.

ISO 17043:2011. Norma internacional ISO 17043. 2011. Evaluación de la conformidad: requisitos generales para los ensayos de competencia, Suiza.

ISO 35:2006. Norma internacional ISO 35. 2006. Materiales de Referencia - Guía para la caracterización y evaluación de la homogeneidad y la estabilidad, Suiza.

Jay J, Loessner M, Golden D. 2005. Modern Food Microbiology (7ma ed.).

Li H, Lu M, Guo H, Li W, Zhang H. 2010. Protective Effect of Sucrose on the Membrane Properties of *Lactobacillus casei* Zhang Subjected to Freeze-Drying. Journal of Food Protection 73(4):715-719.

Martínez A, Fernández M, González G, Armas G. 2018. Liofilización de bacterias y levaduras de interés industrial. ICIDCA 52(2):33-35.

Mitra A. 2014. Control Charts for Standard Deviation. Wiley StatsRef: Statistics Reference Online. https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat04044

Molina M. 2017. ¿Qué significa realmente el valor de p?. Pediatría Atención Primaria 19(76):377-381.

Norma Venezolana COVENIN 1126:2022. Toma, identificación y preparación de muestras para el análisis microbiológico (2da. revisión).

Organización Mundial de la Salud. 2024. Inocuidad de los alimentos. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/food-safety

Organización Panamericana de la Salud. 2023. Manual de inspección de alimentos basado en riesgos. Establecimientos productores de alimentos. PAHO. https://doi.org/10.37774/9789275326886

Quintero M, Montoya D, Restrepo D, González D. 2023. Conservación de bacterias por liofilización en la Colección de Microorganismos CM-EM-UDEA, Medellín, Colombia. Biota Colombiana 24(2). https://doi.org/10.21068/2539200x.1127

Roco A, Vladimir S, Olguín M, Aguilera Raúl. 2024. Consideraciones ante el uso de la prueba de Shapiro-Wilk cuando se trabaja con muestras pequeñas. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular 76: 1-63.

Sánchez Y, Raqui C, Huaroc E, Nilton M. 2024. Importancia de conocer la normalidad de los datos utilizados en los trabajos de investigación por tesistas: Supuestos de normalidad. Resiliencia Paradigmática 17: 404-413.

Santelices C, Castro J. 2020. Preservación de microorganismos por liofilización. En Boletín No. 428—Instituto de Investigaciones Agropecuarias. Pp. 96-115.

Sperber W, Doyle M. 2009. Compendium of the Microbiological Spoilage of Foods and Beverages.

USP. 2018. <1223> Validación de métodos microbiológicos alternativos. Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario Nacional. https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/gc-1223-esp.pdf

Wehrmann C. 2005. Estudios interlaboratorios en microbiología: Evaluación del desempeño de los laboratorios de microbiología en una industria de alimentos venezolana realizando el método de análisis de agua. Tesis de postgrado. Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia, Caracas, Venezuela.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Enzimas hepáticas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

Liver enzymes in cancer patients undergoing chemotherapy

Helga Hernández-Jaimes*[1], María Daniela Monteverde-Gascón[2], Mercedes Esperanza Romero-Hernández[3]

Resumen

La quimioterapia, esencial en el tratamiento del cáncer, puede inducir hepatotoxicidad, una complicación significativa que afecta la función hepática. Este estudio descriptivo y transversal evaluó las alteraciones en enzimas hepáticas en 44 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia en la Unidad Oncológica Virgen del Valle, estado Bolívar. Se analizaron los niveles de gamma-glutamiltransferasa (GGT), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP). Los resultados revelaron una mayor prevalencia de alteraciones en mujeres, con elevaciones significativas de GGT (29,55%), ALT y AST (11,26%, cada una). En cuanto a la edad, el grupo de 46-59 años mostró la mayor incidencia de fosfatasa alcalina elevada (15,90%), mientras que el grupo de 32-45 años presentó elevaciones de ALT y AST (6,82%, cada una). La elevación de una única enzima se observó en el 31,82% de los casos, con predominio de fosfatasa alcalina (18,18%). El cáncer de mama fue el más frecuente (73,70%), con un patrón de lesión hepática predominantemente colestásico (52,64%). La lesión colestásica fue el efecto adverso más común (68,42%). Se concluye que las alteraciones en enzimas hepáticas son frecuentes en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, con predominio en mujeres y lesiones colestásicas, especialmente en pacientes con cáncer de mama. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo y la edad.

Palabras clave: Cáncer, quimioterapia, hepatotoxicidad, enzimas hepáticas, lesión colestásica

Abstract

Chemotherapy, an essential component of cancer treatment, can induce hepatotoxicity, a significant complication that impairs liver function. This descriptive, cross-sectional study evaluated alterations in liver enzymes among 44 cancer patients who received chemotherapy at the Virgen del Valle Oncology Unit in Bolivar State. The analysis focused on the levels of gamma-glutamyltransferase (GGT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and alkaline phosphatase (ALP). Results indicated a higher prevalence of enzyme alterations in women, with significant elevations in GGT (29.55%), ALT (11.26%), and AST (11.26%). Regarding age groups, patients aged 46–59 years exhibited the highest incidence of elevated alkaline phosphatase levels (15.90%), while those aged 32–45 years showed increases in ALT and AST (6.82% each). Elevation of a single enzyme was noted in 31.82% of cases, predominantly involving alkaline phosphatase (18.18%). Breast cancer was the most prevalent diagnosis (73.70%) and was associated primarily with a cholestatic liver lesion pattern (52.64%). Cholestatic injury emerged as the most frequent adverse effect (68.42%). In conclusion, alterations in liver enzymes are common among cancer patients undergoing chemotherapy, with a predominance in women and a pattern of cholestatic lesions, particularly among patients with breast cancer. No statistically significant differences were observed in terms of sex or age.

Keywords: Cancer, chemotherapy, hepatotoxicity, liver enzymes, cholestatic injury

Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela. *Correspondencia: helgahernandezj1@gmail.com

Orcid: [1]0009-0006-5314-400X
[2]0009-0006-6136-0132
[3]0009-0005-8568-1021

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.8
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 09/06/2025
Aprobación: 30/06/2025

Introducción

El cáncer, caracterizado por un crecimiento celular anormal y la capacidad de invasión y metástasis, representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (Sánchez-Valdivieso, 2015). En la búsqueda de tratamientos efectivos, la quimioterapia se erige como pilar fundamental en el tratamiento oncológico, actuando mediante la inhibición del crecimiento y la división celular. Sin embargo, es importante señalar que su administración se asocia a efectos adversos variables, influenciados por el tipo de neoplasia, la dosis y la condición clínica del paciente (Munive, Simón y Oropeza, 2009). Por lo tanto, la selección del régimen quimioterapéutico óptimo requiere un análisis meticuloso del balance entre eficacia y toxicidad, considerando las comorbilidades del paciente (Urrutia y col., 2019).

Un factor que complica aún más este panorama es que la politerapia frecuente en pacientes oncológicos incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas y alteraciones en las pruebas de laboratorio, lo que puede comprometer la toma de decisiones clínicas y aumentar los costos sanitarios (Molina Terrón y col., 2020). De hecho, la incidencia precisa de interferencias farmacológicas en las pruebas de laboratorio es compleja de determinar. No obstante, se ha documentado que los medicamentos constituyen una fuente significativa de interferentes exógenos, capaces de alterar la precisión de los resultados (Munivey col., 2009). En consecuencia, la interpretación errónea de estos resultados puede impactar negativamente la dosificación y la continuidad del tratamiento, lo que subraya la necesidad de un monitoreo riguroso (Hunt y col., 2017).

Dentro de los efectos adversos de mayor relevancia, la hepatotoxicidad (HTX) emerge como un efecto adverso relevante que exige una vigilancia constante de la función hepática durante el tratamiento, dado que la detección temprana de la toxicidad puede prevenir complicaciones graves. Precisamente, el estudio de cómo la quimioterapia puede influir en las pruebas de función hepática resulta necesario para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento, ya que este procedimiento, aunque indispensable en el manejo del cáncer, puede provocar efectos adversos como la hepatotoxicidad (HTX). Este fenómeno, en particular, afecta la función hepática y, por ende, los resultados de las pruebas de laboratorio que evalúan la salud del hígado, incrementando el riesgo de interpretaciones incorrectas y complicaciones graves.

Adicionalmente, los fármacos citotóxicos, a pesar de su selectividad relativa por las células neoplásicas, pueden inducir toxicidad en tejidos sanos debido a la ausencia de especificidad absoluta (Senior, 2010). En este sentido, los efectos adversos como la HTX, frecuentes en pacientes oncológicos, comprometen de manera notable su calidad de vida y requieren un análisis exhaustivo de la función hepática durante el tratamiento (Mansfield y col., 2016). Por consiguiente, tales observaciones muestran la importancia de un monitoreo riguroso como estrategia para mitigar estos efectos negativos y mantener la continuidad del tratamiento.

Asimismo, la presencia de hepatopatías previas y la infiltración tumoral hepática

pueden incrementar la susceptibilidad a la HTX, lo que demanda un seguimiento constante de la función hepática (Fontana, 2014). Además, es crucial considerar que cualquier factor que modifique la farmacocinética o farmacodinamia de los fármacos quimioterapéuticos puede elevar el riesgo de HTX (Hayashi, 2016). De manera similar, la predisposición a lesiones hepáticas también se ve afectada por condiciones preexistentes como la inmunosupresión o deficiencias nutricionales (Fernández Daza y col., 2008).

En este contexto, las dinámicas subrayan la importancia de estudios orientados a comprender cómo los tratamientos impactan las funciones hepáticas. Este enfoque, permite no solo optimizar el monitoreo de efectos adversos, sino también ajustar las intervenciones terapéuticas para lograr un equilibrio entre eficacia clínica y seguridad para el paciente.

Por lo tanto, evaluar la HTX en pacientes que reciben quimioterapia resulta clave para comprender los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, tales como la producción de metabolitos reactivos, el daño inmunológico y la disfunción mitocondrial (Tejada Cifuentes, 2010). Profundizar en dichos procesos permite diseñar tratamientos más seguros y mejorar las perspectivas terapéuticas de los pacientes.

Con base en lo anterior, resulta evidente que se hace indispensable el uso de pruebas de función hepática para identificar la HTX en etapas tempranas y ajustar el tratamiento adecuadamente. Dado que los efectos adversos de la quimioterapia, derivados de la toxicidad en tejidos sanos, suelen intensificarse conforme avanza el tratamiento, reconocer estas variables es una prioridad para establecer terapias menos invasivas y más seguras.

Es importante destacar que muchos de los fármacos utilizados en quimioterapia pueden provocar daño hepático reversible; no obstante, la detección temprana y la interrupción oportuna del medicamento son factores decisivos para evitar la progresión hacia una afectación irreversible (Licata, 2016). En consecuencia, el laboratorio clínico desempeña un papel en el monitoreo de la función hepática durante la quimioterapia, permitiendo la detección temprana de la HTX y la implementación de intervenciones oportunas (Licata, 2016).

Para ello, el análisis periódico de las enzimas hepáticas, entre ellas las transaminasas (ALT y AST), la fosfatasa alcalina (ALP) y la gamma-glutamil transferasa (GGT), constituye una herramienta valiosa para detectar a tiempo la HTX (Morales y col., 2016). Estos indicadores, en particular, ofrecen datos cruciales sobre el estado del hígado y permiten identificar posibles daños. Finalmente, la combinación de pruebas como la ALP y la GGT eleva la especificidad en el diagnóstico de colestasis, mejorando la toma de decisiones clínicas (García del Risco y col., 2009). En última instancia, la detección oportuna de los efectos adversos de la quimioterapia permite ajustar el tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente (Licata, 2016). Por lo tanto, el conocimiento de los factores de riesgo y la causalidad de la HTX es necesario para la prevención y el manejo adecuado de los pacientes oncológicos.

Sin embargo, resulta fundamental analizar cómo una unidad pública puede ofrecer tratamientos oncológicos efectivos y, al mismo tiempo, mitigar los efectos adversos, como la hepatotoxicidad, especialmente

en el contexto latinoamericano. En relación con este desafío, Díaz y Meza (2025) subrayan que las desigualdades en el acceso a tratamientos, junto con la ausencia de programas sólidos de apoyo al paciente, agravan la situación. Esta realidad evidencia los obstáculos que enfrentan los pacientes oncológicos, quienes deben lidiar con limitaciones en los servicios de salud disponibles. Es por ello que el presente estudio se centró en describir las alteraciones en la actividad de las enzimas hepáticas y los patrones de hepatotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer atendidos en la Unidad Oncológica Virgen del Valle, ubicada en Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela. El análisis realizado permitió explorar la actividad de las enzimas hepáticas según diferentes variables como el sexo y la edad, así como identificar la presencia de efectos adversos hepáticos asociados a la quimioterapia y los vínculos entre el tipo de cáncer y los patrones de hepatotoxicidad observados durante el tratamiento.

Métodos

La presente investigación se realizó con un diseño descriptivo y de corte transversal. El universo y la muestra estuvieron compuestos por 44 pacientes con diagnóstico de cáncer, sin daño hepático conocido previo al inicio de la quimioterapia, atendidos en la Unidad Oncológica Virgen del Valle, estado Bolívar, Venezuela.

Los criterios de inclusión fueron; Pacientes con diagnóstico de cáncer y en tratamiento con quimioterapia; Pacientes sin daño hepático conocido antes del inicio de la quimioterapia; Pacientes adultos de ambos sexos; Pacientes que aceptaron participar en el estudio, cumpliendo con los criterios bioéticos establecidos.

Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con diagnóstico previo de cáncer hepático.

Las muestras de sangre fueron recolectadas durante el año 2021. Aunque los datos corresponden a ese período, el análisis realizado y la metodología aplicada destacan por su capacidad de generar hallazgos que van más allá del marco temporal inicial, mostrando una utilidad en los contextos clínicos actuales. Esto se fundamenta en la vigencia de los patrones de hepatotoxicidad inducida por quimioterapia, que siguen siendo una temática clave en la práctica médica.

Para la obtención de las muestras, se realizó una punción venosa periférica, siguiendo estrictamente protocolos estandarizados de antisepsia y manejo de muestras con el objetivo de garantizar la comodidad del paciente. Este procedimiento incluyó el uso de una banda elástica o torniquete y la antisepsia del área con alcohol al 70%. Se extrajeron 5 mL de sangre utilizando una jeringa estéril de calibre 21, transfiriéndola inmediatamente a tubos sin anticoagulante. Posteriormente, las muestras recolectadas fueron sometidas a centrifugación a 3500 rpm durante 10 minutos, obteniendo el suero, que fue transferido a tubos limpios e identificados para su análisis.

El suero obtenido se procesó empleando el equipo automatizado BT 3000 PLUS, un analizador de química sanguínea, para medir la actividad de las enzimas hepáticas: aspartato aminotransferasa (AST-TGO), alanina aminotransferasa (ALT-TGP),

fosfatasa alcalina (ALP) y gamma-glutamil transferasa (GGT). La determinación de dichas enzimas se realizó utilizando el método enzimático, el cual evalúa la velocidad de las reacciones catalizadas por estas proteínas.

Determinaciones bioquímicas

Parámetro de Fosfatasa Alcalina – DGKC. Valores de Referencia: Hombres: < 270 U/L, Mujeres: < 240 U/L

Parámetro de Gamma-Glutamil Transpeptidasa (Gama GT). Valores de Referencia: Hombres: < 55 U/L, Mujeres: < 38 U/L

Parámetro de Aspartato Aminotransferasa (AST-TGO). Valores de Referencia: Hombres: < 35 U/L, Mujeres: < 31 U/L

Parámetro de Alanina Aminotransferasa (ALT-TGP), Valores de Referencia: Hombres: < 42 U/L, Mujeres: < 32 U/L

Análisis Estadístico. El patrón del efecto adverso hepático inducido por quimioterapia se analizó utilizando estadística descriptiva, incluyendo la distribución de frecuencias y la tabulación de porcentajes. Para clasificar la enfermedad hepática inducida por fármacos (DILI), se aplicaron los criterios establecidos por Morales y col. (2016), que distinguen tres patrones: colestásico, hepatocelular y mixto. Esta clasificación se basó en las relaciones entre los valores de las enzimas ALT, AST, ALP y GGT. En particular, se consideró una elevación de la fosfatasa alcalina (ALP) al menos dos veces por encima del límite superior normal y/o un valor de R menor o igual a 2, siendo R la relación entre ALT y ALP.

$$R = \frac{\text{ALT de paciente/límite superior normal de ALT}}{\text{ALP del paciente/límite superior normal de ALP}}$$

Asimismo, la lesión hepatocelular se definió por un aumento de la ALT dos veces mayor al límite alto normal (LAN) o cuando la relación ALT/ALP superaba el valor de 5. En contraste, la lesión colestásica se caracterizó por un incremento de la ALP dos veces mayor al LAN o por una relación ALT/ALP inferior a 2. Finalmente, el patrón mixto incluyó alteraciones bioquímicas con aumentos simultáneos de ALT y ALP, donde la relación ALT/ALP oscilaba entre 2 y 5.

Para procesar los datos obtenidos, se utilizó el paquete de software estadístico Microsoft Excel, empleado para la tabulación y análisis de las variables relacionadas con las enzimas hepáticas y los patrones de hepatotoxicidad. Este software permitió organizar los resultados y facilitar la interpretación de las relaciones entre los indicadores bioquímicos.

Aspectos éticos. Este estudio se llevó a cabo en estricto cumplimiento de los principios éticos de la Declaración de Helsinki (The World Medical Association, 2024), garantizando la protección de los participantes y la confidencialidad de su información. Se priorizó su bienestar mediante protocolos rigurosos para la obtención de muestras biológicas, minimizando cualquier riesgo o incomodidad. Asimismo, se adoptaron medidas de privacidad para asegurar que los datos recopilados fueran utilizados exclusivamente con fines científicos y médicos, preservando la identidad de los sujetos de investigación. El aporte de esta investigación a la comprensión de la hepatotoxicidad inducida por quimioterapia

fortaleció su legitimidad ética, al generar información clave para redefinir el enfoque clínico de los pacientes sometidos a este tratamiento, contribuyendo así a la optimización de estrategias médicas y terapéuticas.

Resultados

El presente estudio analizó la actividad de las enzimas hepáticas en una cohorte de 44 pacientes con diagnóstico de cáncer, todos ellos sometidos a quimioterapia en la Unidad Oncológica Virgen del Valle, ubicada en el estado Bolívar. La población estudiada estuvo compuesta predominantemente por mujeres, representando el 79,55% (35/44) del total, mientras que los hombres constituyeron el 20,45% (9/44). El rango de edad de los participantes abarcó desde los 32 hasta los 87 años, reflejando la diversidad demográfica de los pacientes oncológicos que requieren tratamiento quimioterapéutico en esta unidad.

La Tabla I evidencia que la mayoría de los pacientes, tanto hombres como mujeres, presentaron niveles normales de ALT y AST. Sin embargo, se observó una mayor proporción de mujeres con niveles elevados de γGT. Aunque hubo diferencias en la distribución de los niveles de enzimas entre sexos, estas no alcanzaron significancia estadística ($p > 0,05$).

El grupo de edad de 46-59 años mostró la mayor proporción de valores normales para ALP, ALT y AST, así como la mayor proporción de valores bajos de γGT. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la actividad de las enzimas hepáticas entre los grupos de edad ($p > 0,05$) (Tabla II).

Casi la mitad de los pacientes no presentaron elevación de ninguna enzima hepática. La elevación de una sola enzima fue la más común entre los pacientes con alteraciones, seguida de la elevación de dos enzimas (Tabla III).

Como se observa en la Tabla IV, cuando se presentó la elevación de una sola enzima, ALP fue la más frecuente. La combinación de ALP y γGT fue la más común en la elevación de dos enzimas.

El cáncer de mama fue el tipo de cáncer más frecuente en la muestra. La lesión hepática colestásica fue la más común, especialmente en pacientes con cáncer de mama. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los tipos de lesión hepática entre los diferentes tipos de cáncer ($p >0,05$) (Tabla V).

La lesión hepática colestásica fue el patrón de efecto adverso más frecuente inducido por la quimioterapia en los pacientes estudiados (Tabla VI).

Discusión

La quimioterapia indudablemente es útil en el tratamiento anticanceroso; pero su uso ocasionalmente puede producir lesiones hepáticas a veces graves que obliga a suspenderlos con los consiguientes conflictos para el paciente y el médico sumándose morbilidad a la ya delicada situación de salud, entre ellas pueden ser esteatosis, esteatohepatitis, hepatitis aguda, síndrome colestásico, insuficiencia hepatocelular, cirrosis.

En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, es común observar

Tabla I.
Actividad de las enzimas hepáticas según el sexo en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad Oncológica Virgen del Valle

	Sexo			
	Masculino	Femenino	Total	*Prueba de*
Enzimas	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	***Fisher***
ALT				*valor-p*
Normal	9 (20,45)	30 (68,19)	39 (88,64)	*0,5661*
Alto	-	5 (11,36)	5 (11,36)	
Subtotal	**9 (20,45)**	**35 (79,55)**	**44 (100,00)**	
AST				
Normal	7 (15,90)	30 (68,19)	37 (84,09)	*0,6188*
Alto	2 (4,55)	5 (11,36)	7 (15,91)	
Subtotal	**9 (20,45)**	**35 (79,55)**	**44 (100,00)**	
γGT				
Bajo	2 (4,55)	1 (2,27)	3 (6,82)	*0,07844*
Normal	6 (13,63)	21 (47,73)	27 (61,36)	
Alto	1 (2,27)	13 (29,55)	14 (31,82)	
Subtotal	**9 (20,45)**	**35 (79,55)**	**44 (100,00)**	

ALT: Alanina aminotransferasa, AST: Aspartato aminotransferasa, γGT: Gamma-glutamil transferasa, Prueba de Fisher (p>0,05) No significativo

alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas debido a la toxicidad de los medicamentos y al impacto del cáncer en el hígado. Estas alteraciones pueden manifestarse como elevaciones en las enzimas ALT (alanina aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa), así como en la bilirrubina y otras enzimas hepáticas. En el caso de algunos fármacos la probabilidad de hepatotoxicidad se considera como definida y se describen entre ellos al tamoxifeno, everolimus y metotrexato, y en otro grupo se encuentran aquellos que se considera como probable la posibilidad de hepatotoxicidad tales como la flutamida, etopósido, imatinib, ipilimumab, oxaliplatino, temozolomida, tioguanina, glatiramer, azatioprina e infliximab (Cano y col., 2017). En efecto, un grupo importante de fármacos son los utilizados en la quimioterapia de los tumores malignos, la mayoría de agentes antineoplásicos se metabolizan en el hígado y algunos de ellos son hepatotóxicos, se describen entre ellos a la asparginasa, carboplatino, citarabina, dacarbacina, hidroxiurea, mercaptopurina, metrotexato, nitrosoueras, tioguanina, y algunos inmunomoduladores que se asocian a los tratamientos, como azatioprina, ciclofosfamida, algunos esteroides y sus inhibidores como tamoxifeno.

La probabilidad de ocurrir daño hepático por la quimioterapia en un paciente oncológico se puede convertir en un drama más para el paciente y un reto difícil de sortear para el médico, por lo que se propone valorar y diagnosticar tempranamente el posible daño hepático utilizando criterios clínicos y de laboratorio,

Tabla II.
Actividad de las enzimas hepáticas según la edad en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad Oncológica Virgen del Valle

	Edad (años)					
	32-45	46-59	60-73	74-87	Total	*Prueba de Fisher*
Enzimas	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	*valor -p*
ALP						
Normal	4 (9,09)	17 (38,64)	3 (11,36)	2 (4,55)	28 (63,64)	*0,1173*
Alto	6 (13,64)	7 (15,90)	5 (6,82)	-	16 (36,36)	
Subtotal	**10 (22,73)**	**24 (54,54)**	**8 (18,18)**	**2 (4,55)**	**44 (100,00)**	
ALT						
Normal	7 (15,91)	23 (52,27)	7 (15,91)	2 (4,55)	39 (88,64)	*0,148*
Alto	3 (6,82)	1 (2,27)	1 (2,27)	-	5 (11,36)	
Subtotal	**10 (22,73)**	**24 (54,54)**	**8 (18,18)**	**2 (4,55)**	**44 (100,00)**	
AST						
Normal	7 (15,91)	22 (49,99)	6 (13,64)	2 (4,55)	37 (84,09)	*0,2726*
Alto	3 (6,82)	2 (4,55)	2 (4,54)	-	7 (15,91)	
Subtotal	**10 (22,73)**	**24 (54,54)**	**8 (18,18)**	**2 (4,55)**	**44 (100,00)**	
γGT						
Bajo	6 (13,64)	16 (36,36)	5 (11,36)	-	27 (61,36)	*0,2699*
Normal	-	1 (2,27)	1 (2,27)	1 (2,28)	3 (6,82)	
Alto	4 (9,09)	7 (15,91)	2 (4,55)	1 (2,27)	14 (31,82)	
Subtotal	**10 (22,73)**	**24 (54,54)**	**8 (18,18)**	**2 (4,55)**	**44 (100,00)**	

ALP: Fosfatasa alcalina, ALT: Alanina aminotransferasa, AST: Aspartato aminotransferasa, γGT: Gamma-glutamil transferasa. Prueba de Fisher (p>0,05) No significativo

Tabla III.
Cuantificación de enzimas hepáticas elevadas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad Oncológica Virgen del Valle

Enzimas hepáticas elevadas	n (%)
Ninguna	19 (43,18)
Una (1) enzima	14 (31,82)
Dos (2) enzimas	7 (15,91)
Tres (3) enzimas	2 (4,55)
Cuatro (4) enzimas	2 (4,55)
Total	**44 (100,00)**

proponiendo aplicar los criterios de *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM), validado y considerado como el gold standard de diagnóstico, especialmente en pacientes que ya han recibido con anterioridad una determinada droga (Danan y Teschke, 2016), así como la cuantificación de la ferritina sérica en un grupo seleccionado de pacientes oncológicos que no estén cursando otros procesos inflamatorios agudos en hígado

Tabla IV.
Elevación de enzimas hepáticas como efecto adverso en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad Oncológica Virgen del Valle

Nº de enzimas elevadas	Enzimas	n (%)
Ninguna	-	19 (43,18)
Una (1) enzima	ALP	8 (18,18)
	γGT	5 (11,37)
	AST	1 (2,27)
Dos (2) enzimas	ALP -γGT	5 (11,37)
	AST-γGT	1 (2,27)
	ALT -AST	1 (2,27)
Tres (3) enzimas	ALP- ALT-AST	1 (2,27)
	γGT- ALT -AST	1 (2,27)
Cuatro (4) enzimas	ALP-γGT ALT -AST	2 (4,55)
Total		**44 (100,00)**

ALP: Fosfatasa alcalina, γGT: Gamma-Glutamil transferasa, ALT: Alanina aminotransferasa, AST: Aspartato aminotransferasa

u otros órganos. Este modelo considera algunos aspectos clínicos, como tiempo de inicio de la hepatopatía, su duración, factores de riesgo, uso simultáneo de otras drogas y exclusión de otras causas.

Dentro de este contexto, se analizaron los niveles de gamma-glutamiltransferasa (GGT), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP) en pacientes cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad Oncológica Virgen del Valle, estado Bolívar. El estudio muestra alteraciones en la actividad de las enzimas hepáticas en dichos pacientes. Aun cuando no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la edad con la actividad de las enzimas hepáticas, se observaron patrones de alteración específicos en ciertos grupos.

En cuanto al sexo, predominó el valor normal de las enzimas hepáticas en mujeres, lo cual podría indicar una posible diferencia en la respuesta hepática a la quimioterapia entre sexos. Sin embargo, la ausencia de significancia estadística sugiere que esta diferencia podría deberse a otros factores no considerados en este estudio. La elevación de gamma-glutamiltransferasa (GGT) en mujeres, similar a lo reportado por Escobar (2015), sugiere una posible mayor susceptibilidad de este grupo a la colestasis inducida por quimioterapia.

Tabla V.
Lesión hepática tomando en cuenta el tipo de cáncer en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad Oncológica Virgen del Valle

	Lesión			
Cáncer	**Colestásica**	**Mixta**	**Hepatocelular**	**Total**
Mama	10 (52,64)	3 (15,80)	1 (5,26)	14 (73,70)
Garganta	1 (5,26)	-	-	1 (5,26)
Pulmón	-	1 (5,26)	-	1 (5,26)
Riñón	1 (5,26)	-	-	1 (5,26)
Vagina	1 (5,26)	-	-	1 (5,26)
Cuello uterino	-	1 (5,26)	-	1 (5,26)
Total	**13 (68,42)**	**5 (26,32)**	**1 (5,26)**	**19 (100,00)**

Prueba de Fisher=0,5819 gl=10 (p>0,05) no significativo

Tabla VI.
Patrón del efecto adverso hepático inducido por la quimioterapia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad Oncológica Virgen del Valle

Tipo de lesión	n (%)
Colestásica	13 (68,42)
Mixta	5 (26,32)
Hepatocelular	1 (5,26)
Total	**19 (100,00)**

En relación con la edad, el grupo de 46-59 años presentó los valores más elevados de fosfatasa alcalina (ALP) y los más bajos de GGT. Estos resultados podrían indicar una mayor vulnerabilidad hepática en este grupo etario, posiblemente debido a cambios fisiológicos relacionados con la edad. Sin embargo, la falta de significancia estadística limita la generalización de estos hallazgos.

Nuestros resultados de la elevación de la fosfatasa alcalina (ALP) como hallazgo predominante en pacientes oncológicos bajo quimioterapia suele estar asociada a lesiones colestásicas, un tipo específico de hepatotoxicidad inducida por fármacos, similarmente a lo reportado por Mansfield y col. (2016).

Esto refuerza la importancia de monitorear la función hepática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, especialmente aquellos con cáncer de mama, el tipo de cáncer más frecuente en nuestra muestra.

Este estudio presentó varias limitaciones que condicionaron los resultados obtenidos. En primer lugar, el tamaño de la muestra, conformado por 44 pacientes, restringió la posibilidad de generalizar los hallazgos a una población más amplia. Además, la ausencia de un grupo control dificultó establecer una relación causal directa entre la quimioterapia y las alteraciones hepáticas observadas. Asimismo, no se incorporaron otros factores potencialmente influyentes en la función hepática, como comorbilidades y el uso concomitante de otros medicamentos, lo que limitó la interpretación integral de los datos recopilados.

Se recomienda llevar a cabo estudios con tamaños de muestra más grandes y la inclusión de grupos control para validar los hallazgos obtenidos en esta investigación. Asimismo, resulta imprescindible explorar los mecanismos subyacentes que explican las diferencias observadas en la respuesta hepática a la quimioterapia entre distintos sexos y grupos etarios. Por último, se sugiere establecer protocolos de monitoreo hepático más estrictos en pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento con quimioterapia, con el objetivo de identificar de manera temprana posibles alteraciones y mejorar el manejo clínico de estos casos.

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

Referencias Bibliográficas

Cano PA, Cifuentes PL, Amariles P. 2017. Liver toxicity caused by medicines: Structured review. Rev Colomb Gastroenterol 32(4):337-48.

Danan G, Teschke R. 2016. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. Int J Mol Sci 17:1-33.

Díaz Y, Meza P. 2025. Medicamentos oncológicos en el tratamiento del carcinoma ductal pancreático: efectos adversos e impacto en la calidad de vida. Universidad María Auxiliadora. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12970/2499.

Escobar SN. 2015. Valoración hematológica, renal y hepática en pacientes con cáncer de glándula mamaria en tratamiento con quimioterapia. Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Químicas. Disponible en: https://repositorio.ug.edu.ec/items/10fe1654-cc4a-48a7-81ab-263908823959.

Fernández Daza E, Fernández Juan E, Moreno Mejía I. 2008. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. Medicina & Laboratorio 14(11-12):533-46.

Fontana R. 2014. Idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. Gastroenterology 146(4).

García del Risco F, Camargo JM, España Arrieta H. 2009. Hepatitis colestásica inducida por flutamida: presentación de un caso. Rev Colomb Gastroenterol 24(4):408-12.

Hayashi PH. 2016. Drug-Induced Liver Injury Network causality assessment: criteria and experience in the United States. Int J Mol Sci 17(2).

Hunt C, Papay J, Stanulovic V, Regev A. 2017. Drug rechallenge following drug-induced liver injury. Hepatology 66(2):646-54.

Licata A. 2016. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. Eur J Intern Med 28:9 16.

Mansfield AS, Rudek MA, Vulih D, Smith GL, Harris PJ, Ivy SP; NCI Organ Dysfunction Working Group. 2016. The effect of hepatic impairment on outcomes in phase I clinical trials in cancer subjects. Clin Cancer Res 22(22):5472-5479.

Molina Terrón EM, Diéguez González B, Molina Terrón PM, Gallego García S, Alonso Diego I, Serrano Martínez S. 2020. El hígado post-tratamiento: cambios tras quimioterapia y radiofrecuencia. Nuevo Hosp XVI(2):11-21.

Morales L, Vélez N, Muñoz OG. 2016. Hepatotoxicidad: patrón colestásico inducido por fármacos. Rev Colomb Gastroenterol 31(1):36-47.

Munive MR, Simón J, Oropeza R. 2009. Interferencia entre medicamentos y pruebas de laboratorio en pacientes hospitalizados. Rev Mex Patol Clin Med Lab 56(4):265-70.

Sánchez-Valdivieso E. 2015. Hepatotoxicidad asociada a tratamientos médicos. Rev Mex Urol 75(6):325-31.

Senior J. 2010. Unintended hepatic adverse events associated with cancer chemotherapy. Toxicol Pathol 38:142-7.

Tejada Cifuentes F. 2010. Hepatotoxicidad por fármacos. Rev Clin Med Fam 3(3):177-91.

Urrutia E, Abril A, Alés M, Gómez J, De Rueda Muñoz P, Ocete E. 2019. Lesión hepática inducida por quimioterapia en niños. An Pediatr 91(4).

World Medical Association. 2024. Declaración de Helsinki de la AMM: principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Diseño de sistema mucoadhesivo nanoparticulado para la administración de un antiinflamatorio no esteroideo por vía intranasal

Design of a mucoadhesive nanoparticulate system for intranasal administration of a non-steroidal anti-inflammatory drug

Alejandro S. Antía Urriola[*,1], Carlos A. García Tovar[*,2], Karla K. Calo Omaña[*,3], Isabel Andueza[*,4]

Resumen

Con el objetivo de diseñar un sistema nanoparticulado a base de quitosano para la administración intranasal de ibuprofeno, se elaboraron distintas formulaciones mediante la técnica de desplazamiento de solvente y optimizadas con un diseño de mezclas simplex-centroide, lo cual permitió explorar el efecto relativo del quitosano, Tween 80 y etanol sobre parámetros críticos del sistema. Las nanopartículas obtenidas fueron evaluadas en cuanto a tamaño hidrodinámico promedio y polidispersidad por dispersión dinámica de luz (DLS), obteniéndose valores entre 3,24 ± 1,40 nm y 7,76 nm, con índices de polidispersidad (PDI) que oscilaron de 0,63 a 1,92, evidenciando desde formulaciones relativamente monodispersas hasta sistemas con mayor heterogeneidad. La eficiencia de asociación del ibuprofeno se determinó mediante espectrofotometría UV-Vis. La morfología fue corroborada por microscopía electrónica de barrido (SEM) y de fuerza atómica (AFM), confirmando la presencia de partículas nanométricas con tendencia a aglomerarse tras el secado. Asimismo, se realizaron estudios de reproducibilidad mediante la comparación de lotes independientes y se evaluó la estabilidad física a 4 °C durante 15 días. Los hallazgos demuestran la factibilidad de obtener nanopartículas de quitosano con características adecuadas para una futura aplicación intranasal, destacando la solidez metodológica empleada y sentando bases para futuros desarrollos prometedores que busquen innovar en la administración de antiinflamatorios por la vía intranasal.

Palabras clave: Nanopartículas, Quitosano, Ibuprofeno, Administración intranasal, Diseño de mezclas, Mucoadhesividad

Abstract

This study aimed to develop a chitosan-based nanoparticulate system for the intranasal delivery of ibuprofen. Various formulations were prepared using the solvent-displacement technique and optimized using a simplex-centroid mixture design, enabling assessment of the relative effects of chitosan, Tween 80, and ethanol on the system's critical quality attributes. The resulting nanoparticles were characterized by dynamic light scattering (DLS), revealing mean hydrodynamic diameters ranging from 3.24 ± 1.40 nm to 7.76 nm and polydispersity indices (PDI) between 0.63 and 1.92, indicating systems ranging from relatively monodisperse to more heterogeneous. Ibuprofen association efficiency was determined via UV-Vis spectrophotometry. Particle morphology was confirmed by scanning electron microscopy (SEM) and atomic force microscopy (AFM), revealing nanoscale structures that tend to aggregate upon drying. Reproducibility was evaluated by comparing independent batches, and physical stability was monitored at 4 °C, over 15 days. These findings support the feasibility of producing chitosan nanoparticles with properties suitable for future intranasal application, highlighting the robustness of the methodological approach and laying promising groundwork for innovative anti-inflammatory delivery strategies via the intranasal route.

Keywords: Nanoparticles, Chitosan, Ibuprofen, Intranasal delivery, Mixture design, Mucoadhesiveness

*Laboratorio de Fisicoquímica y Tecnología Farmacéutica I. Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. Correspondencia: antia.urriola@gmail.com

Orcid: [1]0009-0002-3092-5736
[2]0009-0008-6166-0842
[3]0000-0003-2985-9110
[4]0000-0002-1585-862X-

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.9
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 24/10/2025
Aprobación: 03/11/2025
Rev. Fac. Farmacia 88(2): 245-260. 2025

Introducción

La administración de fármacos por vía intranasal ha cobrado creciente interés en la farmacoterapia moderna, gracias a que permite una absorción rápida, una elevada biodisponibilidad y evita el metabolismo de primer paso hepático, reduciendo así los efectos adversos gastrointestinales asociados a la administración oral (Behl y col., 1998; Kapoor y col., 2015). Estas ventajas son especialmente relevantes para fármacos con baja solubilidad acuosa, como el ibuprofeno, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) ampliamente utilizado, clasificado en la Clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), en el que la velocidad de disolución representa la principal limitante para su absorción (Matiz-Melo y col., 2017). Sin embargo, la vía nasal también enfrenta retos importantes, como el aclaramiento mucociliar, que limita el tiempo de residencia del fármaco a pocos minutos, y las barreras epiteliales, que restringen su permeabilidad (Marttin y col., 1998; Grassin-Delyle y col., 2012).

Ante estos desafíos, los sistemas mucoadhesivos nanoparticulados han surgido como una estrategia prometedora. Entre los polímeros utilizados en el diseño de sistemas mucoadhesivos, el quitosano destaca por ser un polisacárido natural derivado de la quitina, con excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad, además de su baja inmunogenicidad (Andueza, 2021). Su estructura con grupos amino libres le confiere una carga positiva en medios ligeramente ácidos, lo que facilita interacciones electrostáticas con las mucinas aniónicas de la superficie mucosal, prolongando el tiempo de residencia del sistema en el sitio de absorción y favoreciendo la penetración paracelular (Roy y col., 2009; Andueza y col., 2018; Bandi y col., 2021).

Estas características permiten al quitosano no solo formar películas o geles mucoadhesivos, sino también estabilizar nanopartículas capaces de encapsular principios activos lipofílicos, protegiéndolos de la degradación y modulando su liberación de manera sostenida (Modena y col., 2019; Abdelghany y col., 2021; Chávez y col., 2002). Estas propiedades consolidan al quitosano como un excipiente versátil para el desarrollo de nanosistemas mucoadhesivos orientados a mejorar la biodisponibilidad y la eficacia terapéutica de fármacos con limitaciones biofarmacéuticas. Entre los métodos de obtención, el desplazamiento de solvente o nanoprecipitación se reconoce por su sencillez, bajo costo y reproducibilidad, y es ampliamente utilizado para preparar sistemas nanoparticulados a partir de polímeros hidrosolubles y surfactantes (Guerrero, 2014; Calo, 2024).

Caracterizar los nanosistemas es esencial para validar su potencial terapéutico. La microscopía electrónica de barrido (SEM) ofrece imágenes de alta resolución para evaluar la morfología, la forma y los aglomerados (Modena y col., 2019). Mientras que la dispersión dinámica de luz (DLS) se utiliza para medir el diámetro promedio y la distribución de tamaños de nanopartículas dispersas en un líquido, parámetros cruciales para la formulación de sistemas de administración de fármacos (Ashizawa, 2019).

Por ello, este estudio tuvo como objetivo desarrollar un sistema nanoparticulado a base de quitosano para la administración intranasal de un antiinflamatorio no esteroideo (AINEs), empleando un diseño

de mezclas tipo simplex-centroide con tres componentes (Gutiérrez y De la Vara, 2012; Montgomery, 2013). Este enfoque permitió identificar las proporciones óptimas para maximizar la eficiencia de asociación y la estabilidad coloidal del sistema, al evaluar variables críticas como el tamaño de partícula, la forma y el comportamiento durante el almacenamiento. Los hallazgos obtenidos podrían aportar una base para el diseño de formas farmacéuticas nasales más efectivas, seguras y adaptadas a terapias prolongadas con AINEs.

Materiales y Métodos

Diseño estadístico experimental

Para optimizar la formulación y analizar el efecto relativo del quitosano, Tween 80 y etanol sobre el tamaño de partícula, el índice de polidispersidad (PDI) y la eficiencia de asociación (EE%), se utilizó un diseño de mezclas simplex-centroide, adecuado para sistemas en los que la suma de las fracciones debe mantenerse constante. Este contempló formulaciones puras, combinaciones binarias y el centroide (mezcla equilibrada). Las preparaciones se caracterizaron mediante la evaluación de EE% y PDI. Los datos se analizaron mediante un modelo de superficie de respuesta (RSM, por sus siglas en inglés) en Minitab® 19, determinándose la proporción óptima que minimiza el tamaño y el PDI.

Preparación de las nanocápsulas

Se prepararon las nanocápsulas mediante la técnica de desplazamiento de solvente (Grenha, 2012), que se basa en la formación de partículas mediante precipitación interfacial. La fase orgánica, compuesta por una solución de ibuprofeno en etanol, se adicionó progresivamente a la fase acuosa (ácido acético 0,02 M, Tween 80 y quitosano puro) bajo agitación magnética vigorosa a 0,1 mL/min. Tras completar la adición, se mantuvo la agitación durante 30 minutos. Posteriormente, las muestras se centrifugaron a 12000 rpm durante 20 min a 4 °C (RC-5, Dupont Instruments) para aislar las nanopartículas. Finalmente, se recolectó el sobrenadante para análisis posterior y los concentrados de nanopartículas (pellets) se resuspendieron en 2 mL de ácido acético 0,02 M.

Caracterización fisicoquímica de las nanocápsulas

Tamaño de partícula

Para evaluar el tamaño de partícula, se utilizó el método de Dispersión Dinámica de Luz (DLS, por sus siglas en inglés), también llamado espectroscopia de correlación fotónica, que mide las variaciones en la forma en que las partículas dispersan la luz, permitiendo conocer en tiempo real el tamaño y la distribución de las partículas debido a su movimiento aleatorio (browniano) dentro de un solvente (Falke y Betzel, 2019).

Las mediciones se realizaron a un ángulo de detección de 90°, con un rango de diámetros de 1 a 1000 nm. Se utilizaron 200 puntos de distribución para obtener el perfil de tamaño. La función de autocorrelación temporal se analizó en un intervalo comprendido entre 0,01 y 0,1 segundos y el tiempo de adquisición por medición fue de 1000 milisegundos. Se tomaron 0,3 mL de cada muestra con una

jeringa y se diluyeron con 5 mL de ácido acético 0,02 M para disminuir la turbidez y obtener resultados óptimos con el equipo.

Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

Para evaluar la morfología de las nanopartículas, se empleó inicialmente la microscopía electrónica de barrido (SEM) para obtener imágenes a distintos aumentos que permitieran analizar la forma y la distribución superficial de las nanocápsulas (Egerton, 2011; Zhu y Miao, 2017).

Se seleccionaron cuatro muestras con base en los resultados obtenidos mediante dispersión dinámica de luz (DLS). De cada muestra se colocaron dos gotas sobre portamuestras cubiertos con cinta de grafito, a los que se les barnizó con grafito líquido en los extremos para mejorar su conductividad. Una vez secas, las muestras fueron recubiertas con una fina capa de oro, lo que optimizó su interacción con el haz de electrones y permitió obtener imágenes de mayor nitidez. Finalmente, cada muestra fue analizada individualmente utilizando el equipo SEM TM-4000. Las condiciones del equipo incluyen 10 kilovoltios; el tipo de señal es de electrones secundarios y el aumento ideal fue de x100.

Microscopía de Fuerza Atómica (AMF)

Adicionalmente a la SEM, se realizó un análisis por microscopía de fuerza atómica (AMF), ya que con esta técnica se pueden analizar superficies de muestras de escala nanométrica e incluso atómica. Las dos muestras seleccionadas para ser caracterizadas por este método fueron depositadas en forma de una gota sobre placas conductoras y se dejaron secar durante un día para permitir la completa evaporación del solvente antes de su análisis.

El análisis se realizó mediante el canal *Tapping Amplitude*, que permite resaltar contrastes en la superficie y en los bordes de las nanopartículas al registrar las variaciones en la amplitud de oscilación de la punta durante el escaneo. Este canal es particularmente útil para observar la morfología, la dispersión y la evidencia de aglomeración (Chen y col., 1998).

Análisis de la eficiencia de asociación

La eficiencia de asociación del ibuprofeno en las nanocápsulas se evaluó mediante espectrofotometría UV-Vis, cuantificando el fármaco no asociado en el sobrenadante obtenido tras la centrifugación de 12 mL de la muestra, que contenía una cantidad inicial conocida de 20 mg de ibuprofeno. Este proceso permitió separar el pellet (nanopartículas cargadas) del sobrenadante.

Para la cuantificación, se preparó una curva de calibración a partir de una solución madre de 2000 ppm, con diluciones de 0 a 600 ppm. Una vez realizada la curva de calibración, se tomaron alícuotas de 2,00 mL de los sobrenadantes de las muestras y se diluyó hasta 4,0 mL con etanol absoluto. Luego, se midió la absorbancia de las muestras diluidas en el espectrofotómetro UV-VIS C-7200S a una longitud de onda de 263,8 nm y se interpoló en la curva de calibración para determinar la concentración de ibuprofeno libre (Gurruchaga y col., 2015).

Con estos datos, se calculó la masa no asociada en el sobrenadante y, por diferencia, la masa de ibuprofeno

encapsulado. Finalmente, se estimó la eficiencia de asociación (EA) usando la ecuación Nº1:

$$EE\% = \frac{mg\ de\ Ibuprofeno\ encapsulado}{mg\ de\ ibuprofeno\ añadido} * 100$$

Este análisis permitió determinar la eficacia con la que el ibuprofeno se incorpora a las nanocápsulas de quitosano, lo que es crucial para comprender su potencial aplicación en aplicaciones biomédicas (Gurruchaga y col., 2015).

Estabilidad de los nanosistemas

Se midieron los tamaños de las partículas en todas las muestras mediante el método de DLS descrito anteriormente. Las mediciones se realizaron dos veces, con un intervalo de 15 días, con el objetivo de evaluar la capacidad de las muestras para conservar sus propiedades respecto al tamaño de las partículas.

Análisis estadístico

Se analizaron las muestras por triplicado y los resultados se expresaron como media ± desviación estándar (DE). El análisis de datos se llevó a cabo utilizando el software Microsoft Excel® y el software Minitab®19. Este enfoque estadístico permitió una evaluación rigurosa y detallada de los datos recopilados, proporcionando una comprensión clara de las tendencias y variaciones observadas en los resultados experimentales.

Resultados y Discusión

Diseño estadístico experimental

Para estudiar el efecto de tres componentes variables en la formulación del nanosistema (quitosano, Tween 80 y etanol) se empleó un diseño de mezcla tipo simplex centroide con tres componentes. Primero, se establecieron los límites inferior y superior en porcentaje de cada uno de los factores: quitosano (0,5–2,0%), Tween 80 (0,2–1,0%) y etanol (8,0–12,0%), trabajando con una proporción conjunta máxima de 15%, siendo el restante el ácido acético 0,02 M, que se mantuvo constante en todas las formulaciones.

Para aplicar el diseño de mezclas, las proporciones se transformaron a una escala relativa de 0 a 1, lo que permitió generar los siete puntos clásicos del diseño simplex-centroide: tres vértices que representan las formulaciones puras con cada componente en su nivel máximo y los demás en el mínimo; tres puntos medios correspondientes a las combinaciones binarias equitativas; y el centroide, que corresponde a una mezcla en la que los tres componentes están presentes en proporciones iguales. Posteriormente, cada combinación se ajustó a los valores reales de porcentaje mediante la fórmula de interpolación lineal entre los límites inferior y superior de cada componente. La Tabla I muestra los resultados de las siete combinaciones experimentales, presentados en términos de porcentajes absolutos de cada componente.

Tabla I.
Combinaciones del diseño

Punto	Quitosano (%)	Tween (%)	Etanol (%)	Suma (%)
Vértice Q	2,00	0,20	8,00	10,20
Vértice T	0,50	1,00	8,00	9,50
Vértice E	0,50	0,20	12,00	12,70
Medio Q-T	1,25	0,60	8,00	9,85
Medio Q-E	1,25	0,20	10,00	11,45
Medio T-E	0,50	0,60	10,00	11,10
Centroide	1,00	0,47	9,33	10,80

Aunque la suma de los tres factores no alcanzó el 15 % total, todas las formulaciones se ajustaron a un volumen final constante de 12 mL, completando el volumen restante con ácido acético 0,02 M. Este procedimiento garantizó la comparabilidad entre muestras al mantener constante el volumen total de cada preparación.

Caracterización fisicoquímica de las nanocápsulas

Tamaño de Partícula (DLS)

Los resultados de tamaño se muestran en función del tamaño hidrodinámico promedio (Z average) y del índice de polidispersidad (PDI) se muestra en la Tabla II.

Tabla II.
Tamaño Z Average (nm) y PDI de las Mezclas

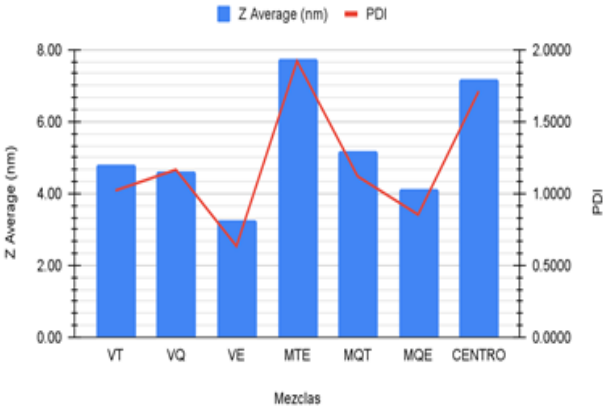
MEZCLA	Z Average (nm)	DE Z Average	PDI	DE PDI
VT	4,79	-	1,0206	-
VQ	4,61	2,1500	1,1655	0,6936
VE	3,24	1,4001	0,6339	0,3595
MTE	7,76	-	1,9208	-
MQT	5,20	0,7404	1,1199	0,2042
MQE	4,14	-	0,8529	-
CENTROIDE	7,17	0,7021	1,7109	0,1928

Los sistemas formulados presentaron un Z average entre 3,24 ± 1,40 nm y 7,76 nm, lo que confirmó la formación de nanopartículas dentro del rango esperado. Estos resultados se atribuyen al uso de la técnica de desplazamiento de solvente empleada y a la optimización de las proporciones de quitosano, Tween y etanol mediante el diseño de mezclas, lo que favoreció la formación de nanosistemas coloidales, incluso al utilizar bajas concentraciones del polímero y del tensoactivo. Esto podría mejorar la penetración en la mucosa nasal y acelerar el inicio de la acción del IAF.

En cuanto a la polidispersidad, los sistemas mostraron PDI variables, con valores comprendidos entre 0,63 y 1,92, evidenciando formulaciones desde moderadamente monodispersas hasta altamente polidispersas. Específicamente, la formulación VE presentó el menor PDI (0,63), mientras que MTE alcanzó el más elevado (1,92), lo que indica una distribución de tamaños considerablemente más ancha en este último caso.

La Gráfica 1 muestra el comportamiento del tamaño hidrodinámico promedio (Z Average) y del índice de polidispersidad (PDI) para las diferentes formulaciones evaluadas. Se observa que la mezcla MTE presentó el mayor tamaño de partícula (7,76 nm) acompañado del PDI más alto (1,92), indicando una distribución amplia de tamaños. En contraste, la formulación

Gráfica 1: Tamaño Z Average (nm) y PDI de la Mezclas



VE exhibió el menor tamaño (3,24 nm) y el PDI más bajo (0,63), sugiriendo un sistema más homogéneo. Estos resultados destacan el efecto combinado de las proporciones de quitosano, Tween y etanol sobre la estructura coloidal de las mezclas, evidenciando la

importancia del diseño experimental para optimizar simultáneamente el tamaño y la uniformidad de las nanopartículas.

Microscopia

Se seleccionaron cuatro de las muestras con los mejores resultados obtenidos con las técnicas de DLS y de eficiencia de asociación, y se obtuvieron imágenes que revelan una tendencia general a la formación de partículas esféricas de diversos tamaños, incluidas estructuras en la escala nanométrica. Estos resultados coinciden con los obtenidos mediante dispersión dinámica de luz (DLS), lo que respalda la eficacia del método empleado para la formación de nanocápsulas.

En la Figura 1 se observan nanocápsulas con morfología predominantemente esférica y distribución de tamaños variable. En la imagen (A) se observan partículas de tamaño nanométrico de forma esférica, distribuidas de forma heterogénea. En (B) se destacan partículas de 267 y 222 nm, mientras que en las imágenes (C) y (D) se observan partículas de mayor tamaño, posiblemente aglomerados. No obstante, se evidencia la forma esférica, especialmente en la imagen (D).

Microscopía de fuerza atómica

Para complementar las observaciones obtenidas mediante SEM y profundizar en la caracterización topográfica de las muestras, se empleó la microscopía de fuerza atómica (AFM). Esta técnica permitió visualizar directamente la morfología superficial y el estado de dispersión de las nanopartículas a escala nanométrica, así como estimar sus dimensiones laterales y su distribución sobre el sustrato. Las imágenes obtenidas

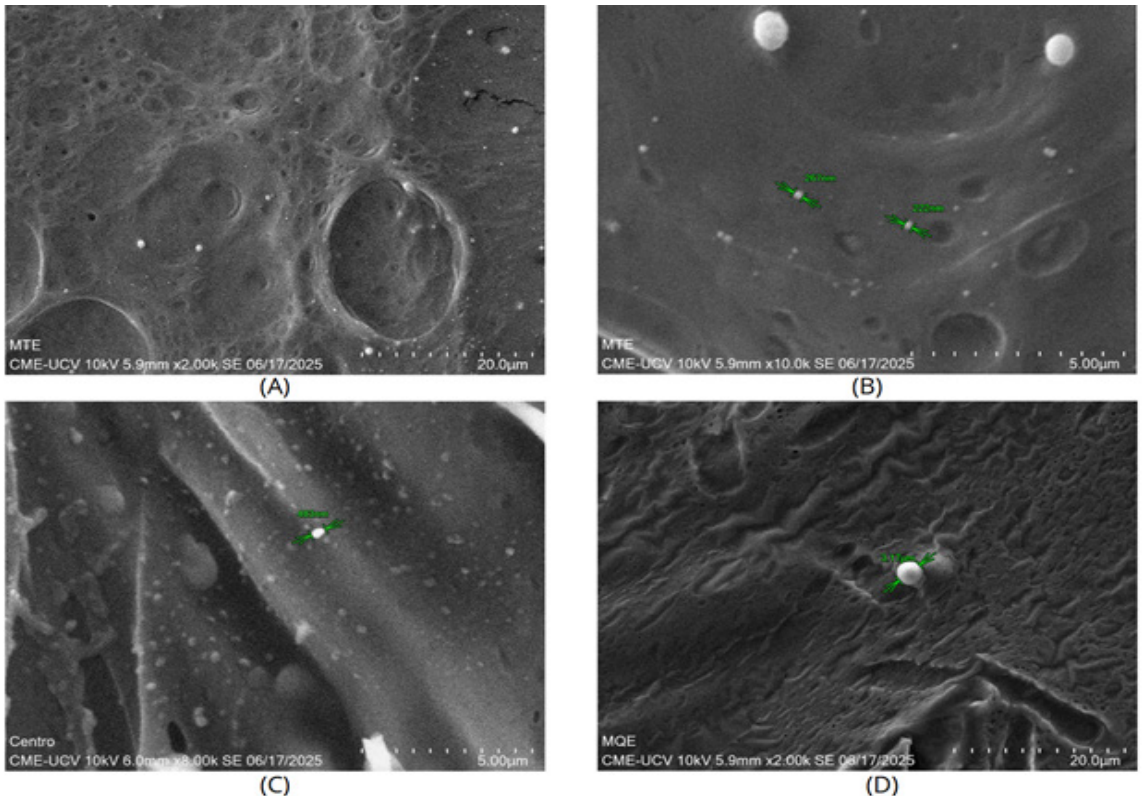


Figura 1. Imágenes de SEM de las muestras con nanocápsulas: (A) y (B) muestra MTE, (C) muestra centroide y (D) muestra MQE

aportan evidencia adicional sobre el tamaño y la forma de las partículas, permitiendo corroborar la presencia de estructuras esféricas y evaluar posibles fenómenos de aglomeración (Figura 2).

o aglomeración con el tiempo. Sin embargo, las formulaciones con proporciones equilibradas de quitosano y etanol (como MQE, VQ y VE) presentaron cambios menos marcados y mayor estabilidad,

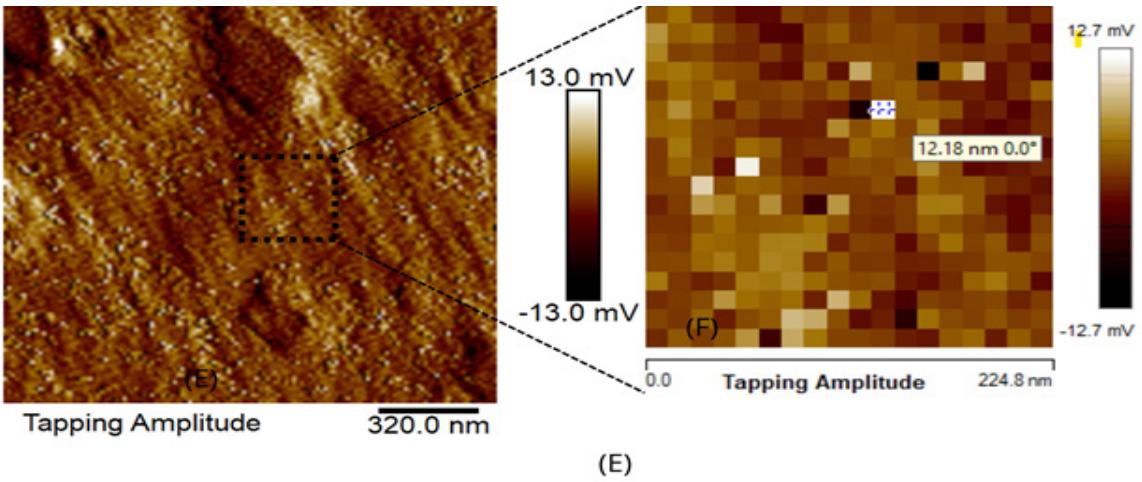


Figura 2. Imágenes de AFM Tapping Amplitude de la muestra con nanocápsulas MQE

En la imagen (E) de la Figura 2 se observa la muestra MQE, en la que las nanocápsulas presentan un tamaño muy pequeño y una disposición dispersa sobre la superficie del plano. Se aprecia baja agregación y buena definición individual de las partículas. En un área ampliada de la imagen se midió un diámetro aproximado de 12,18 nm en una de las nanocápsulas. En las imágenes F y G de la Figura 3, correspondientes a las mezclas MQE y MTE, respectivamente, se observan nanocápsulas con morfología predominantemente esférica y evidencia de aglomeración entre partículas.

Análisis de la eficiencia de asociación

Al realizar el barrido del patrón en el espectrofotómetro, se determinó que la longitud de onda de máxima absorción del ibuprofeno fue de 263,8 nm, lo cual coincide con lo especificado en las monografías oficiales.

A partir de la curva de calibración y de la medición de la absorbancia de las muestras, se obtuvieron los resultados presentados en la Tabla III.

Tabla III.
Concentración (ppm) de las mezclas en la última dilución

Test Record List.

No.	Name	Abs(263.8)	Conc(ppm)
1	VT	0,404	240,57
2	VE	−0,119	−65,526
3	VQ	0,990	583,54
4	CENTRUM	0,889	524,42
5	WQE	0,516	306,12
6	MQT	0,694	410,30
7	MTE	0,251	151,02
8	VQ1	0,976	575,34

En la Tabla IV se presentan las concentraciones de ibuprofeno no encapsulado de cada muestra analizada. La menor concentración de ibuprofeno no encapsulado (151,02 ppm) se obtuvo de la muestra MTE, mientras que la de mayor concentración fue la VQ (583,54 ppm).

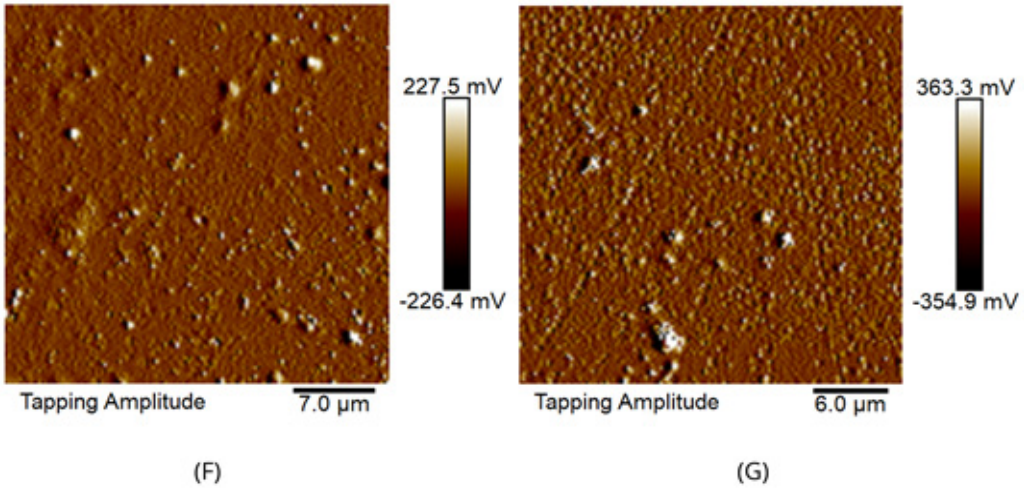


Figura 3. Imágenes de AFM Tapping Amplitude de las muestras con nanocápsulas: (F) MQE y (G) MTE

Tabla IV.
Cálculo de la eficiencia de asociación mediante la fórmula

Muestra	Absorbancia (263,8 nm)	Conentración en alícuota (ppm)	Ibuprofeno no encapsulado (mg)	Ibuprofeno inicial (mg)	Ibuprofeno encapsulado (mg)	Eficiencia de asociación (%)
VT	0,404	240,57	5,7737	20	14,2263	71,13
VE	-0,0119	-65,526	-	20	-	-
VQ	0,99	583,54	14,005	20	5,995	29,98
CENTROIDE	0,889	524,42	12,5861	20	7,4139	37,07
MQE	0,516	306,12	7,3469	20	12,6531	63,27
MQT	0,694	410,3	9,8472	20	10,1528	50,76
MTE	0,251	151,34	3,6322	20	16,3678	81,84

La eficiencia de asociación del ibuprofeno, calculada en la Tabla IV, varió notablemente entre las mezclas, con eficiencias entre 29,98% y 81,84%. La mezcla MTE alcanzó mayor la mayor eficiencia, mostrando además buena caracterización mediante las técnicas de DLS y SEM, lo que sugiere que su proporción de Tween y etanol incrementa la encapsulación del fármaco. Por el contrario, la mezcla VQ, con alto contenido de quitosano, poca fase orgánica y tensoactivo, presentó la eficiencia más baja, lo que indica que la cantidad de componentes utilizados para dicha mezcla no es la más eficiente.

Estabilidad de los nanosistemas

La evaluación de la estabilidad fisicoquímica de las formulaciones se realizó mediante el seguimiento del tamaño hidrodinámico promedio (Z Average) y de su dispersión en el tiempo. Para ello, se analizó el mismo lote de cada mezcla en dos momentos distintos: al inicio (día 0) y tras 15 días de almacenamiento en refrigeración. (aproximadamente 4–8 °C) (Tabla V).

La Tabla V muestra un leve aumento en el tamaño de partículas tras el almacenamiento, sugiriendo cierta tendencia a la agregación

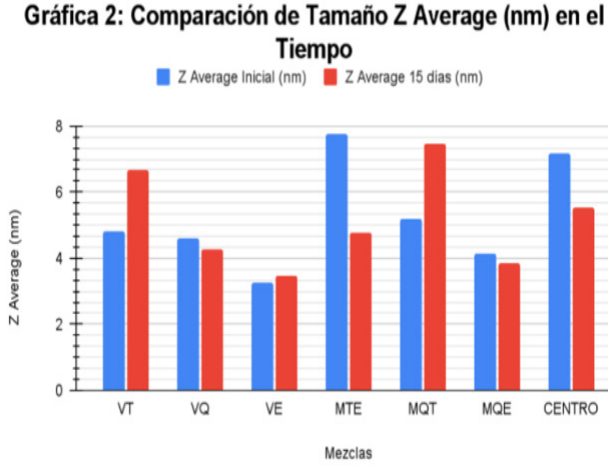
Tabla V.
Comparación de Tamaños Z Average (nm) en el tiempo

MEZCLA	Z Average Inicial (nm)	DE Z Average Inicial	Z Average 15 días (nm)	DE Z Average 15 días
VT	4,79	-	6,68	2,2172
VQ	4,61	2,1500	4,27	2,2034
VE	3,24	1,4001	3,48	0,8607
MTE	7,76	-	4,78	1,6524
MQT	5,20	0,7404	7,46	3,7476
MQE	4,14	-	3,86	1,1585
CENTRO	7,17	0,7021	5,53	1,2212

DE: Desviación estándar

posiblemente por el efecto estabilizante combinado de estos componentes.

La Gráfica 2 ilustra el comportamiento del tamaño hidrodinámico de las nanopartículas durante el periodo de almacenamiento. La evolución del Z Average de las distintas formulaciones evaluadas durante 15 días. Este gráfico permite comparar directamente la variación en el tamaño de partícula entre las diferentes mezclas, destacando aquellas que mostraron mayor estabilidad coloidal y aquellas con tendencia a incrementos más pronunciados, lo que refuerza lo indicado en la Tabla V.



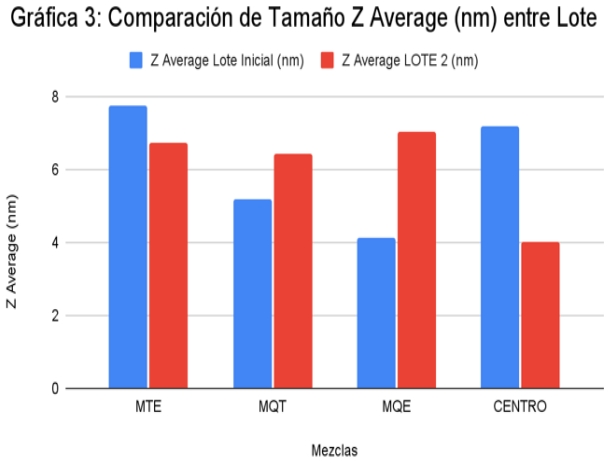
Reproducibilidad

La reproducibilidad del proceso se evaluó comparando el tamaño hidrodinámico promedio (Z Average) obtenido entre lotes independientes de la misma formulación, cuyos resultados se resumen en la Tabla VI. Para facilitar la visualización de estas variaciones, la Gráfica 3 compara los tamaños promedio de los dos lotes analizados para cada mezcla.

Tabla VI.
Comparación de Tamaño Z Average (nm) entre lotes

MEZCLA	Z Average Inicial (nm)	DE Z Average Inicial	Z Average LOTE 2 (nm)	DE Z Average Final
MTE	7,76	-	6,73	0,6242
MQT	5,20	0,7404	6,41	1,9147
MQE	4,14	-	7,03	0,5549
CENTRO	7,17	0,7021	4,00	2,1058

DE: Desviación estándar



Los resultados en la Tabla VI y la Gráfica 3 muestran un comportamiento variable en cuanto a la consistencia del tamaño entre lotes. Las mezclas MTE y MQE evidenciaron una buena reproducibilidad, con variaciones menores en el Z-average (MTE: 7,76 a 6,73 nm; MQE: 4,14 a

7,03 nm), y desviaciones estándar bajas en el segundo lote, lo que sugiere un proceso de fabricación controlado y una dispersión de tamaño relativamente homogénea. En cambio, la mezcla MQT mostró un aumento de 5,20 ± 0,74 nm a 6,41 ± 1,91 nm, lo que refleja una mayor variabilidad en la replicación del tamaño, posiblemente debido a sensibilidades en la composición o en la técnica de emulsificación. El caso más notable fue la mezcla CENTRO, que presentó una disminución significativa del tamaño promedio entre lotes (de 7,17 ± 0,70 nm a 4,00 ± 2,10 nm), acompañada de una alta dispersión, lo que sugiere una mayor susceptibilidad del sistema a pequeños cambios en las proporciones o en las condiciones de proceso.

Análisis Estadístico

Optimización

Para estudiar el efecto simultáneo del porcentaje de quitosano, Tween y etanol sobre el tamaño de partícula, se empleó un diseño de mezclas simplex centroide modificado que incluyó vértices puros y puntos intermedios. Este abordaje permitió modelar la respuesta mediante una regresión polinómica, obteniéndose una ecuación predictiva con un coeficiente de determinación (R^2) del 100%, lo que indica un ajuste perfecto a los datos experimentales dentro del dominio explorado. El modelo reveló que el etanol tuvo el mayor efecto positivo sobre el tamaño de partícula, seguido por el Tween, mientras que el quitosano contribuyó a reducir el tamaño promedio. No obstante, se observó un compromiso evidente entre tamaño y encapsulación, ya que las formulaciones con mayor fracción de etanol tendieron a presentar los menores tamaños, pero también las menores eficiencias de asociación.

Este análisis permitió identificar regiones óptimas del espacio de formulación, orientando hacia combinaciones balanceadas de los tres componentes para alcanzar nanopartículas con tamaño reducido y dispersión controlada, sin comprometer significativamente la incorporación del fármaco.

A partir del diseño de mezclas implementado, se obtuvieron modelos matemáticos para describir el efecto simultáneo de las proporciones, expresadas en %, de quitosano, Tween y etanol sobre dos variables críticas de calidad: el tamaño promedio de partícula (Z Average) y el índice de polidispersidad (PDI). Las ecuaciones ajustadas en unidades no codificadas fueron:

Ecuación 2 Modelo Matemático sobre Z Average

Z Average (nm) = -1017 + 202,4 Quitosano (%) + 370,3 Tween (%) + 68,01 Etanol (%) - 3,582 Quitosano (%)*Quitosano (%) - 6,531 Tween (%)*Tween (%) + 0,2075 Etanol (%)*Etanol (%)

Ecuación 3 Modelo Matemático sobre PDI

PDI = -305,6 + 60,82 Quitosano (%) + 111,2 Tween (%) + 20,29 Etanol (%) - 1,038 Quitosano (%)*Quitosano (%) - 1,526 Tween (%)*Tween (%) + 0,07274 Etanol (%)*Etanol (%)

Superficie de respuesta

A partir de las ecuaciones obtenidas para el tamaño promedio de partícula (Z Average) y el índice de polidispersidad (PDI), se generaron inicialmente las superficies de respuesta tridimensionales correspondientes (Figura 4 para Z Average y Figura 5 para PDI). Estas representaciones permiten visualizar de manera integral cómo varía cada propiedad en función de las proporciones relativas de quitosano, Tween

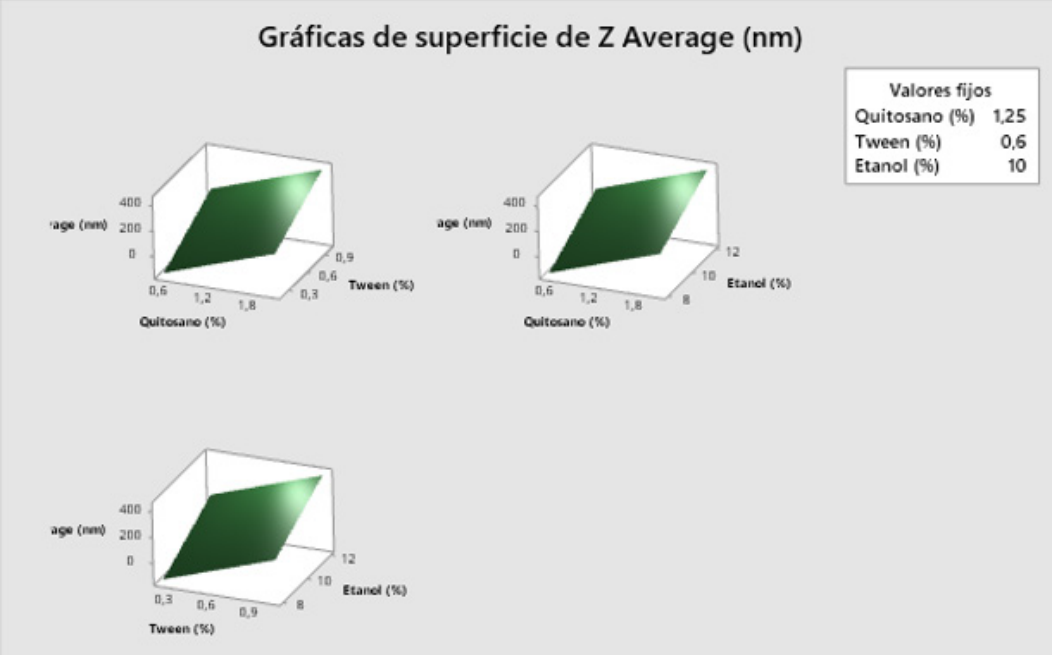


Figura 4. Gráficos de superficie de respuesta de tamaño de partícula (nm) dejando fijo uno de los 3 componentes

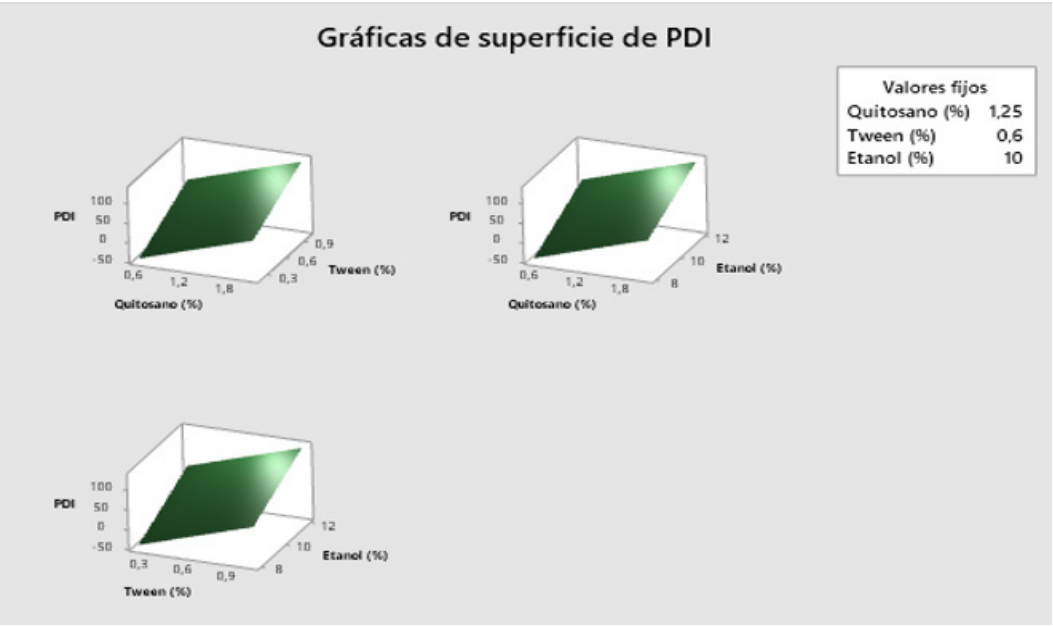


Figura 5. Gráficos de superficie de respuesta de PDI dejando fijo uno de los 3 componentes

y etanol, lo que facilita la identificación de regiones críticas en las que se maximizan o minimizan los valores de las respuestas.

Estas representaciones gráficas, presentadas en las Figuras 4 y 5, sirvieron de base para la optimización posterior, en la que se definieron objetivos simultáneos sobre el tamaño y el PDI para identificar la combinación de componentes que cumpliera las especificaciones críticas del producto.

Posteriormente, se construyeron los gráficos de contorno bidimensionales (Figura 6 para Z Average y Figura 7

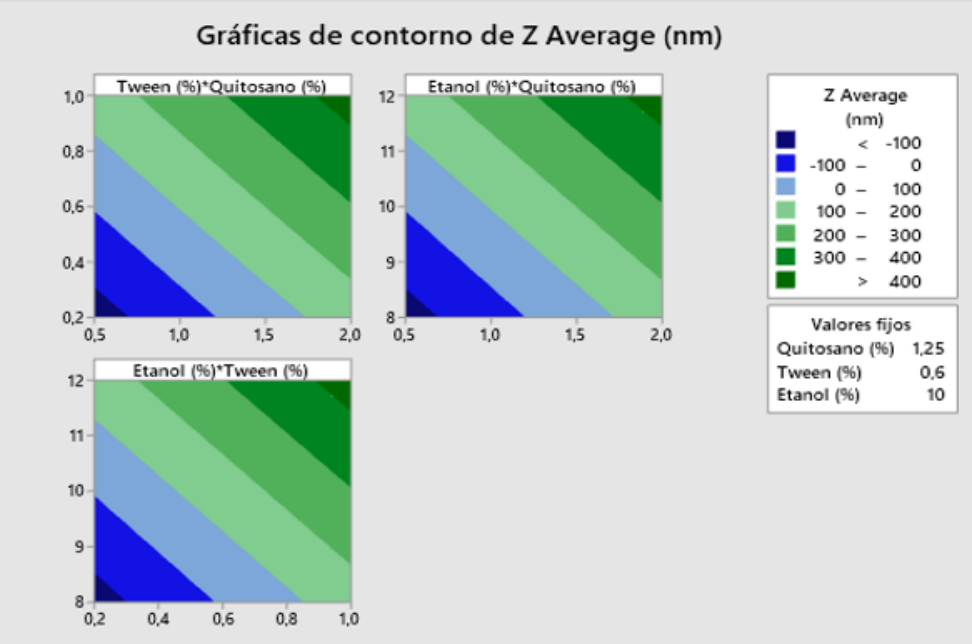


Figura 6. Gráficas de contornos de Z Average

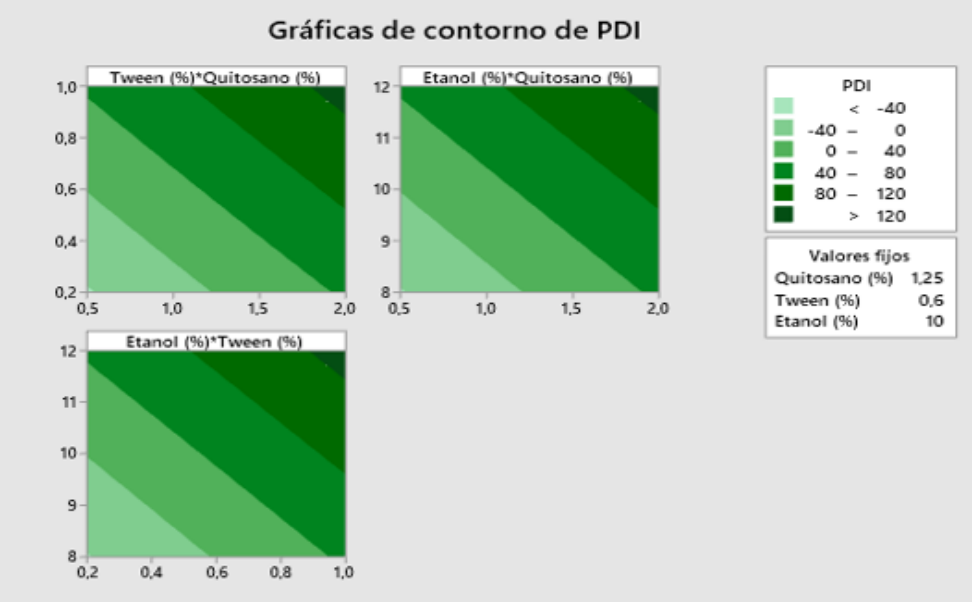


Figura 7. Gráficas de contornos PDI

para PDI), que constituyen proyecciones en un plano que unen puntos de igual valor de respuesta, denominados líneas isorespuesta. Este tipo de gráficos resulta especialmente útil para delimitar zonas del espacio experimental en las que las formulaciones cumplen simultáneamente con criterios deseables, lo que permite una interpretación directa de las combinaciones óptimas de factores que favorecen la obtención de nanopartículas con tamaños controlados y una polidispersidad mínima.

El análisis de los gráficos de contorno mostró que el tamaño promedio de partícula tiende a reducirse en formulaciones con mayores proporciones de quitosano y menores contenidos de etanol y de Tween,

mientras que el PDI alcanza sus valores mínimos en regiones intermedias del espacio experimental, lo que sugiere la existencia de un compromiso óptimo entre la homogeneidad y la dimensión de las nanopartículas.

En conjunto, la combinación de las gráficas de superficie y de contorno proporcionó una comprensión detallada del efecto sinérgico de quitosano, Tween y etanol sobre las propiedades críticas de las nanopartículas, orientando la selección de formulaciones hacia un perfil coloidal más uniforme y con dimensiones adecuadas para la aplicación prevista.

Parámetros

Respuesta	Meta	Inferior	Objetivo	Superior	Ponderación	Importancia
PDI	Mínimo		0,6339	1,9208	1	1
Z Average (nm)	Objetivo	3,24	20,0000	22,0000	1	1

Solución

Solución	Quitosano (%)	Tween (%)	Etanol (%)	PDI Ajuste	Z Average (nm) Ajuste	Deseabilidad compuesta
1	2	0,2	8	1,0206	4,79	0,254347

Predicción de respuesta múltiple

Variable	Valor de configuración
Quitosano (%)	2
Tween (%)	0,2
Etanol (%)	8

Respuesta	Ajuste	EE de ajuste	IC de 95%	IP de 95%
PDI	1,021	*	(*; *)	(*; *)
Z Average (nm)	4,790	*	(*; *)	(*; *)

Figura 8. Primer escenario de Optimización

Ecuaciones que optimizan el proceso

Como parte del análisis de superficie de respuesta, se implementaron dos estrategias de optimización con el objetivo de identificar las proporciones óptimas de quitosano, Tween y etanol que mejoraran el desempeño coloidal del sistema.

En un primer escenario (Figura 8), se estableció como criterio minimizar el índice de polidispersidad (PDI) y mantener simultáneamente el tamaño promedio de partícula (Z Average) en un rango objetivo cercano a 20 nm, dado que este tamaño resulta crítico para asegurar la penetración adecuada y el perfil de liberación esperado en aplicaciones farmacéuticas. El modelo sugirió una formulación con 2% de quitosano, 0,2 % de Tween y 8% de etanol, prediciendo un PDI de 1,02 y un tamaño promedio de 4,79 nm, con una función de deseabilidad compuesta de 0,25. Este valor relativamente bajo de deseabilidad refleja el compromiso entre los factores, al no poder alcanzarse simultáneamente un PDI mínimo y el tamaño objetivo impuesto.

Posteriormente, se planteó un segundo escenario (Figura 9) en el que se priorizó exclusivamente la minimización del PDI, sin imponer restricciones específicas sobre el tamaño de partícula, dado que todas las formulaciones iniciales ya se encontraban en el rango nanométrico deseado. Bajo este enfoque, se obtuvo una configuración con aproximadamente 1% de Quitosano, 0,47% de Tween y 9,2% de Etanol, que permitió predecir un PDI mínimo de 0,10, con una deseabilidad compuesta de 1, lo que evidencia la alta capacidad del sistema para lograr una distribución de tamaño mucho más homogénea cuando se flexibiliza el control estricto sobre el tamaño promedio.

En conjunto, estos resultados evidencian la utilidad del diseño de mezclas y de la metodología de superficie de respuesta para comprender la influencia sinérgica de los componentes de la formulación sobre parámetros críticos como el tamaño promedio de partícula y el índice de polidispersidad. La comparación entre los escenarios de optimización demostró que, si bien es posible alcanzar una distribución

Solución

Solución	Quitosano (%)	Tween (%)	Etanol (%)	PDI Ajuste	Deseabilidad compuesta
1	1,01439	0,465051	9,24158	0,100000	1

Predicción de respuesta múltiple

Variable	Valor de configuración
Quitosano (%)	1,01439
Tween (%)	0,465051
Etanol (%)	9,24158

Respuesta	Ajuste	EE de ajuste	IC de 95%	IP de 95%
PDI	0,1000	*	(*; *)	(*; *)

Figura 9. Segundo escenario de Optimización

sumamente homogénea del tamaño (PDI mínimo) al flexibilizar el control del diámetro, fijar un objetivo estricto en el tamaño promedio conlleva un compromiso con la polidispersidad. Esta dualidad destaca la importancia de definir con claridad los atributos críticos de calidad (CQAs) según la aplicación específica del sistema, orientando la estrategia de optimización al cumplimiento prioritario del parámetro que tenga mayor impacto en la eficacia y la seguridad del producto final.

Conclusión

Se prepararon nanopartículas relativamente estables mediante una técnica reproducible, identificándose proporciones óptimas de quitosano, Tween 80 y etanol mediante un diseño de mezclas que evidenció el impacto significativo de estos componentes en el tamaño de partícula, el PDI y la eficiencia de asociación. Varias formulaciones mostraron una adecuada incorporación del ibuprofeno, lo que sugiere un potencial incremento de su biodisponibilidad al favorecer la adhesión a la mucosa nasal y la liberación controlada. Además, algunas mezclas conservaron sus propiedades fisicoquímicas durante el almacenamiento a corto plazo. El uso de modelos de superficie de respuesta permitió establecer relaciones cuantitativas entre la composición y las características del sistema, consolidando esta herramienta como base para el diseño racional de futuras formulaciones. Nuestros hallazgos respaldan el uso de estos nanosistemas como alternativa viable para la administración intranasal de AINEs.

Recomendaciones

Se recomienda continuar la investigación orientada a optimizar la estabilidad a largo plazo de las formulaciones, asegurando características que garanticen una administración segura y eficaz. Para avanzar hacia su potencial aplicación clínica, será indispensable realizar estudios preclínicos y clínicos que respalden su uso. Asimismo, se sugiere ampliar la caracterización, incluyendo la medición del potencial zeta, evaluar distintas concentraciones de ibuprofeno y desarrollar ensayos de liberación *in vitro* en medios simulados para predecir su perfil cinético y bioadhesivo. Finalmente, se propone liofilizar las formulaciones con crioprotectores para facilitar su almacenamiento y reconstitución.

Referencias Bibliográficas

Abdelghany A, El-Desouky MA, Shemis M. 2021. Síntesis y caracterización de nanocápsulas poliméricas cargadas con amoxicilina como sistema de administración de fármacos dirigidos a Helicobacter pylori. Arab J Gastroenterol 22(4):278-84.

Andueza I, Calo K, Vieira M. 2018. Preparación y evaluación *in vitro* de las propiedades mucoadhesivas de dispersiones acuosas de Escleroglucano/Dextrano y de Escleroglucano/Quitosano. Rev Fac Farm (UCV) 2018;58(1):21-29.

Andueza I. 2021. Nanotecnología: innovación farmacéutica en sistemas de liberación oftálmicos. Rev Fac Farmacia 83(1 y 2): 49–56.

Ashizawa K. 2019. Nanosize particle analysis by dynamic light scattering (DLS). Yakugaku Zasshi, J Pharm Soc Japan 139(2):237-248.

Bandi SP, Bhatnagar S, Venuganti VVK. 2021. Advanced materials for drug delivery across mucosal barriers. Acta Biomaterialia 119:13–29.

Behl CR, Pimplaskar HK, Sileno AP, deMeireles J, Romeo VD. 1998. Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews 29(1):89-116.

Calo K. 2024. Nanotransportadores a base de quitosano para la liberación de fármacos [trabajo de ascenso]. Caracas: Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia.

Chávez F, Olvera BI, Ganem A, Quintanar D. 2002. Liberación de sustancias lipofílicas a partir de nanocápsulas poliméricas. Rev Sociedad Química de México 46(4):349-56.

Chen X, Davies MC, Roberts CJ, Tendler SJB, Williams PM, Davies J, Dawkes AC, Edwards JC. 1998. Interpretation of tapping mode atomic force microscopy data using amplitude-phase-distance measurements. Ultramicroscopy 75(3):171-181.

Egerton RF. 2011. Electron Energy-Loss Spectroscopy in the Electron Microscope. Springer. https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4419-9583-4

Falke S, Betzel C. 2019. Dynamic Light Scattering (DLS): Principles, Perspectives, Applications to Biological Samples. Radiation in Bioanalysis: Spectroscopic Techniques and Theoretical Methods 8:173-193.

Grenha A. 2012. Nuevos transportadores de fármacos: nanocápsulas de poliasparagina y caseína. Tesis doctoral, Universidade de Santiago de Compostela, España.

Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, Le Guen M, Fischler M, Devillier P. 2012. Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids. Pharmacol Therb 134(3):366-79. Guerrero DDQ. 2014. Formación de nanopartículas mediante la técnica de desplazamiento de disolvente, utilizando dióxido de silicio como estabilizante [tesis]. Ciudad de México: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

Gurruchaga H, Saenz del Burgo L, Ciriza J, Orive G, Hernández RM, Pedraz JL. 2015.Advances in cell encapsulation technology and its application in drug delivery. Expert Opinion on Drug Delivery 12(8), 1251-1267.

Gutiérrez H, de la Vara R. 2012. Análisis y diseño de experimentos. SERBIULA (sistema Librum 2.0). México: McGraw-Hill.

Kapoor D, Patel M, Vyas RB, Lad C, Lal B. 2015. Site-specific drug delivery through nasal routes using bioadhesive polymers. J Drug Delivery and Therapeutics 5(1):1-9.

Marttin E, Schipper NGM, Verhoef JC, Merkus FWHM. 1998. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews 29(1):13-38.

Matiz-Melo G, Rodríguez-Cavallo E, Osorio M. 2017. Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y de multifuente de tabletas de ibuprofeno en el mercado colombiano. Rev Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas 46(1): 61-83.

Modena MM, Rühle B, Burg TP, Wuttke S. 2019. Nanoparticle characterization: What to measure? Advanced Materials 31(32):e1901556.

Montgomery DC. 2013. Design and analysis of experiments, EMEA edition. 10ª ed. Nashville, TN: John Wiley & Sons.

Roy S, Pal K, Anis A, Pramanik K, Prabhakar B. 2009. Polymers in Mucoadhesive Drug-Delivery Systems: A Brief Note. Designed Monomers and Polymers 12(6):483-495.

Zhu Y, Miao H. 2017. Advances in transmission electron microscopy for the characterization of nanomaterials. J Nanoscience 12(4):345-56.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Factores Determinantes de la No Adherencia al Tratamiento Farmacológico en Pacientes con Hipertensión Arterial o Diabetes Mellitus

Determining Factors of Non-Adherence to Pharmacological Treatment in Patients with Arterial Hypertension or Diabetes Mellitus

Gerardo J. Parra Jaimes[1*], Lesbia Muro[2**]

Resumen

Este estudio observacional de corte transversal tuvo como objetivo investigar la prevalencia y los factores socioeconómicos, psicológicos y clínicos que inciden en la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus en Caracas, Venezuela. Se llevó a cabo con una muestra de 411 participantes, seleccionados mediante muestreo aleatorio estratificado. La adherencia se evaluó utilizando la Prueba de Morisky-Green-Levine y el Cuestionario SMAQ. Los datos se recogieron a través de un cuestionario estructurado, aplicado de forma presencial y virtual. Los hallazgos principales revelaron que el 89,54% de los participantes fueron clasificados como no adherentes según la Prueba de Morisky-Green-Levine, y el 63,50% según el SMAQ. Entre los aspectos nuevos e importantes del estudio, se identificó que la menor adherencia se asociaba significativamente con una edad inferior a 50 años, la polimedicación y una baja percepción de la gravedad de la enfermedad. Resulta crucial que, a pesar de que una gran mayoría (66,65%) percibía su enfermedad como grave, esta conciencia no siempre se traducía en una adherencia óptima al tratamiento. Además, se observó que la omisión de dosis era frecuente, especialmente durante los fines de semana (30% de los participantes olvidaron tomar la medicación durante el fin de semana según SMAQ).

Palabras clave: Adherencia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, factores socioeconómicos, Morisky-Green-Levine, SMAQ

Abstract

This cross-sectional observational study aimed to investigate the prevalence and the socioeconomic, psychological, and clinical factors influencing adherence to pharmacological treatment among patients diagnosed with hypertension or diabetes mellitus in Caracas, Venezuela. The study was conducted with a sample of 411 participants selected through stratified random sampling. Adherence was assessed using the Morisky-Green-Levine Test and the SMAQ Questionnaire. Data was collected through a structured survey administered both in person and virtually. The main findings revealed that 89.54% of participants were classified as non-adherent according to the Morisky-Green-Levine Test, and 63.50% according to the SMAQ. Among the novel and relevant contributions of this study, lower adherence was significantly associated with being under 50 years of age, undergoing polypharmacy, and having a low perception of disease severity. Notably, although a large majority (66.65%) perceived their condition as severe, this awareness did not always translate into optimal treatment adherence. Additionally, missed doses were frequently reported, especially during weekends—30% of participants acknowledged forgetting to take their medication during the weekend, according to SMAQ data.

Keywords: Patient Compliance, Hypertension, Diabetes Mellitus, Socioeconomic Factors, Morisky-Green-Levine Test, SMAQ

*Mención Sanitario-Asistencial, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. **Coordinadora de la Mención Sanitario-Asistencial, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela. Correspondencia: parragerardo1493@gmail.com

Orcid: [1]0009-0004-7615-4791
[2]0009-0005-5128-4079

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.10
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 12/08/2025
Aprobación: 01/11/2025
Rev. Fac. Farmacia 88(2): 261-275. 2025

Introducción

Entre 1990 y 2019, la cantidad de personas con hipertensión arterial, definida como una presión arterial igual o superior a 140/90 mmHg o que usan tratamiento antihipertensivo, se duplicó a nivel mundial, pasando de 650 millones a 1.300 millones. La falta de un diagnóstico adecuado es un problema persistente, con casi la mitad de las personas afectadas sin saber que padecen esta condición, lo que aumenta significativamente el riesgo de enfermedades cardíacas, cerebrales y renales. En marzo de 2023, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó estadísticas actualizadas que evidencian la magnitud del problema, donde se estima que hay 1.280 millones de adultos entre 30 y 79 años con hipertensión, el 46% de los afectados desconoce su diagnóstico, apenas el 42% ha sido diagnosticado y se encuentra bajo tratamiento médico, solo el 21% tiene la afección controlada. Además, la OMS está trabajando para reducir la prevalencia mundial de la hipertensión en un 25% para 2030 en comparación con los niveles de 2010, ya que es una causa principal de muerte prematura y está relacionada con enfermedades cardiovasculares y renales. Para lograrlo, se promueven políticas que incluyan la reducción del consumo de sal, una dieta saludable rica en frutas y verduras, el mantenimiento de un peso corporal saludable y la actividad física regular (OPS, 2023),

En Venezuela, el Observatorio de Riesgo en Salud de la Dirección de Medicina Comunitaria y Programas Sociales del Centro Médico Docente La Trinidad, realizó un estudio en Caracas, Maracaibo y Valencia, evaluando aproximadamente 900 personas. A partir de una combinación de preguntas y estudios clínicos, los resultados mostraron que del total de hipertensos encontrados, 17% desconocían padecer esta condición, mientras que 32% afirmó no encontrarse bajo tratamiento médico, reflejando brechas significativas en el acceso al diagnóstico y seguimiento clínico. Por su parte, 50,7% de quienes sí declararon recibir tratamiento farmacológico persistían en rango de hipertensión arterial; es decir, no se encontraban efectivamente controlados (Santorufo, 2015). En 2019, el estudio EVESCAM reportó que la prevalencia de hipertensión en Venezuela alcanzaba el 60,4%, según los criterios de la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC) establecidos en 2017 (González-Rivas y col., 2019). Este valor supera ampliamente las cifras mundiales, lo que evidencia un problema de salud pública de alto impacto en el país. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado su primer informe sobre los efectos devastadores a escala mundial de la hipertensión arterial, que incluye además recomendaciones sobre cómo vencer a este asesino silencioso. Según el informe, aproximadamente cuatro de cada cinco personas con hipertensión arterial no reciben un tratamiento adecuado; con todo, si los países logran ampliar la cobertura, podrían evitarse 76 millones de muertes entre 2023 y 2050. La hipertensión arterial afecta a uno de cada tres adultos en todo el mundo. Esta afección, frecuente y mortal, causa accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, insuficiencia cardíaca, daños renales y muchos otros problemas de salud. de 650 millones a 1300 millones. Más de tres cuartas partes de los adultos con hipertensión arterial viven en países de ingreso mediano y bajo. Estas cifras reflejan un promedio de 119 muertes

diarias relacionadas directamente con la hipertensión no controlada (https://www.who.int/es/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it). Por último, según el más reciente Informe de la OMS sobre hipertensión, la prevalencia en la población adulta venezolana se ubica en 39% (40% en hombres y 39% en mujeres), superando el promedio global, lo que refuerza la necesidad de implementar estrategias integrales de prevención, diagnóstico oportuno, control terapéutico y educación comunitaria en salud cardiovascular (Espinosa García y col., 2012).

La diabetes es un problema de salud mundial en rápida expansión, con cifras que se cuadruplicaron entre 1990 y 2022, alcanzando los 828 millones de casos, y se espera que la tendencia continúe. Para abordar esto, es crucial el diagnóstico temprano, la adopción de un estilo de vida saludable y el acceso universal a tratamientos asequibles, lo que requiere una acción global y políticas efectivas, según la Federación Internacional de Diabetes y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), quien reportó 589 millones de casos mundiales, y se proyecta que aumenten a 52 millones en Sudamérica y Centroamérica para 2050 (OMS, 2024). La diabetes es una enfermedad crónica grave y una de las principales causas de muerte a nivel mundial, responsable de más de dos millones de muertes en 2021 y de un 11% de los fallecimientos cardiovasculares a causa de la hiperglucemia, reafirmando su impacto multisistémico. El diagnóstico temprano, un estilo de vida saludable (ejercicio y dieta) y el acceso a tratamientos son cruciales para prevenir sus complicaciones, que incluyen daños a los ojos, riñones, corazón, nervios y vasos sanguíneos, aumentando el riesgo de infartos, accidentes cerebrovasculares y amputaciones. En 2021, la diabetes y la nefropatía diabética fueron responsables de más de dos millones de muertes en todo el mundo (OMS, 2024).

El impacto de la diabetes en Venezuela comenzó a evidenciarse con fuerza desde mediados de los años 1990, cuando esta enfermedad pasó a ocupar de forma sostenida uno de los seis primeros puestos como causa de muerte nacional (Nieto-Martínez y col., 2018). Durante el periodo 1996–2007, representó el 5,6% de la mortalidad general, y la tasa de defunción por diabetes aumentó de 14,0 en 1990 a 28,5 por cada 100.000 habitantes en 2007. En 2010, se estimó que entre el 5,1% y el 6,0% de la población adulta padecía diabetes tipo 2, lo que correspondía aproximadamente a 1.470.500 – 1.730.000 personas. Según las cifras más recientes disponibles (2024), Venezuela cuenta con una población adulta estimada de 18.511.100 personas, de las cuales el 8,6% vive con diabetes, lo que equivale a 1.580.700 casos. Este incremento refleja una tendencia ascendente sostenida, en consonancia con el comportamiento epidemiológico global (International Diabetes Federation, 2025).

La OMS en el año 2003 definió la adherencia al tratamiento farmacológico como un constructo multidimensional que abarca el grado en que los pacientes cumplen con las recomendaciones de los profesionales de la salud en lo referente a la ingesta de medicamentos, la observancia de regímenes dietéticos específicos y la adopción de modificaciones en sus estilos de vida. Esta concepción integral trasciende la definición de que no es solo la toma de fármacos, reconociendo el papel activo y la participación informada del paciente en la

gestión de su propia salud (Dilla y col., 2009). La OMS subraya que una adherencia óptima constituye un factor determinante para la consecución de resultados terapéuticos exitosos, especialmente en el abordaje de enfermedades crónicas, donde el manejo a largo plazo y la constancia en el cumplimiento de las indicaciones médicas son cruciales para prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida.

En el contexto de la salud pública venezolana, la adherencia al tratamiento farmacológico se erige como un pilar fundamental en el manejo crónico de la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM), dos patologías que presentan una elevada prevalencia y generan un impacto significativo en la morbilidad, la mortalidad y los costos asociados a la atención sanitaria (Ministerio del Poder Popular para la Salud. (2023). *Anuario Estadístico de Salud 2022*. Caracas, Venezuela). La HTA, caracterizada por la elevación persistente de la presión arterial, y la DM, marcada por la hiperglucemia crónica debido a deficiencias en la secreción o acción de la insulina, son condiciones que requieren un abordaje terapéutico continuo y un compromiso activo por parte del paciente para lograr un control adecuado y minimizar el riesgo de complicaciones cardiovasculares, renales, neurológicas y oftalmológicas, entre otras.

A pesar de la existencia de guías clínicas basadas en la evidencia y la disponibilidad de una amplia gama de opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, la no adherencia al tratamiento representa un desafío complejo y multifactorial que compromete seriamente la efectividad de las intervenciones médicas y dificulta el logro de un control metabólico óptimo en los pacientes con HTA y DM en Venezuela (Haynes y col., 2008). Eso se destaca en un estudio reciente para determinar la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico de hipertensión arterial en pacientes entre 30 a 85 años que acudieron a la consulta externa en dos centros de salud del estado Mérida, en 2024. Se observó predominio de sexo femenino (64,86%), el nivel educativo de bachiller (32,43%), mientras que el 21,62% contaba con educación universitaria. Asimismo, el rango de edad con mayor predominio fue el comprendido entre 41-60 años, representado por el 51,35%. Esto indica que la no adherencia al tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico en la hipertensión arterial representa un problema de salud pública, demostrando el poco éxito en el control de la hipertensión arterial, considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de otras entidades como el síndrome coronario, la enfermedad cerebrovascular, entre otros. Igualmente, se asocia con aumento de ingreso hospitalario, costos sanitarios, morbimortalidad y compromete la calidad de vida de los pacientes (Rangel y Sosa, 2025). Esta falta de cumplimiento se manifiesta en diversas formas, incluyendo la omisión de dosis, la alteración de la frecuencia o el horario de la medicación, la interrupción prematura del tratamiento o la falta de seguimiento de las recomendaciones dietéticas y de actividad física. Las consecuencias de la no adherencia son significativas, ya que se asocian con un peor control de la enfermedad, un aumento en la incidencia de complicaciones agudas y crónicas, una mayor utilización de los servicios de salud y, en última instancia, pueden causar un incremento en la mortalidad (Rojano Rada y col., 2016; Enríquez González y col., 2022).

Los desafíos que plantea la alta prevalencia de estas enfermedades crónicas en nuestro país son importantes para profundizar en los factores que afectan el cumplimiento terapéutico. Analizar la adherencia al tratamiento farmacológico permite identificar barreras y oportunidades que afectan directamente a los resultados clínicos, la calidad de vida de los pacientes y la eficiencia de los planes y políticas de salud pública orientadas al control de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Por ello se planteó como objetivo del presente estudio evaluar la prevalencia y los factores socioeconómicos, psicológicos y clínicos que influyen en la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes diagnosticados con hipertensión arterial y diabetes mellitus. Para eso se procedió a 1. Determinar la prevalencia de no adherencia al tratamiento farmacológico en una muestra representativa de pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus; 2. Analizar la asociación de factores socioeconómicos y la adherencia al tratamiento farmacológico en las patologías indicadas; 3. Examinar la asociación entre variables demográficas y la adherencia al tratamiento farmacológico; 4. Analizar la asociación de factores psicológicos y clínicos en la adherencia al tratamiento farmacológico; 5. Determinar por regresión logística o análisis multivariado el peso diferencial de los factores socioeconómicos, demográficos, psicológicos y clínicos en la no adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Materiales y Métodos

Diseño del Estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional de corte transversal, adecuado para estimar la prevalencia de la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus. Este diseño permitió identificar posibles asociaciones entre la falta de adherencia y diversos factores como el socioeconómico, el demográfico, el psicológico y el clínico, a través de la recopilación de datos en un momento determinado. La naturaleza no experimental del enfoque favoreció el análisis de patrones conductuales y contextuales vinculados al cumplimiento terapéutico.

La población estuvo conformada por pacientes diagnosticados con hipertensión arterial y/o con diabetes mellitus que se atienden en instituciones públicas y privadas de salud, que van a solicitar sus medicamentos en distintas farmacias públicas o privadas.

Criterios de Inclusión: Los pacientes fueron mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial y/o con diabetes mellitus. Dichos pacientes debían tener al menos una prescripción del tratamiento farmacológico para su condición durante al menos 6 meses previos al estudio. La participación fue voluntaria luego de firmar el consentimiento informado del estudio, garantizando los principios éticos de confidencialidad.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron aquellos pacientes que presentaran menos de 6 meses de tratamiento farmacológico, así como los que presentaran deterioro cognitivo o trastornos mentales que limitaran la comprensión y respuesta al cuestionario aplicado. También fueron excluidos quienes no pudieran comunicarse adecuadamente en idioma español y aquellos que se encontraban bajo diagnóstico de enfermedades terminales.

Se estimó un tamaño muestral de 400 participantes, basado en el cálculo para estudios de prevalencia, con los siguientes parámetros: una potencia estadística del 80%, un nivel de significancia del 5%, una prevalencia esperada de no adherencia del 50% y un margen de error aceptable del 5%.

La fórmula utilizada fue la correspondiente al cálculo de tamaño de muestra para estudios de prevalencia:

n = (Z ^ 2 * P * (1-P)) / E ^ 2

Donde:

n = tamaño de la muestra

Z = valor Z correspondiente al nivel de confianza deseado (1.96 para un nivel de confianza del 95%)

P = prevalencia estimada de no adherencia

E = margen de error deseado

Se realizó un muestreo aleatorio estratificado, diseñado para garantizar la representatividad de distintos grupos poblacionales que podrían influir en la adherencia terapéutica. Los estratos se establecieron según variables sociodemográficas relevantes, tales como: nivel educativo, nivel socioeconómico, nivel de ingresos y tipo de institución sanitaria donde recibe atención.

La adherencia al tratamiento farmacológico se evaluó utilizando una combinación de los siguientes instrumentos para obtener una visión más completa (Rodríguez Chamorro y col., 2008):

La Prueba de Morisky-Green-Levine (1986) (Escala de 4 ítems): Este cuestionario autoadministrado es ampliamente utilizado por su simplicidad y validado para medir la adherencia a la medicación. Consta de cuatro preguntas dicotómicas ("sí" o "no") que exploran aspectos clave del comportamiento del paciente. Las respuestas afirmativas de la pregunta 1, 3 y 4 se contabiliza como un punto. La respuesta negativa de la pregunta 2 se contabiliza como un punto. En esta prueba se considera no adherente a quienes obtengan una puntuación igual o mayor a 1 punto.

Cuestionario SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*) (The Medication Adherence Questionnaire): Es un cuestionario breve y sencillo que evalúa el recuerdo de la toma de medicación y la modificación de la dosis por el paciente. Incluye seis preguntas que combinan respuestas dicotómicas y abiertas, evaluando no solo el olvido o la interrupción voluntaria del tratamiento, sino también la adherencia durante los fines de semana y la frecuencia de toma de la medicación en la última semana. Se considera que el paciente no es adherente si responde una o varias de las preguntas cualitativas de la siguiente forma: en la 1, sí; en la 2, no; en la 3, sí; y en la 4, sí. Tampoco es adherente si en la pregunta 5 responde C, D o E; o si en la pregunta 6 responde más de 2 días (Knobel y col., 2002).

Este cuestionario tiene la ventaja de que la pregunta 5 puede usarse como semicuantitativa ya que asigna un porcentaje de adherencia terapéutica a cada respuesta: A equivale a una adherencia del 95-100%; B, del 85-94%; C, del 65-84%; D, del 30-64%; y E, inferior al 30%. Se consideró paciente no adherente aquel que sea clasificado como no adherente en al menos uno de los instrumentos utilizados.

Recolección de Datos

Instrumento de recolección de datos:

Se diseñó un cuestionario estructurado dividido en secciones que permitieron recopilar información relevante sobre los factores que influyen en la adherencia al tratamiento farmacológico. Las dimensiones incluidas fueron:

Variables socioeconómicas: Nivel educativo, Nivel de ingresos y lugar de residencia

Variables demográficas: Edad, sexo, estado civil y número de integrantes del hogar

Variables Psicológicas: Creencias sobre la enfermedad: como la percepción de gravedad, susceptibilidad, beneficios del tratamiento; religión, relación médico-paciente (satisfacción con la comunicación, confianza en el médico).

Variables Clínicas: Comorbilidades, tiempo del diagnóstico de hipertensión y diabetes, posología del tratamiento (cantidad de medicamentos y frecuencia de administración), efectos secundarios percibidos de la medicación.

Característica de aplicación y alcance geográfico: El cuestionario se aplicó de forma presencial (física) y virtual (formulario digital) para facilitar el acceso y adaptarse a las condiciones del entorno. Las encuestas fueron realizadas en distintas zonas del área metropolitana de Caracas, permitiendo una representación amplia de distintos estratos sociales.

Análisis de Datos

Para el procesamiento de los datos se emplearon medidas de tendencia central y medidas de dispersión, con el objetivo de caracterizar cuantitativamente las variables sociodemográficas, clínicas y psicológicas de los participantes. Los datos fueron organizados en tablas dinámicas y matrices de codificación elaboradas en Microsoft Excel, facilitando la sistematización y el cálculo automático.

Posteriormente, se realizaron pruebas de significancia estadística para explorar posibles asociaciones entre las variables independientes y el nivel de adherencia terapéutica. Se consideraron pruebas de correlación, Chi-Cuadrado y regresión simple o multivariada según la naturaleza de los datos. Para ello se utilizó el software EPIDAT versión 3.1, desarrollado por la Dirección General de Salud Pública de Galicia y la OPS. Se estableció un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$, considerado como criterio para determinar la existencia de asociación significativa entre las variables analizadas.

Consideraciones Éticas

Se garantizó la confidencialidad absoluta y el anonimato de los datos proporcionados por los participantes, mediante estrategias que impiden la identificación directa o indirecta de los individuos. No se solicitó información personal sensible, y todos los registros fueron codificados para uso exclusivo en el análisis estadístico. Antes de su incorporación, cada participante

recibió información clara y suficiente sobre los objetivos, procedimientos y alcances del estudio. Se explicaron los aspectos relacionados con el manejo de datos, la protección de la privacidad y el uso responsable de la información. La participación fue voluntaria, formalizada mediante la firma de un consentimiento informado por escrito o la aceptación del mismo de manera virtual.

Resultados

La Tabla I indica que la muestra (n=411) presenta una distribución etaria centrada en adultos mayores, con una media de edad de 59,83 años y predominio de los grupos entre 50 y 79 años (73,96%). El género femenino predomina con un 63,02%. En cuanto al nivel educativo, el 60,83% posee formación superior (técnico, universitario o postgrado), mientras que el 39,17% tiene formación básica (primaria o secundaria). Respecto a los ingresos mensuales, el 39,42% prefirió no responder, y entre quienes lo hicieron, el 60,58% reporta ingresos iguales o inferiores a 300 USD.

El perfil clínico (Tabla II) está dominado por hipertensión arterial (73,24%), con 26,76% que también presenta diabetes mellitus, sola o combinada. Se observa comorbilidad frecuente como hipotiroidismo, migraña, gastritis, enfermedades cardiovasculares, en 17,52% de los casos. El régimen terapéutico es complejo en 35% de los participantes (3 o más fármacos diarios), y el 31,14% requiere administración tres veces al día. No se reportan efectos secundarios en el 92,2%.

Las percepciones personales (Tabla III) evidencian disonancia: aunque el 66,65%

Tabla I.
Características Demográficas y Socioeconómicas

Edad	n= 411	Media 59,83 años
20 a 29 años	1	0,24%
30 a 39 años	4	0,97%
40 a 49 años	93	22,63%
50 a 59 años	104	25,30%
60 a 69 años	106	25,79%
70 a 79 años	94	22,87%
80 años y mas	9	2,19%
Género		
Femenino	259	63.02%
Masculino	152	36,98%
Nivel Educativo		
Primaria	60	14,60%
Secundaria	101	24,57%
Técnico/ Tecnológico	71	17,28%
Universitaria	166	40,39%
Postgrado	13	3,16%
Ingresos Mensuales		
≤$300 USD	150	36,49%
$301–$700 USD	90	21,90%
>$700 USD	9	2,19%
Prefirió no responder	162	39,42%

Tabla II.
Variables Clínicas

Hipertensión Arterial	301	73,24%
Diabetes Mellitus	78	18,98%
Ambas	32	7,78%
Tiempo de Diagnóstico		
Hipertensión Arterial	1-35 años	(Media 17 años)
Diabetes Mellitus	1-30 años	(Media 11 años)
Co-Morbilidades Frecuentes		
Hipotiroidismo	22	5,35%
Migraña	13	3,16%
Gastritis	20	4,87%
Artritis/ Osteoporosis	8	1,95%
Enfermedades cardiovasculares	9	2,19%
Tratamiento		
1 -2 fármacos/ Dia	267	65%
3-4 fármacos/ Dia	136	33,09%
5 fármacos/ Dia	8	1,91%
Frecuencia 1-2 veces/ Dia	282	68,61%
Frecuencia 3 veces/ Dia	128	31,14%
Efectos Secundarios		
No Reporta	379	92,20%
Si Reporta	32	7,80%

percibe su enfermedad como grave o muy grave, el 19,95% considera poco o nada probable desarrollar complicaciones como ACV, infarto o daño renal. Esta subestimación del riesgo puede afectar directamente la adherencia. A pesar de ello, el 83,94% confía en que su tratamiento ayuda bastante o muchísimo. Y la mayoría (65,69%) confía en el médico tratante (Tabla IV).

Tabla III.
Percepciones y Actitudes Propias

Gravedad Percibida de la Enfermedad		
Muy Grave	138	33,56%
Grave	136	33,09%
Moderadamente o Poco Grave	133	32,35%
Nada Grave	4	1%
Riesgo de Complicaciones (ACV, infartos, Daño renal)		
Muy Probable	114	27,74%
Probable	108	26,27%
Moderadamente Probable	107	26.03%
Poco o Nada Probable	82	19,95%
Confianza del Tratamiento		
Ayuda Muchísimo/ Bastante	345	83,94%
Ayuda Moderadamente	63	15,32%
Ayuda Poco	3	0,74%
Influencia de Creencia Religiosas		
Si, de forma positiva	191	46,47%
No Influyen	215	52,31%

Tabla IV.
Relación con el Médico

Satisfacción con el Médico		
Muy Satisfecho	136	33,09%
Satisfecho	142	34,55%
Moderadamente o Poco Satisfecho	133	32,36%
Confianza con el Médico		
Mucha/Bastante	270	65,69%
Moderada	127	30,90%
Poca	14	3,41%

Tabla V.
Prueba de Moris-Green-Levine

	SI	NO
1. ¿Se olvida alguna vez de tomar sus medicamentos?	182 44,28%	229 55,72%
2. ¿Toma sus medicamentos a la hora indicada?	219 53,28%	192 46,72%
3. ¿Cuándo se encuentra bien ¿Deja alguna vez de tomar sus medicamentos?	67 16,30%	344 83,70%
4. Si alguna vez se siente mal ¿Deja de tomar sus medicamentos?	62 15,09	349 84,91%

La adherencia terapéutica muestra patrones preocupantes (Tabla V y VI). Según la prueba SMAQ, el 44,28% de los participantes olvidó tomar la medicación alguna vez, el 16,30% la ha suspendido al sentirse bien y el 10,22% omitió más de tres dosis en la última semana. Además, el 11,68% (suma de quienes omiten entre 6 y 30 dosis en tres meses) presenta adherencia críticamente baja. Según la escala Morisky-Green-Levine, el 89,54% fue clasificado como no adherente (Tabla V). Solo el 36,50% se considera adherente mediante el SMAQ (Tablas VI y VII).

El análisis de las correlaciones de los datos (Tabla VIII) muestra que, en la población evaluada, se observó que una menor adherencia al tratamiento está asociada con una edad menor a 50 años, la toma de 3 o más fármacos por día, una percepción de baja gravedad de la enfermedad y la limitada o baja confianza en el tratamiento o médico en el tratamiento/ médico. Sin embargo, también se encontró que una mayor adherencia al tratamiento se asocia con la satisfacción de explicaciones médicas recibidas y con una percepción de alto riesgo de complicaciones de la enfermedad.

En relación al acceso a la salud, un 50% de los participantes usa el sistema de salud privado, un 36,5% usa el sistema público y el 14,5% combina ambo, sin embargo, no se observó diferencia significativa en la adherencia según el tipo de institución. En relación con el acceso a servicios de salud, el 60 % de los participantes manifestó utilizar instituciones privadas, el 30 % accede al sistema público, y el 10 % combina ambas modalidades. No obstante, no se identificaron diferencias significativas en los niveles de adherencia según el tipo de institución sanitaria, lo que apunta a la predominancia de factores individuales sobre los estructurales en este aspecto.

Además, entre los hallazgos significativos de esta investigación se obtuvo que la edad avanzada está correlacionada con una mayor adherencia al tratamiento (ρ=0,42;

Tabla VI.
Cuestionario Simple de Adherencia a la Medicación (SMAQ)

	SI	NO
1. ¿Alguna vez olvida tomar su medicación?	202 49,15%	209 50,85%
2. ¿Toma siempre sus medicamentos a la hora indicada?	217 52,80%	194 47,20%
3. ¿Alguna vez deja de tomar sus medicamentos Si se Siente mal?	64 15,57%	347 84,43%
4. ¿Olvidó tomar su medicación durante el fin de semana?	125 30,41%	286 69,59%
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?	Ninguna 1-2 veces Mas de 3 veces	239 (58,15%) 130 (31,63%) 42 (10,22%)
6. En los últimos tres meses, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?	Ninguna 1-2 veces 3-5 veces 6-30 veces	105 (25,55%) 258 (62,77%) 23 (5,60%) 25 (6,08%)

Tabla VII.
Comparación de Adherencia
Moris-Green-Levine Vs. SMAQ

	Adherente	No Adherente
Prueba de Moris- Green-Levine	43 10,46%	368 89,54%
SMAQ	150 36,50%	261 63,50%

p<0,001) y mayor percepción de gravedad (ρ=0,19, p=0,032). La polimedicación reduce la adherencia al tratamiento independientemente de la confianza que el paciente tenga en el médico (ρ=-0,38, p<0,001). Finalmente, la percepción de la gravedad de la enfermedad influye más en la adherencia al tratamiento (ρ=0,31) que la confianza en el médico (ρ=0,27).

Discusión

La adherencia, definida como el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente según las recomendaciones del profesional sanitario, se ve afectada por múltiples factores, incluyendo la edad del paciente y la complejidad del tratamiento prescrito. Los factores que influyen en la adherencia al tratamiento se agrupan en relacionados con el paciente (conocimientos, creencias, motivación), relacionados con el tratamiento (complejidad, efectos secundarios), relacionados con la enfermedad (gravedad, síntomas), relacionados con el equipo sanitario (comunicación, confianza) y relacionados con el sistema sociosanitario (costo, accesibilidad). Los hallazgos reflejan patrones documentados en enfermedades crónicas, donde la edad (particularmente la adolescencia) y la complejidad de los

Tabla VIII.
Correlación de Datos

Parámetros	ρ	p-valor	Interpretación
Edad vs. Adherencia	0,42	<0,001	Correlación positiva moderada
Polimedicación vs. Adherencia	-0,38	<0,001	Correlación negativa moderada
Percepción gravedad vs. Adherencia	0,31	0,002	Correlación positiva débil
Confianza médico vs. Adherencia	0,27	0,008	Correlación positiva débil
Edad vs. Percepción gravedad	0,19	0,032	Correlación positiva débil
Polimedicación vs. Confianza médico	-0,14	0,112	No significativa

tratamientos son barreras importantes para la adherencia terapéutica a medicamentos (Martínez-Domínguez y col., 2016). Al respecto, los estudios de Jin y col. (2018) y Polinski y col. (2016) destacan cómo la edad joven y la complejidad del régimen terapéutico actúan como barreras persistentes para la adherencia en pacientes con enfermedades crónicas. Los jóvenes con enfermedades crónicas enfrentan desafíos únicos debido a la adolescencia, un periodo de cambios biopsicosociales y de identidad, lo que complica aún más el manejo de su salud. Además, la complejidad de los regímenes de medicación puede ser un factor negativo en la adherencia; las dosis o instrucciones difíciles de seguir afectan negativamente la adherencia, subrayando la necesidad de simplificar el tratamiento y mejorar la comunicación entre pacientes y profesionales.

Entre factores relativos a conocimientos, creencias y percepciones, la falta de comprensión sobre la enfermedad y el tratamiento, así como las creencias negativas sobre su efectividad, pueden reducir la adherencia. La motivación y autoeficacia, es decir, el nivel de interés y confianza del paciente en su capacidad para seguir el tratamiento, influyen directamente en su cumplimiento. Igualmente, factores psicológicos como el estrés, la ansiedad o la depresión pueden afectar negativamente la adherencia. Las dificultades de memoria son un factor común que puede llevar a la falta de cumplimiento (Orueta y col., 2008). Al respecto, en el presente estudio se encontró que un 66,65% hay una desconexión entre la percepción de gravedad y el comportamiento terapéutico, lo que se percibía su enfermedad como grave, esta conciencia no siempre se traducía en una adherencia óptima al tratamiento, y aproximadamente el 16% abandona el tratamiento, lo que refleja una débil comprensión de riesgos a largo plazo, fenómeno descrito por Broadbent y col. (2011). Nuestros hallazgos describen la paradoja de un paciente que entiende la gravedad de su enfermedad, pero no logra seguir el tratamiento de manera consistente, un fenómeno común en la adherencia terapéutica. Esta falta de adherencia, a pesar de la conciencia del riesgo, se debe a una compleja interacción de factores: relacionados con el paciente (creencias, actitudes, expectativas), con la enfermedad (gravedad, cronicidad), con el tratamiento (complejidad, duración, efectos secundarios) y con el sistema de salud (falta de apoyo, capacitación del personal) (Pagès-Puigdemont y Valverde-Merino, 2025).

La falta de diferencias en adherencia por sistema de salud observada en el presente estudio contrasta con la literatura previa, como la de Kruk y col. (2018), que asocia una mejor adherencia con el sector privado, y sugiere que los hallazgos del estudio podrían deberse a diversos factores contextuales específicos, como las características de la población estudiada o la naturaleza del servicio de salud. El trabajo de Kruk y col. (2018) suele estar vinculado a la calidad de atención en sistemas de salud, especialmente en el contexto de la cobertura universal. Aunque el estudio no se centra exclusivamente en la adherencia terapéutica, sí aborda cómo la calidad percibida y la experiencia del paciente pueden influir en el uso sostenido de los servicios de salud, lo que incluye la adherencia a tratamientos. Sin embargo, Kruk y col., también advierten que el sector privado no siempre garantiza mejor calidad técnica y que la regulación y supervisión son esenciales para evitar prácticas inadecuadas. Además, el acceso al sector privado puede estar limitado por barreras económicas, lo que plantea desafíos de equidad.

La omisión de dosis durante los fines de semana de un 30%, refleja un fenómeno bien documentado en la literatura sobre adherencia: la interrupción de rutinas estructuradas, especialmente en contextos no laborales o fuera del entorno habitual. En la falta de adherencia terapéutica se destaca la alta tasa de omisión de dosis en fines de semana, que coincide con patrones de ruptura de rutinas reportados por Crawford y col. (2021). Aunque el estudio se centró en entornos clínicos con registros electrónicos de medicación, sus hallazgos son extrapolables a pacientes crónicos en seguimiento ambulatorio, donde la rutina diaria juega un papel clave en la adherencia. Estos autores abordaron este patrón en el marco de omisiones de dosis críticas, señalando que los fines de semana presentan mayores tasas de incumplimiento debido a cambios en horarios de administración, a la reducción de supervisión profesional (en entornos hospitalarios), a la menor disponibilidad de personal o recursos y a la alteración de hábitos personales en pacientes ambulatorios.

Como se puede inferir de nuestros hallazgos, la adherencia terapéutica representa un desafío persistente en el sistema de salud venezolano, especialmente en el manejo de enfermedades crónicas como la hipertensión, diabetes y dislipidemias. A pesar del reconocimiento generalizado de la gravedad de estas patologías, múltiples estudios nacionales evidencian tasas preocupantes de abandono y omisión de tratamiento, influenciadas por factores socioeconómicos, rupturas de rutina, complejidad terapéutica y percepción limitada de riesgo a largo plazo.

La alta prevalencia de no adherencia pone de relieve la necesidad urgente de intervenciones multidimensionales. Estas deben incluir educación sanitaria, simplificación de esquemas terapéuticos, fortalecimiento del vínculo médico-paciente y políticas públicas que garanticen el acceso continuo a medicamentos esenciales. En el contexto venezolano, donde las limitaciones estructurales del sistema de salud se entrelazan con barreras individuales y comunitarias, mejorar la adherencia terapéutica no solo es una meta clínica, sino también un imperativo ético y social para reducir la carga de enfermedad y mejorar la calidad de vida de la población.

Conclusiones

Se evidenció una adherencia terapéutica subóptima, con puntos críticos centrados en la omisión de dosis (40 % semanal) y el abandono del tratamiento al sentirse bien (20 %).

Se identificaron tres factores asociados a una menor adherencia: edad inferior a 50 años, presencia de polimedicación (≥3 fármacos diarios) y baja percepción de la gravedad de la condición clínica, con coeficientes de correlación superiores a 0,38.

Un hallazgo importante es que, aunque los pacientes reconocen la gravedad de la enfermedad, esta percepción no siempre se traduce en la adherencia al tratamiento, lo que sugiere la necesidad de reformular las estrategias educativas, transformando el conocimiento sobre el riesgo clínico en comportamientos adherentes, reforzando el vínculo entre información y continuidad en el tratamiento.

Se propone como líneas de acción prioritarias:

- Simplificar los esquemas terapéuticos para mejorar su cumplimiento.
- Crear recordatorios para la administración durante fines de semana.
- Reforzar la educación en adultos jóvenes,
- Mejorar la comunicación médico-paciente mediante explicaciones claras de beneficios y riesgos del tratamiento.

Entre las principales barreras identificadas destacan:

- Olvido frecuente de dosis, especialmente durante los fines de semana.
- Percepción baja del riesgo clínico en grupos jóvenes.
- Dificultades asociadas a la polimedicación y sus implicaciones en la adherencia diaria.

Referencias Bibliográficas

Broadbent E, Donkin L, Stroh JC. 2011. Illness and treatment perceptions are associated with adherence to medications, diet, and exercise in diabetic patients. Diabetes Care 34(2):338–340.

Briceño-León R, *et al*. 2019. Social determinants of health and non-communicable diseases in Venezuela: a complex scenario. Rev Panam Salud Pública 43:e130.

Crawford R, Jackson T, McDonald K. 2021. Time-critical dose omissions after electronic medication management implementation: A report from Victorian hospitals. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Disponible en: https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/2022-09/WPSD-2022-Time-critical-dose-omissions-after-eMM-VIC.pdf

Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. 2009. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. Aten Primaria 41(6):342-8.

Espinosa García J, Martell Claros N, Llerena Ruiz A, Fernández Bergés D. 2012. Cumplimiento farmacológico en el tratamiento de la hipertensión arterial. Revisión de los estudios publicados entre los años 1975 y 2011. Semergen 38:292-300.

Enríquez González LX, Quevedo Valladares SF, Jervis Torres JR, Valdivieso Ordóñez N del C, Jaya Herrera DP, Muñoz Hualpa PN, Cango Cango CL. 2022. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos. Revista Electrónica de Portales Médicos.com XVII(1): 58.

González-Rivas J, Mechanick J, Durán M, Ugel E, Marulanda M, Nieto-Martínez R. 2019. Re-Classifying Hypertension in the Venezuelan EVESCAM Database Using 2017 AHA/ACC Criteria: High Prevalence, Poor Control, and Urgent Call for Action. Ann Glob Health 2019;85(1):1-8.

Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. 2008. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev 2:CD000011.

Jin J, Sklar G., Min Sen Oh V, Chuen Li S. 2018. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. Therapeutics and Clinical Risk Management 14: 1053-1064.

Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, Kindelan JM, Carmona A, Juega J, Ocampo A; GEEMA Study Group. 2002. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. AIDS 16(4):605-13.

Kruk ME, Gage AD, Arsenault, Jordan K, Leslie HH, Roder-Dewan S, Adeyi O, Barker P, Daelmans B, Doubova SV, English M, Elorrio EG, Guanais F, Gureje O, Hirschhorn, L. R, Jiang L, Kelley E, Lemango ET, Liljestrand J. Pate M. 2018. High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era: Time for a revolution. The Lancet Global Health 6(11): e1196–e1252.

Martínez-Domínguez GI, Martínez-Sánchez LM, Lopera-Valle JS, Vargas-Grisales N. 2016, La importancia de la adherencia terapéutica. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo 14(2):107-116.

Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario Estadístico de Salud 2022. Caracas: MPPS; 2023.

Morisky DE, Green LW, Levine DM. 1986. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 24:67-74.

Nieto-Martínez R, Mechanick JI, Brajkovich I, Ugel E, Risques A, Florez H, González-Rivas JP. 2018. Prevalence of diabetes in three regions of Venezuela. The VEMSOLS study results. Prim Care Diabetes 12(2):126-132.

Orueta R, Toledano P, Gómez-Calcerrada RM. 2008. Actualización en medicina de familia. Cumplimiento terapéutico. SEMERGEN 34(5):235-43.

Organización Mundial de la Salud (OMS). 2003. Adherencia al tratamiento farmacológico: informe técnico. Ginebra: OMS.

Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Ginebra: OMS; 2024. Disponible en: (https://news.un.org/es/story/2024/11/1534276#:~:text=Los%20casos%20de%20diabetes%20se%20cuadruplicaron%20a,la%20Organizaci%C3%B3n%20Mundial%20de%20la%20Salud%20

Organización Mundial de la Salud. Global report on hypertension: the race against a silent killer. Ginebra: OMS; 2023. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062

Organización Mundial de la Salud. Hipertensión. Ginebra: OMS; 2024. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#:~: text=En%202021%2C%20la%20diabetes%20y%20la%20nefropat%C3%ADa,11%25%20de%20los%20fallecimientos%20por%20causas%20cardiovasculares.

Organización Mundial de la Salud. 2023. La OMS detalla, en un primer informe sobre la hipertensión arterial, los devastadores efectos de esta afección y maneras de ponerle coto. Washington, D.C.: OPS/OMS. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it

Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. 2018. Adherencia terapéutica: factores modificadores y estrategias de mejora. Ars Pharm 59(4): 251-258.

Polinski JM, Kesselheim AS, Frolkis JP, Wescott P, Allen-Coleman C, Fischer MA. 2016. Patients' barriers to primary medication adherence: A qualitative study. Health Education Research 29(5):755–763.

Rangel M, Sosa J. 2025. Adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico de hipertensión arterial en dos centros de salud del estado Mérida, Venezuela, 2024. GICOS 10(1):91–105.

Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. 2008. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. Atención Primaria 40(8):413–8.

Rojano Rada J, Storino Farina MA, Nouel A, Ayala M, Martínez K, López A, Pachano I. 2016. Adherencia al tratamiento en las enfermedades cardiovasculares: Realidad en Venezuela. Avances Cardiol 36(3):169–77.

Santorufo JL. 2015. Venezuela reporta una de las prevalencias de hipertensión arterial más altas de Latinoamérica. Caracas: Centro Médico Docente La Trinidad. Disponible en: https://www.cmdlt.edu.ve/venezuela-reporta-una-de-las-prevalencias-de-hipertension-arterial-mas-altas-de-latinoamerica/

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Verificación de métodos alternativos para la cuantificación de mohos y levaduras en una empresa alimentaria según la Norma ISO 16140-3:2021

Verification of alternative methods for the quantification of molds and yeasts in a food company according to the ISO 16140-3:2021 standard

María T. Araujo Sáez[1*], Laura De Oliveira[2**], Lizet Bou Rached[3***], María Isabel Calderón[4***], Alicia Mariela Rincón[5***], Ana María Reyes[6***]

Resumen

La verificación es un proceso clave en el aseguramiento de la calidad analítica, mediante el cual un laboratorio confirma que un método validado funciona correctamente bajo sus condiciones específicas y en las matrices alimentarias de su interés. Según la norma ISO 16140-3:2021, todo método alternativo debe ser verificado antes de su aplicación rutinaria, como paso posterior a la validación. En este estudio se verificaron tres métodos alternativos, Petrifilm RYM, MC-Media Pad YM y Microfast YM, para el recuento de mohos y levaduras en alimentos, como opciones más rápidas y eficaces frente al método de referencia Agar Papa Dextrosa (PDA). Se estandarizó un procedimiento para la obtención de inóculos estables en forma de "pool" con cepas representativas, se revisó el alcance de validación de cada método con el fin de determinar su aplicabilidad en distintas categorías de alimentos, y se definió el tipo de verificación según su validación (parcial o completa). Con base en esta información, se seleccionaron seis matrices: una de fácil manejo y cinco con propiedades desafiantes, como bajo pH y baja actividad de agua, entre otras. La verificación se realizó en dos fases: la implementación en laboratorio y la aplicación en matrices alimentarias. En ambas, los métodos cumplieron los criterios de aceptación, mostrando desviaciones estándar de reproducibilidad intralaboratorio (SIR) y desviaciones estimadas (eBias) conformes. Los resultados demostraron que los tres métodos pueden implementarse en la empresa, con la ventaja de reducir los tiempos de incubación de 120 a 72 e incluso a 60 horas, además de disminuir las horas- hombre. Estas mejoras contribuyen a una mayor eficiencia operativa, reducción de costos y continuidad de la cadena productiva, sin comprometer la calidad ni la inocuidad de los alimentos.

Palabras clave: Verificación, métodos alternativos, microbiología, mohos y levaduras, ISO 16140-3:2021, SIR, eBias

Abstract

Verification is a key process in analytical quality assurance through which a laboratory confirms that a validated method performs correctly under its specific conditions and within the food matrices of interest. According to ISO 16140-3:2021, every alternative method must be verified before routine use, as a step following validation. In this study, three alternative methods, Petrifilm RYM, MC-Media Pad YM, and Microfast YM, were verified for the enumeration of molds and yeasts in foods, as faster and more efficient options compared to the reference method, Potato Dextrose Agar (PDA). A standardized procedure was developed for obtaining stable inocula in the form of a "pool" composed of representative strains. The validation scope of each method was reviewed to determine its applicability to different food categories, and the type of verification was defined according to the corresponding validation level (partial or full). Based on this information, six matrices were selected: one easy-to-handle and five with challenging properties, such as low pH and low water activity, among others. Verification was carried out in two phases: laboratory implementation and evaluation in food matrices. In both methods, the acceptance criteria were met, with compliant intralaboratory reproducibility standard deviations (SIR) and estimated deviations (eBias). The results demonstrated that the three methods can be implemented in the company, offering the advantage of reducing incubation times from 120 to 72 or even 60 hours, as well as decreasing labor hours. These improvements contribute to greater operational efficiency, cost reduction, and continuity of the production chain, without compromising food quality or safety.

Keywords: Verification, alternative methods, microbiology, yeasts and molds, ISO 16140-3:2021, SIR, eBias

*Mención Ciencia y Tecnología de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. **Gerencia de Investigación y Soporte Analítico (GISA), Empresas Polar. ***Unidad de Investigación Análisis de Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela. Correspondencia: email: lizetbourachedr@gmail.com y mariaraujots1625@gmail.com

Orcid: [1]0009-0007-1947-7369 [2]0009-0003-7516-8449
[3]0009-0005-8951-0377 [4]0000-0002-2094-8638
[5]0009-0003-7187-6966 [6]0009-0003-7516-8449

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.11
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 06/10/2025
Aprobación: 20/10/2025

Introducción

En la industria alimentaria, el análisis microbiológico cumple un papel fundamental para garantizar la inocuidad y calidad de los productos. Este tipo de análisis permite detectar microorganismos que, además de deteriorar alimentos, pueden representar riesgos para la salud, como es el caso de mohos y levaduras. Estos hongos microscópicos se desarrollan en diversas condiciones ambientales y poseen capacidades metabólicas que los hacen responsables de alteraciones en el sabor, el olor, la textura y la apariencia de los productos. Además, algunos son capaces de producir micotoxinas, compuestos tóxicos termoestables que pueden persistir en los alimentos incluso después del procesamiento (Tournas y col., 2001; Marc, 2022).

La proliferación de mohos y levaduras no solo compromete la seguridad alimentaria, sino que también puede generar pérdidas económicas significativas para las empresas, ya sea por rechazos de productos, reclamos de los consumidores o daños a la reputación comercial (Hussain y Dawson, 2013). Por ello, su detección y cuantificación tempranas son clave para prevenir riesgos sanitarios y comerciales.

Tradicionalmente, el recuento de mohos y levaduras se ha realizado mediante el cultivo en Agar Papa Dextrosa (PDA), considerado el método de referencia, es decir, aquel que cuenta con aprobación internacional y amplia aceptación como procedimiento estándar para la detección o cuantificación de un determinado analito (ISO 16140-1, 2016). Este método ha sido adoptado por normas como la COVENIN 1337 (1990) y el Manual Analítico Bacteriológico (BAM) de la FDA (Food and Drug Administration, 2001). Sin embargo, sus limitaciones, como largos tiempos de incubación (hasta 120 h), la preparación manual del medio y la alta demanda de recursos, han impulsado el desarrollo de métodos alternativos más rápidos, eficientes y fáciles de usar (Beuchat y Mann, 2016).

Un método alternativo es aquel que detecta o cuantifica el mismo analito que el método de referencia, pero mediante procedimientos diferentes y cuya equivalencia debe ser comprobada a través de una validación (ISO 16140-1, 2016). Entre estos destacan las películas secas rehidratables, como Petrifilm RYM, MC-Media Pad YM y Microfast YM, que consisten en placas listas para usar con medios de cultivo deshidratados, las cuales se activan al incorporar la muestra líquida que actúa como agente rehidratante (Samayoa y Hernández, 2023). Estas placas ofrecen ventajas significativas, como la reducción del tiempo de obtención de resultados (48-72 h), mayor practicidad operativa y mejor aprovechamiento del espacio en la incubadora (ADRIA Développement, 2022; Campden BRI y Q Laboratories, 2021).

Aunque estos métodos han sido validados por organismos internacionales para demostrar su equivalencia frente al método de referencia, la norma ISO 16140-3:2021 establece que cada laboratorio debe realizar una verificación interna antes de implementar el método, como paso posterior a la validación. Esta verificación tiene como objetivo confirmar que el método funciona correctamente bajo las condiciones específicas del laboratorio y en las matrices que son de su interés.

En el caso de los métodos cuantitativos, la verificación se desarrolla en dos etapas consecutivas, a saber, la verificación de

la implementación y la verificación de los artículos alimentarios (Putri y col., 2024). En ambas, se analizan matrices relevantes para el laboratorio, siempre que estén incluidas dentro del alcance de validación del método. No obstante, si durante los estudios de validación se incluyeron al menos cinco categorías diferentes de alimentos, el método se considera de amplio rango y puede aplicarse a cualquier categoría de producto, incluso si no todas fueron validadas de forma individual (Zagovalov y col., 2023).

La primera etapa de verificación, de carácter intralaboratorio, busca comprobar que el laboratorio es capaz de aplicar correctamente el método validado en sus condiciones habituales de trabajo. Para ello, se analiza una única matriz bajo distintas condiciones operativas, como diferentes analistas, lotes, equipos y materiales, evaluando la precisión de los resultados mediante la desviación estándar de reproducibilidad y comparándolos con los reportados en la validación interlaboratorio (ISO 16140-3, 2021).

La segunda etapa evalúa si las matrices de análisis habituales afectan el rendimiento del método. Aunque un método pueda estar validado para una amplia gama de productos, no todas las matrices han sido ensayadas durante la validación, por lo que el laboratorio debe confirmar su aplicabilidad en las matrices de su interés, ya que factores como la composición del alimento pueden interferir en los resultados. Por ello, se seleccionan matrices con condiciones desafiantes, como bajo pH, baja actividad de agua (aw) y alto contenido de grasa, y se evalúa la recuperación microbiana mediante la desviación de la estimación (eBias), comparando los resultados obtenidos con un control de inóculo (ISO 16140-3, 2021).

Tomando en cuenta todos estos aspectos y en línea con lo establecido por la norma ISO 16140-3:2021, el objetivo de este trabajo fue verificar tres metodologías alternativas -Petrifilm RYM, MC-Media Pad YM y Microfast YM - para la cuantificación de mohos y levaduras en una empresa alimentaria. Para ello, se inició con una revisión de las matrices en las que la empresa analiza mohos y levaduras, y se estandarizó un procedimiento para la obtención de inóculos. Posteriormente, se evaluó el alcance de validación de los métodos alternativos y, con base en estos resultados y en el interés de la empresa, se seleccionaron diversas matrices para su inclusión en el protocolo de verificación.

Materiales y Métodos

El esquema general de la metodología de este estudio se detalla en la Figura 1.

Revisión de las matrices

Se recopiló una base de datos correspondiente a los últimos siete meses de seis de las principales plantas productivas de la empresa, que incluye las materias primas y productos terminados analizados mediante recuento en placa de mohos y levaduras.

Estandarización de inóculos de mohos y levaduras

Siguiendo un instructivo interno de la empresa, se estandarizó un método para la preparación de inóculos en forma de cócteles (pools), uno específico para levaduras y otro para mohos. Para ello, se seleccionaron cepas indicadoras de calidad con diferentes tiempos de crecimiento, algunos más prolongados que otros, lo

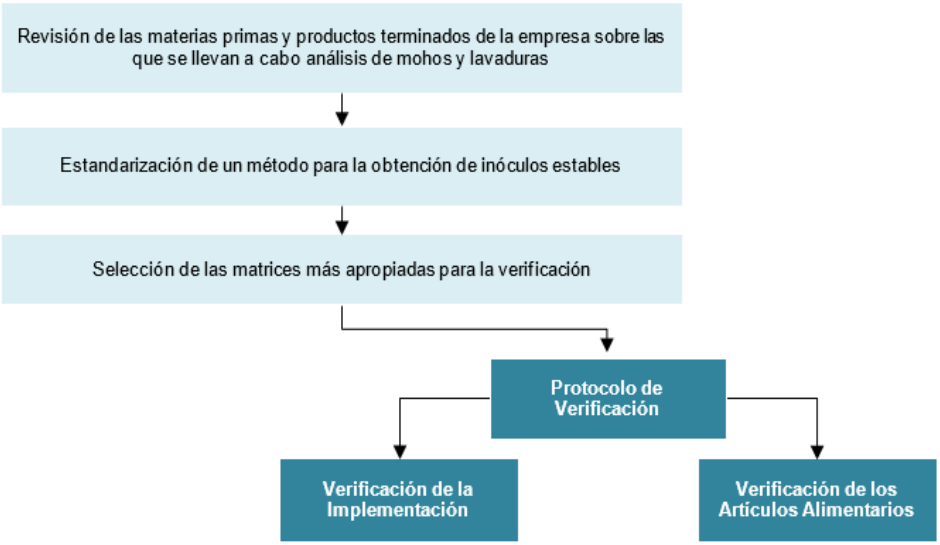


Figura 1. Esquema metodológico general (Fuente: Elaboración propia)

que resultó clave para verificar los métodos dentro del rango de tiempo establecido por los proveedores (48–72 h) y aportar mayor representatividad al estudio.

Se emplearon un total de cinco cepas de levaduras y cinco de mohos, todas proporcionadas por la empresa, tal como se muestra en la Tabla I.

Tabla I.
Cepas de levaduras y mohos utilizadas para la obtención de inóculos

Cepas de Levadura	Cepas de Mohos
1. Saccharomyces cerevisiae *2. Rhodotorula mucilaginosa* *3. Pichia anomala* 4. Dos (2) levaduras sin identificar, aisladas de procesos productivos.	*1. Byssochlamys fulva* *2. Paecilomyces fulvus* *3. Neosartorya fischeri* *4. Penicillium glabrum* *5. Aspergillus niger*

Fuente: Elaboración propia

Cada cepa se cultivó individualmente en Agar Papa Dextrosa (PDA) a 25 °C. Las levaduras se incubaron en medio acidificado con ácido tartárico durante 5 días, mientras que los mohos se incubaron en medio no acidificado durante 10 días para favorecer la esporulación. A partir de estos cultivos, se prepararon suspensiones raspando el crecimiento microbiano con asas estériles. Para las levaduras, se emplearon 7 mL de agua destilada estéril y para los mohos, 10 mL de agua peptonada al 0,1% con 0,1% de Tween, a fin de facilitar la humectación. Las suspensiones de mohos fueron posteriormente filtradas para eliminar las estructuras no esporuladas.

Para determinar la concentración de cada suspensión, se realizó un recuento en placa tras aplicar diluciones seriadas, a partir de una estimación inicial de 10^8 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL). Las diluciones consecutivas fueron de 10^6, 10^4, 10^3 y 10^2. A partir de la concentración de 10^4 UFC/mL de la suspensión, se realizaron las siembras por el método de superficie y las placas se incubaron durante 5 días.

Con base en las concentraciones de cada suspensión, se prepararon cócteles de inóculo con concentraciones entre 10^7 y 10^8 UFC/mL. En el caso de las levaduras, la mezcla se agitó, centrifugó y el sobrenadante fue descartado; luego se

restituyó el volumen con agua peptonada al 0,1% para mantener la concentración inicial. Finalmente, se determinaron las concentraciones de ambos cócteles mediante recuento en placa y se evaluó su estabilidad en el tiempo (ISO 16140-3, 2021).

Evaluación del alcance de la validación de los métodos alternativos

Se revisaron los informes de validación de los métodos alternativos con el fin de identificar las categorías de alimentos incluidas en dichos estudios. Esta información permitió determinar si los métodos son aplicables a una gama amplia o limitada de productos y, así, establecer en qué matrices pueden utilizarse durante el proceso de verificación, conforme a su alcance de validación (ADRIA Développement, 2022; Campden BRI y Q Laboratories, 2021; Lei y col., 2021).

Selección de las matrices

Con base en la aplicabilidad y el tipo de validación de los métodos alternativos, se definió un número mínimo pero representativo de matrices de interés para la empresa, cumpliendo los criterios de la norma ISO 16140-3:2021 para las fases de verificación.

Para Petrifilm RYM y MC-Media Pad YM, que cuentan con validación completa, la selección de matrices se realizó en función de las dos fases de verificación. En la verificación de implementación, se eligió una matriz de fácil manejo, de modo que la variabilidad observada reflejara únicamente la capacidad técnica del laboratorio para aplicar los métodos, sin interferencias por heterogeneidad de la matriz. En la verificación de productos alimentarios, se seleccionaron cinco matrices "desafiantes" de diferentes categorías de alimentos para evaluar cómo sus características podrían afectar la recuperación microbiana de los métodos.

En el caso de Microfast YM, que cuenta con validación parcial, solo se realizó la segunda fase de verificación, ya que no existen datos de desviación estándar de reproducibilidad interlaboratorio (SR) que permitan verificar la implementación. Por motivos prácticos y sin comprometer la representatividad del estudio, se emplearon la misma matriz de fácil manejo y las mismas cinco matrices desafiantes que en los otros métodos.

Diseño del protocolo de verificación

Primero se verificaron Petrifilm RYM y MC-Media Pad YM, que fueron los métodos disponibles al inicio del estudio, siguiendo los tiempos de incubación indicados por los proveedores (48 y 72 h). Para Microfast YM, se ensayaron incubaciones de 60 y 72 h con el objetivo de evaluar la posibilidad de reducir el tiempo de incubación de 60 h a 48 h.

1. Verificación de la implementación

Se analizaron 12 muestras de la matriz seleccionada para compensar posibles pérdidas de datos ocasionadas por errores prácticos durante el ensayo, superando así el mínimo requerido de 10 muestras (ISO 16140-3, 2021). Cada muestra fue homogeneizada, dividida en dos porciones (A y B), contaminada con un volumen determinado del cóctel de inóculo y sembrada por duplicado.

Este procedimiento, ilustrado en la Figura 2, se aplicó por separado para

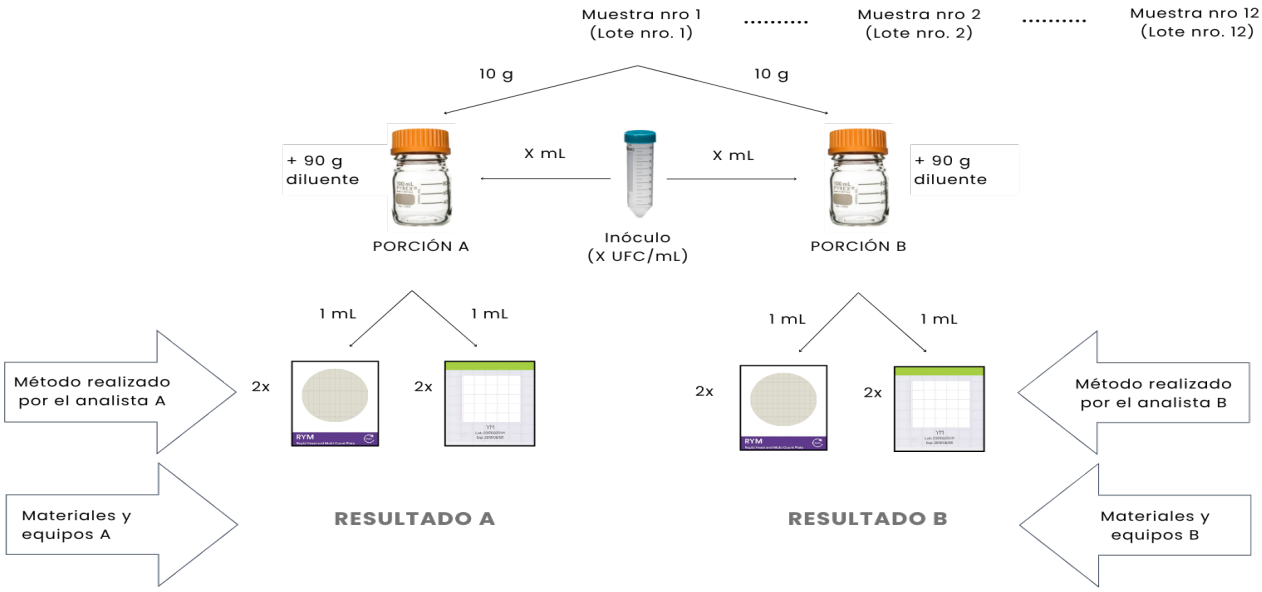


Figura 2. Esquema de protocolo de verificación de la implementación
(Fuente: Elaboración propia, basada en la norma ISO 16140-3, 2021)

mohos y levaduras, en cumplimiento de lo establecido por algunas normas nacionales que exigen su análisis de forma individual (COVENIN 1337, 1990).

La preparación de muestras se realizó conforme a la norma COVENIN 1126:2022. La Tabla II muestra los diluyentes empleados para esta primera etapa y la siguiente.

Los niveles de contaminación utilizados fueron de $1{,}2\times10^{2}$ a $1{,}2\times10^{5}$ UFC/g para levaduras y de 2×10^{2} a 2×10^{5} UFC/g para mohos. En los niveles de contaminación más altos, fue necesario realizar diluciones seriadas para garantizar que los recuentos se encontraran dentro del rango contable.

Tabla II.
Diluyentes seleccionados para cada matriz

Fase de la verificación	Matriz	pH experimental	Temperatura (C)	Contenido de grasa (%)	Diluyente seleccionado
Verificación de la implementación	Helado	7,02	23,0	<20	Agua peptonada 0,1%
Verificación de los artículos alimentarios	Harina	6.28	23,0	<20	Agua peptonada 0,1%
	Conc. Naranja	3,81	22,7	<20	Agua peptonada doble bufferada
	Mayonesa	4,11	23,0	65	Agua peptonada doble bufferada + 0,6% Tween 80
	Sirope	7.01	23,0	<20	Agua peptonada 0,1%
	Cacao	6.91	23,0	<20	Agua peptonada + Tween 80

Fuente: Elaboración propia basada en la norma COVENIN 1126:2022

Para asegurar la reproducibilidad y minimizar sesgos, las porciones A y B fueron analizadas bajo condiciones distintas, utilizando diferentes analistas, materiales y equipos (micropipetas, campanas de flujo laminar e incubadoras). Finalmente, se calculó la desviación estándar de la reproducibilidad intralaboratorio (SIR) a partir de los resultados transformados a logaritmo decimal (log10 UFC/g), utilizando la siguiente ecuación:

$$s_{IR} = \sqrt{\frac{1}{2n}\sum_{i=1}^{n}(y_{iA} - y_{iB})^2}$$

En esta fase, la SIR del método verificado debe ser igual o menor al doble de la desviación estándar de reproducibilidad interlaboratorio (SR) reportada en la validación.

2. Verificación de los artículos alimentarios

Para todos los métodos, se analizaron tres muestras de cada una de las matrices seleccionadas, todas procedentes de distintos lotes. Cada muestra, dividida en dos porciones (A y B), fue contaminada con tres niveles distintos de inóculo (bajo, medio y alto), de acuerdo con la norma ISO 16140-3:2021. En cada nivel se incluyó además una tercera porción sin inocular, utilizada como control negativo para descartar la presencia de contaminación natural, así como un control de inóculo para la comparación. El procedimiento general, representado en la Figura 3, se aplicó de manera independiente tanto para mohos como para levaduras.

La preparación de las muestras se realizó según la norma COVENIN 1126:2022, utilizando los diluyentes indicados en la Tabla II para cada matriz. Las porciones A y B fueron inoculadas con un volumen adecuado del cóctel de inóculo, con niveles de $1{,}2\times10^3$, $1{,}2\times10^4$ y $1{,}2\times10^5$ UFC/g para levaduras, y de 2×10^3, 2×10^4 y 2×10^5 UFC/g para mohos. En los niveles más altos se realizaron diluciones seriadas con el fin de garantizar que los recuentos permanecieran dentro del rango contable.

Los resultados obtenidos en las matrices se expresaron en log10 UFC / porción analizada (100 mL), y los del cóctel de inóculo en log10 UFC / volumen agregado a la porción (0,1 mL para mohos y 0,4 mL para levaduras). Con estos datos se calculó la desviación estimada (eBias), definida como la diferencia absoluta entre los resultados de las matrices artificialmente contaminadas y los del control de inóculo.

Se espera que, en cada nivel de contaminación, esta diferencia no supere los 0,5 log10. Si se supera este valor, se debe evaluar una posible contaminación natural a partir de los controles negativos (sin inóculos).

Resultados Y Discusión

Revisión de las matrices

Se recopiló información sobre las materias primas y productos terminados sometidos a análisis de mohos y levaduras, lo que permitió construir una base de datos útil para la selección de matrices en el proceso de verificación.

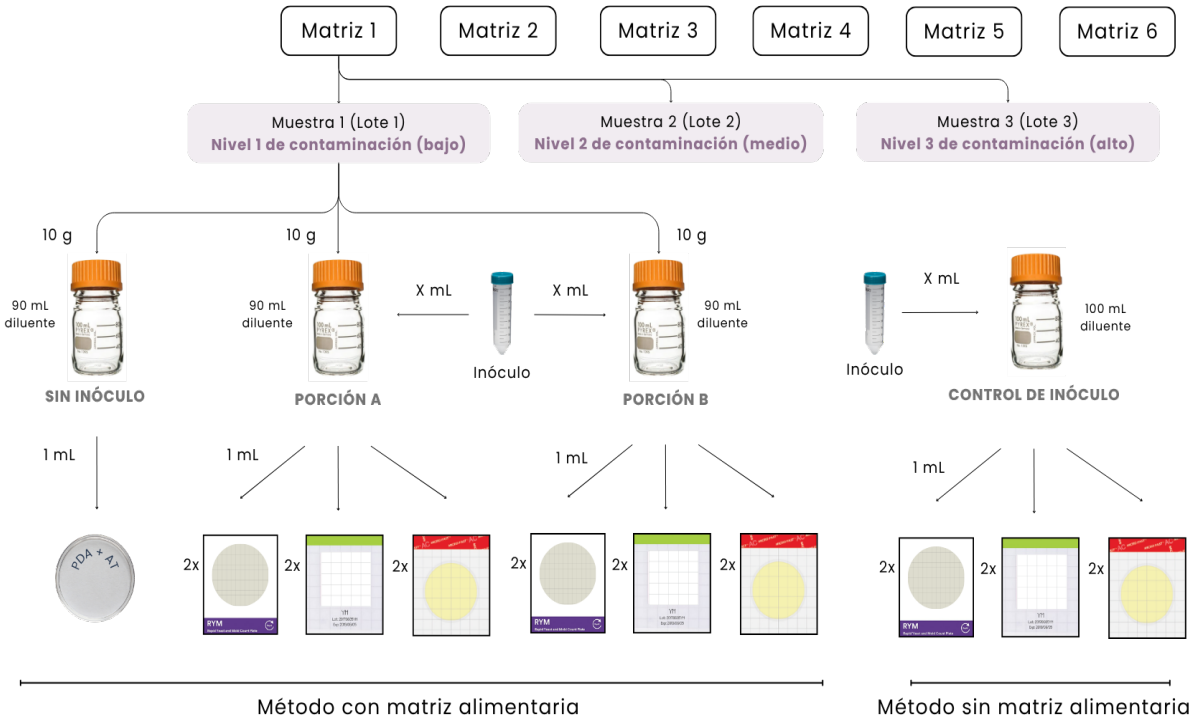


Figura 3. Esquema del protocolo de verificación de artículos alimentarios (Fuente: Elaboración propia, basado en la norma ISO 16140-3, 2021)

Estandarización de Inóculos de Mohos y Levaduras

Se elaboraron varios cócteles de inóculos: tres para levaduras y dos para mohos, cuyas concentraciones, expresadas en UFC/mL, y volúmenes finales se encuentran en la Tabla III.

A diferencia de los primeros intentos, los finales permitieron obtener volúmenes de hasta 33 mL gracias al uso de más placas y a un mayor volumen de diluyente, sin afectar significativamente la concentración de los inóculos, lo que permitió contar con el volumen necesario para los análisis. Los inóculos utilizados en la verificación

Tabla III.
Título (UFC/mL) de los cócteles de inóculos de levaduras y mohos

Coctel de inóculo	Levaduras			Mohos		
	Volumen final (mL)	Título (UFC/mL)	Título (log10 UFC/mL)	Volumen final (mL)	Título (UFC/mL)	Título (log10 UFC/mL)
Prueba 1	7	1,39E+08	8,143	6	6,60E+07	7,820
Prueba 2	24	1,43E+08	8,155	33	2,10E+07	7,322
Prueba 3	33	1,41E+08	8,149			

(prueba 3 para levaduras y 2 para mohos) mantuvieron estable su concentración durante los 5 meses del estudio, con variaciones menores a 0,5 log10 UFC/mL, manteniéndose dentro del mismo orden de magnitud (Figuras 4 y 5) (ISO 16140-3, 2021).

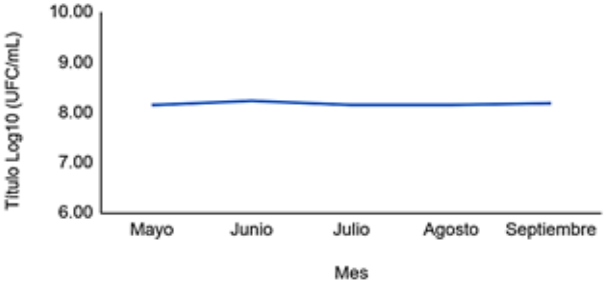


Figura 4. Estabilidad del Inóculo de Levadura (Prueba 3)3, 2021)

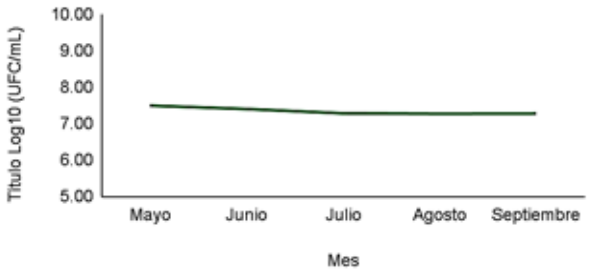


Figura 5. Estabilidad del Inóculo de Mohos (Prueba 2)

Evaluación del alcance de la validación de los métodos alternativos

La Tabla IV resume los datos extraídos de los informes de validación emitidos por organismos oficiales para los métodos alternativos. A partir de esta información, se comprobó que los métodos son aplicables a una amplia variedad de alimentos, ya que sus estudios de validación incluyeron al menos cinco de las quince categorías definidas en el Anexo A de la norma ISO 16140-3:2021.

Selección de las matrices

La Tabla V presenta las matrices seleccionadas en cada fase de la verificación de los métodos alternativos, de acuerdo con la norma ISO 16140-3:2021.

Se seleccionaron un total de seis matrices de distintas categorías de alimentos, incluidas algunas fuera del alcance de validación, considerando la amplia aplicabilidad de los métodos. En la primera fase, se eligió el helado como única matriz por su fácil manejo y homogeneización, mientras que en la segunda fase se seleccionaron cinco matrices con características desafiantes, entre ellas harina, concentrado de naranja, mayonesa, sirope y cacao. Estas últimas presentaron condiciones particulares, como baja actividad del agua (aw), pH ácido, alto contenido de grasa o de azúcar y la presencia de compuestos antimicrobianos.

Protocolo de verificación

Para Petrifilm RYM y MC-Media Pad YM, los resultados a las 48 h fueron aceptables para la verificación, pero la recuperación microbiana fue mucho menor que a las 72 h. Esto se debió a que las cepas de crecimiento lento solo alcanzaron un desarrollo completo a las 72 h, momento en el que la recuperación fue más adecuada e incluso se duplicó en algunos casos. Por ello, los resultados finales se reportaron únicamente a las 72 h.

Con base en los resultados anteriores, para el método Microfast YM se realizaron lecturas a las 60 h, a fin de evaluar si la recuperación microbiana obtenida era menor o similar a la alcanzada a las 72 h. De acuerdo con los resultados obtenidos,

Tabla IV.
Información de validación de los métodos alternativos

Métodos a evaluar	Casa comercial	Organización de certificación	Nro. de certificado	Alcance de validación	Amplitud de los alcances
Placas Petrifilm™ Rápida para Recuento de Levaduras y Mohos (RYM)	3M	AFNOR Certification	3M 01/13-07-14	1. Productos cárnicos y pesqueros 2. Productos lácteos 3. Productos derivados del huevo 4. Frutas, vegetales y cereales 5. Chocolate y productos de panadería 6. Alimentos para animales (piensos) 7. Muestras ambientales	Una amplia gama de alimentos
MC-Media Pad™ YM Levaduras y Mohos (YM)	Millipore	MICROVAL NEN	2015LR51	1. Productos lácteos 2. Confitería, panadería y huevos 3. Frutas y vegetales 4. Alimentos listos para el consumo 5. Alimentos multicomponentes	Una amplia gama de alimentos
Microfast® Yeast & Mold Count Plate	Meizheng	AOAC Performance Tested Method	122101	1. Productos lácteos 2. Frutas, vegetales y cereales 3. Frutas y productos frescos 4. Alimentos multicomponentes 5. Alimentos para mascotas y animales	Una amplia gama de alimentos

Fuente: Elaboración propia basada en ADRIA Développement (2022); Campden BRI y Q Laboratories (2021); Lei y col. (2021)

Tabla V.
Matrices seleccionadas en la verificación

Fase de la verificación	Nro.	Matriz	Característica desafiante	Categoría
Verificación de la implementación	1	Helado	No aplica	Leche y productos lácteos sometidos a tratamiento térmico
Verificación de las matrices	2	Harina	Baja aw	Verduras y hortalizas, semillas, frutos secos, fruta y cereales secos
	3	Conc. de Naranja	pH ácido	Frutas y productos frescos
	4	Mayonesa	Alto contenido de grasa + pH ácido	Alimentos de múltiples componentes o componentes de comida
	5	Sirope	Alto contenido de azúcar	Chocolate, productos de panadería y pastelería, confitería
	6	Cacao	Baja aw + antimicrobianos naturales	Chocolate, productos de panadería y pastelería, confitería

Fuente: Elaboración propia basada en la norma ISO 16140-3:2021

esto permitiría evaluar la posibilidad de reducir el tiempo de incubación de 72 a 60 h. Ambos tiempos mostraron resultados equivalentes y conformes.

Verificación de la implementación

Las desviaciones estándar intralaboratorio (SIR) obtenidas en la verificación, junto con el doble de las desviaciones estándar interlaboratorio de reproducibilidad (SR) reportadas en la validación, se presentan en la Tabla VI según el método alternativo y el microorganismo evaluado.

Ambos métodos alternativos cumplieron con el criterio de aceptabilidad establecido para la verificación de la implementación, ya que sus SIR fueron inferiores al doble de las SR reportadas en la validación, tanto para mohos como para levaduras.

Verificación de los artículos alimentarios

Las desviaciones estimadas (eBias) obtenidas para los tres niveles de contaminación (inóculo bajo, medio y alto) aplicados en cada tipo de matriz se presentan en las Tablas VII, VIII y IX.

Para todos los métodos, los resultados de las cinco matrices evaluadas muestran que, para cada nivel de contaminación, la diferencia entre los valores obtenidos en la matriz y en el inóculo fue menor que 0,5 log10. Esto confirma que los métodos cumplen con el criterio de aceptación requerido en esta etapa de verificación.

Conclusiones

Se verificaron tres metodologías alternativas, Petrifilm RYM, MC-Media Pad YM y Microfast YM, para la cuantificación de mohos y levaduras en una empresa de alimentos, siguiendo las especificaciones de la norma ISO 16140-3:2021.

Se construyó una base de datos con las matrices en las que se realiza el recuento de mohos y levaduras en seis de las principales plantas de la empresa.

Se estandarizó un procedimiento para obtener cócteles de inóculos de mohos y levaduras en volúmenes suficientes y con concentraciones estables, que se mantuvieron sin variaciones significativas durante cinco meses.

Tabla VI.
Resultados de la verificación de la implementación

Método Alternativo	Levaduras			Mohos		
	SIR (verificación)	2 x SR (validación)	Criterio de aceptación	SIR (verificación)	2 x SR (validación)	Criterio de aceptación
Petrifilm RYM	0,0275	0,1920	Conforme	0,0720	0,1920	Conforme
MC-Media Pad YM	0,0688	0,3853	Conforme	0,0581	0,3853	Conforme

SIR: Desviación estándar intralaboratorio. SR: Desviación estándar de reproducibilidad interlaboratorio

Tabla VII.
Matrices seleccionadas en la verificación

Matriz Conflictiva	Levaduras (eBias)				Mohos (eBias)			
	Inóculo bajo	Inóculo medio	Inóculo alto	Resultado	Inóculo bajo	Inóculo medio	Inóculo alto	Resultado
Harina	0,47	0,46	0,06	Conforme	0,12	0,03	0,12	Conforme
Concentrado de Naranja	0,41	0,03	0,04	Conforme	0,12	0,11	0,16	Conforme
Mayonesa	0,37	0,15	0,03	Conforme	0,27	0,21	0,06	Conforme
Sirope	0,13	0,02	0,06	Conforme	0,17	0,11	0,12	Conforme
Cacao	0,33	0,00	0,04	Conforme	0,44	0,16	0,07	Conforme

eBias: Desviación estimada

Tabla VIII.
Resultados de verificación de artículos alimentarios (MC-Media Pad YM)

Matriz Conflictiva	Levaduras (eBias)				Mohos (eBias)			
	Inóculo bajo	Inóculo medio	Inóculo alto	Resultado	Inóculo bajo	Inóculo medio	Inóculo alto	Resultado
Harina	0,01	0,23	0,07	Conforme	0,07	0,04	0,12	Conforme
Concentrado de Naranja	0,30	0,13	0,07	Conforme	0,01	0,06	0,04	Conforme
Mayonesa	0,20	0,03	0,04	Conforme	0,04	0,04	0,11	Conforme
Sirope	0,14	0,02	0,06	Conforme	0,00	0,09	0,00	Conforme
Cacao	0,34	0,03	0,11	Conforme	0,06	0,05	0,02	Conforme

eBias: Desviación estimada

Tabla IX.
Resultados de verificación de artículos alimentarios (Microfast YM)

Matriz Conflictiva	Levaduras (eBias)				Mohos (eBias)			
	Inóculo bajo	Inóculo medio	Inóculo alto	Resultado	Inóculo bajo	Inóculo medio	Inóculo alto	Resultado
Harina	0,02	0,04	0,02	Conforme	0,19	0,25	0,04	Conforme
Concentrado de Naranja	0,05	0,00	0,08	Conforme	0,01	0,09	0,14	Conforme
Mayonesa	0,08	0,05	0,01	Conforme	0,03	0,14	0,06	Conforme
Sirope	0,05	0,01	0,07	Conforme	0,00	0,05	0,06	Conforme
Cacao	0,18	0,17	0,17	Conforme	0,00	0,06	0,12	Conforme

eBias: Desviación estimada

Se confirmó la aplicabilidad de los tres métodos en diversas matrices. Para la verificación, se eligieron seis matrices representativas de interés para la empresa: una de fácil manejo y cinco con características "desafiantes". En Petrifilm RYM y MCMedia Pad YM, la selección se hizo siguiendo las dos fases de verificación; en Microfast YM, únicamente se aplicó la segunda fase, empleando las mismas matrices.

Los tres métodos mostraron una precisión adecuada (SIR conformes) y buena recuperación (eBias < 0,5 log10), incluso en matrices desafiantes, lo que confirma su correcto funcionamiento en las condiciones del laboratorio y su implementación en los análisis de rutina de la empresa.

Recomendaciones

Utilizar bolsas con filtro para retener partículas pigmentadas en matrices coloreadas, como el cacao, y así mejorar la visualización de colonias en MC-Media Pad YM sin necesidad de diluciones, especialmente en muestras con baja carga microbiana.

Optimizar el tiempo de incubación del método Petrifilm RYM y MCMedia Pad YM, realizando pruebas adicionales que evalúen la posibilidad de reducirlo de 72 a 60 horas, sin comprometer la recuperación microbiana.

Realizar un estudio financiero detallado e integral que considere no solo el costo directo de adquisición de las placas, sino también los ahorros indirectos asociados al método alternativo, como reducción de horas-hombre, liberación anticipada de lotes, disminución del uso y mantenimiento de autoclaves e incubadoras.

Referencias Bibliográficas

ADRIA Développement. 2022. Validation study according to EN ISO 16140-2:2016—3MTM PetrifilmTM Rapid Yeast and Mold count plate (No. 3M 01/13-07/14; NF VALIDATION). AFNOR Certification.

Beuchat LR, Mann DA. 2016. Comparison of new and traditional culture-dependent media for enumerating foodborne yeasts and molds. Journal of Food Protection 79(1):95-111.

Campden BRI, Q Laboratories. 2021. Method Comparison Study Report for the ISO 16140-2:2016 validation of MC-Media Pad YM (No. 2015 LR51; MicroVal Validation). MICROVAL.

FDA. 2001. Bacteriological Analytical Manual. U.S. Food and Drug Administration.

Hussain MA, Dawson CO. 2013. Economic impact of food safety outbreaks on food businesses. Foods 2(4):585-589.

ISO 16140-1:2016. Norma internacional ISO 16140-1. 2016. Microbiología de la cadena alimentaria. Validación de métodos. Parte 1: Vocabulario. Suiza. Disponible en: https://www.iso.org/standard/62936.html

ISO 16140-3:2021. Norma internacional ISO 16140-3. 2021. Microbiología de la cadena alimentaria. Validación de métodos. Parte 3: Protocolo para la verificación de métodos de referencia y métodos alternativos validados en un único laboratorio. Suiza. Disponible en: https://www.iso.org/obp/ui/en/#iso:std:iso:16140:-3:ed-1:v1:en

Lei L, Gone S, Benzinger MJ Jr, Thompson W, Bastin B. 2021. Validation of the MicroFast® Yeast and Mold Count Plate (YM) for Enumeration of Yeast and Mold in Selected Foods. AOAC Performance Tested Method Report 122101: 1-26.

Marc RA. 2022. Implications of mycotoxins in food safety. En: Mycotoxins and Food Safety—Recent Advances. IntechOpen. Disponible en: https://doi.org/10.5772/intechopen.102495

Putri F, Surati S, Sitorus AAM, Nagur KS, Cahyaningsih E, Wilasti Y, Sihotang MAED. 2024. Performance characteristics of the quantitative method for *Staphylococcus aureus* in food products corresponds to ISO 16140-3:2021. Eruditio: Indonesia Journal of Food and Drug Safety 4(2): Article 2.

Samayoa A, Hernández S. 2023. Validación del método oficial AOAC 986.33 para el recuento de *Escherichia coli* en leche humana, bajo las condiciones del Laboratorio del Hospital Regional de Occidente. Universidad Galileo,

Facultad de Ciencias de la Salud.

SENCAMER. Norma Venezolana COVENIN 1337-1990: Alimentos. Métodos para recuento de mohos y levaduras. Disponible en: sencamer.gob.ve/ sencamer/normas/1337-1990.pdf

SENCAMER. Norma Venezolana COVENIN 1126-2022. Toma, identificación y preparación de muestras para el análisis microbiológico. Disponible en: sencamer.gob.ve/sencamer/normas/1126-2022.pdf

Tournas V, Stack M, Mislivec P, Koch H, Bandler R. 2001. Bacteriological Analytical Manual. Capítulo 18: Yeasts, molds, and mycotoxins. 8.ª ed. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Silver Spring, MD.

Zagovalov MTK, Leyva Castillo V, Ramón Corría M, Puig Peña Y, Ferrer Márquez Y. 2023. Procedimiento para la verificación de métodos microbiológicos cualitativos de referencia de la cadena alimentaria. Revista CENIC Ciencias Biológicas 54:248-259.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Factores psicológicos y aptitudinales como predictores del bloqueo en el rendimiento matemático en estudiantes universitarios venezolanos de primer ingreso

Psychological and aptitudinal factors as predictors of mental blocks in mathematical performance among first-year Venezuelan university students

Jorge L. Rodríguez P.

Resumen

El comienzo de la vida universitaria representa un momento crucial de cambio académico, en el que las matemáticas constituyen un gran obstáculo para muchos estudiantes. En Venezuela, este reto se intensifica debido a una crisis socioeconómica compleja. Este artículo busca explorar los factores psicológicos, como la ansiedad matemática y la autoeficacia, así como las brechas en el conocimiento básico del bachillerato, que pueden frenar el rendimiento en matemáticas de los estudiantes que recién ingresan a la universidad. Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura especializada y se llegó a la conclusión que la combinación de una base conceptual débil y un alto nivel de ansiedad crea un ciclo vicioso que socava la confianza del estudiante, lo que a su vez perpetúa el bajo rendimiento. Se sugiere implementar diagnósticos tempranos y programas de nivelación que incluyan un enfoque psicoeducativo.

Palabras clave: Ansiedad Matemática, Autoeficacia, Transición Universidad, Rendimiento Académico, Educación Matemática, Venezuela

Abstract

The beginning of university life marks a crucial academic transition, during which mathematics becomes a major obstacle for many students. In Venezuela, this challenge is intensified by a complex socioeconomic crisis. This article aims to explore psychological factors, such as math anxiety and self-efficacy, as well as gaps in basic high school knowledge, that may hinder the mathematical performance of first-year university students. An extensive review of specialized literature was conducted, leading to the conclusion that the combination of a weak conceptual foundation and high levels of anxiety create a vicious cycle that undermines students' confidence, thereby perpetuating low performance. The study suggests implementing early diagnostic assessments and leveling programs that incorporate a psychoeducational approach.

Keywords: Math Anxiety; Self-Efficacy; Transition to University; Academic Performance; Mathematics Education, Venezuela

Profesor de Matemáticas y Física, Cátedra de Matemática, Física y Bioestadística. Departamento de Formación General y Complementaria, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas- Venezuela. Correspondencia: jolis1796@gmail.com
Orcid: 0009-0004-4513-9863

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.12
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 27/10/2025
Aprobación: 08/11/2025
Rev. Fac. Farmacia 88(2): 290-294. 2025

Introducción

La transición de la educación media a la universidad en Venezuela supone un gran desafío pedagógico, especialmente en las áreas de STEM, siglas en inglés de science (ciencia), technology (tecnología), engineering (ingeniería) y mathematics (matemáticas). Las materias de Cálculo, Álgebra y Estadística son fundamentales para la formación científica en la universidad; sin embargo, varios estudios han revelado tasas altas de repetición y deserción en los primeros semestres (Muñoz y col., 2016). Este fenómeno se ha relacionado con deficiencias conceptuales previas, actitudes negativas hacia las matemáticas y ansiedad académica (Delgado y col., 2020), factores que dificultan la adaptación del estudiante al rigor del pensamiento abstracto universitario. Aunque aspectos estructurales, como la disponibilidad de recursos y la formación de los docentes, son importantes, este artículo se enfoca en dos dimensiones intrínsecas del estudiante: la psicológica y la aptitudinal. Aquí, el "bloqueo" no se interpreta como una incapacidad, sino como la inhibición del potencial del estudiante debido a la combinación de barreras emocionales y cognitivas. El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia sobre cómo la ansiedad matemática y las lagunas en los conocimientos previos se entrelazan, creando un panorama poco favorable para el éxito académico en sus inicios.

Factores aptitudinales: la fragilidad de los cimientos

El bachillerato en Venezuela debería ofrecer las herramientas necesarias en álgebra, geometría y razonamiento lógico para que los estudiantes puedan enfrentar el currículo universitario. Sin embargo, numerosos estudios indican una deficiencia sistémica en la preparación.

Deficiencias en el conocimiento previo: en las universidades autónomas, la mayoría de los estudiantes de los primeros semestres de ingeniería enfrentan serias dificultades con fracciones, factorización, resolución de ecuaciones lineales y cuadráticas, así como con la comprensión de funciones básicas. En estos primeros semestres, es común ver errores recurrentes en materias que requieren un nivel matemático más avanzado. Este fenómeno pone de manifiesto una brecha entre los conceptos y procedimientos que los estudiantes han asimilado y los objetivos pedagógicos establecidos en los programas universitarios. Estas inconsistencias sugieren que las bases matemáticas de los alumnos son insuficientes y que su comprensión conceptual no se alinea con los objetivos de aprendizaje significativo propuestos por el modelo educativo. Como consecuencia, estas limitaciones impactan directamente en el desarrollo de las competencias lógico-matemáticas, esenciales para su formación profesional (Colina y Romero, 2021). Estas habilidades son requisitos fundamentales para el cálculo diferencial.

Procedimientos aritméticos descontextualizados: según la Universidad Católica Andrés Bello (2025), la enseñanza de las matemáticas en el sistema educativo venezolano se centra principalmente en estos procedimientos, lo que dificulta la comprensión conceptual y la aplicación práctica del conocimiento. Como resultado, las áreas de geometría y estadística son las que presentan los mayores rezagos y debilidades curriculares.

Impacto de la crisis educativa nacional: la crisis humanitaria en Venezuela ha afectado profundamente la educación media, creando condiciones que comprometen tanto la cobertura como la calidad del aprendizaje. La masiva migración de docentes, las interrupciones en las clases por problemas en el calendario escolar, y la falta de materiales y recursos didácticos han llevado a que los estudiantes enfrenten importantes lagunas en sus conocimientos básicos, generando una "brecha de aprendizaje" que se extiende hasta la educación superior (UNICEF, 2024, 2025; Harvard Kennedy School, 2024; The New Humanitarian, 2025; ICJ, 2024; El País, 2024). Este déficit no solo se manifiesta en la cantidad de contenido no aprendido, sino también en la profundidad y la comprensión de los conceptos, limitando la capacidad de los estudiantes para asimilar nuevas ideas y aplicar el razonamiento matemático y científico de manera efectiva.

Factores psicológicos: la barrera afectiva

La dimensión psicológica desempeña un papel tan crucial como la aptitud. Un estudiante con una base sólida pero un alto nivel de ansiedad puede ver afectado su rendimiento, mientras que otro con fundamentos más débiles pero una gran autoeficacia puede encontrar la resiliencia necesaria para superar los obstáculos.

Ansiedad matemática: se describe como un estado de incomodidad, tensión y aprensión que interfiere con la manipulación de números y la resolución de problemas matemáticos, tanto en el ámbito académico como en la vida diaria (Dowker y col., 2016). En el contexto universitario venezolano, esta ansiedad se presenta como un "pánico paralizante" ante exámenes y prácticas, lo que puede llevar a cometer errores por descuido, a experimentar bloqueos mentales y a evitar la materia. Es un fuerte predictor de bajo rendimiento, independientemente de la capacidad real del estudiante.

Baja autoeficacia percibida: la autoeficacia, un concepto clave en la teoría social cognitiva de Bandura (1997), se refiere a la creencia en nuestra propia capacidad para organizar y llevar a cabo las acciones necesarias para alcanzar un rendimiento específico. Los estudiantes que llegan a la universidad con recuerdos de fracasos previos en matemáticas tienden a desarrollar una baja autoeficacia. Suelen dudar de su habilidad para resolver problemas, atribuyen sus éxitos a la suerte y sus fracasos a una falta de habilidad, lo que los lleva a rendirse fácilmente ante cualquier dificultad (Hackett y Betz, 1989). Investigaciones recientes en Venezuela han confirmado la importancia de la autoeficacia académica en el desempeño y la permanencia de los estudiantes universitarios. Por ejemplo, Reyes (2020) demostró que la percepción de autoeficacia tiene un impacto significativo en la confianza de los estudiantes en sus habilidades académicas y que dicha confianza varía según el género y el área de estudio. Además, García (2024) identificó que los niveles de autoeficacia general y académica en estudiantes universitarios venezolanos son medios y que una mayor autoeficacia general se relaciona positivamente con la percepción de capacidad académica específica. Asimismo, García y Cabo (2022) encontraron que una mayor autoeficacia académica se asocia con una mayor satisfacción académica y persistencia en la educación superior, incluso en situaciones

adversas como la pandemia de COVID-19. Diversos estudios han demostrado que la autoeficacia académica influye directamente en la percepción del estrés y en la persistencia estudiantil. Méndez Duarte (2022) observó que los estudiantes con altos niveles de autoeficacia académica experimentan menos estrés académico, lo que favorece la continuidad de sus estudios. Esta relación sugiere que fortalecer la confianza en las propias capacidades puede ser una estrategia efectiva para mejorar no solo el rendimiento, sino también la retención en programas educativos exigentes. Estos hallazgos sugieren que las experiencias negativas previas en matemáticas pueden tener un efecto duradero en la autoeficacia y el rendimiento académico de los estudiantes venezolanos.

Interacción de los factores: un círculo vicioso

Estos factores no actúan de manera aislada; en realidad, se alimentan mutuamente en un ciclo dañino. Un estudiante con bases débiles (factor de aptitud) se enfrenta a un desafío universitario que no puede superar. Este primer fracaso incrementa su ansiedad y refuerza su baja autoeficacia (factores psicológicos). La ansiedad que surge afecta su capacidad para concentrarse y recuperar información de su memoria de trabajo (Ashcraft y Krause, 2007), lo que, a su vez, conduce a otro fracaso y a reforzar aún más sus creencias negativas. Si no se interviene, este círculo vicioso puede derivar en desmotivación, repetición de curso o incluso deserción.

Discusión y Conclusiones

La evidencia sugiere que el bajo rendimiento en matemáticas de los estudiantes universitarios de primer ingreso en Venezuela es un fenómeno de múltiples causas. Los bloqueos psicológicos y de aptitud desempeñan un papel central en este problema. La crisis del sistema educativo en el país ha intensificado las deficiencias en la formación básica y la transición a un entorno académico más exigente puede desencadenar la ansiedad matemática que muchos estudiantes ya llevan dentro.

Es crucial que las instituciones de educación superior en Venezuela implementen estrategias proactivas. Los cursos de nivelación, o "cursos cero", son necesarios, pero no deben limitarse a una simple revisión de contenidos. Deben incluir:

- **Diagnósticos Tempranos**: para identificar el nivel de conocimientos, así como los niveles de ansiedad y de autoeficacia de los estudiantes al ingresar.
- **Intervenciones Psicoeducativa**s: incorporar técnicas para manejar la ansiedad, como la reestructuración cognitiva y la relajación, y fomentar una "mentalidad de crecimiento" (Dweck, 2006), en la que los errores se vean como parte del proceso de aprendizaje.
- **Metodologías Activas**: utilizar enfoques de enseñanza que empoderen a los estudiantes, como el aprendizaje basado en problemas, para desarrollar su autoeficacia mediante logros sucesivos.

Romper el ciclo del bloqueo en matemáticas requiere un enfoque integral que aborde, con la misma determinación, la reparación de los cimientos conceptuales y el fortalecimiento de los pilares emocionales de los estudiantes.

Agradecimiento. A los Profesores María Gabriela Matos y Henry A. Delfín. B. por su valioso apoyo en la gestión.

Conflicto de interés. El autor declara que no existe conflicto de interés.

Referencias Bibliográficas

Ashcraft MH, Krause JA. 2007. Working memory, math performance, and math anxiety. Psychonomic Bulletin & Review 14(2):243-8.

Bandura A. Self-efficacy: The exercise of control. W.H. Freeman. 1997.

Colina P, Romero Y. 2021. Una tipología general de errores matemáticos para los estudiantes de ingeniería: A general typology of mathematical errors for engineering students. Encuentro Educacional 27(2):201-219.

Delgado I, Castro E, Pérez P. 2020. Estudio comparativo sobre ansiedad matemática entre estudiantes de Costa Rica y España. Universidad Nacional, CIDE. Revista Electrónica Educare 24(2):296-316.

Dowker A, Sarkar A, Looi CY. 2016. Mathematics anxiety: What have we learned in 60 years? Frontiers in Psychology 7:508.

Dweck CS. 2006. Mindset: The new psychology of success. Random House. https://adrvantage.com/wp-content/uploads/2023/02/Mindset-The-New-Psychology-of-Success-Dweck.pdf.

El País. 2024. Venezuela calls on retired teachers to return to schools amid staff shortages. El País (English). https://english.elpais.com/international/2024-10-10/venezuela-calls-on-retired-teachers-to-return-to-schools-amid-staff-shortages.html.

García D, Cabo R. 2022. Autoeficacia y satisfacción académica en estudiantes universitarios en tiempos de COVID-19. Revista Electrónica Educare 25(2):1-14.

García D. 2024. Autoeficacia general y autoeficacia percibida específica de situaciones académicas en estudiantes de educación universitaria en Venezuela: General self-efficacy and perceived self-efficacy specific to academic situations in university students in Venezuela. Encuentro Educacional 31(1):10-28.

García L, Pérez G, Tuz M, Estrada S. 2021. Percepción de autoeficacia en estudiantes universitarios: Estudio comparativo por sexo y área de conocimiento. Revista Relep - Educación y Pedagogía en Latinoamérica 2(4):103-122.

Hackett G, Betz NE. 1989. An exploration of the mathematics self-efficacy/mathematics performance correspondence. Journal for Research in Mathematics Education 20(3):261-273.

Harvard Kennedy School - Center for International Development. 2024. Teacher shortage in Venezuela (Policy brief / working paper). Harvard Kennedy School. https://www.hks.harvard.edu/sites/default/files/SYPA_2024_ReyesVillegas_CanteleSaenz.pdf.

ICJ (International Commission of Jurists). 2024. Venezuela: the collapse of public education. https://www.icj.org/venezuela-the-collapse-of-public-education/

Méndez Duarte. 2022. Autoeficacia académica y estrés académico en estudiantes universitarios. Sistemas Humanos 2(1):34-46.

Muñoz S, Muñoz C, Muñoz M. 2016. El rendimiento académico en las matemáticas básicas: Estudio de caso. AXIOMA (15):75-85.

Paredes Z, Iglesias M, Ortiz J. 2015. Una aproximación a las causas de la repitencia académica en álgebra: visión del docente. Revista de Investigación Educativa, Universidad Pedagógica Experimental Libertador, Núcleo Maracay, Venezuela. https://ve.scielo.org/pdf/pdg/v36n1/art12.pdf

The New Humanitarian. 2025. Anatomy of a fall: Venezuela's collapsing education system. https://www.thenewhumanitarian.org/feature/2025/07/22/anatomy-fall-venezuela-collapsing-education-system

UNICEF. 2024. Children on the Move – South America. Humanitarian Situation Report N° 1 (1 January – 30 June 2024). https://www.unicef.org/media/161301/file/LACRO-Humanitarian-Situation-Report-No.1-(Children-on-the-Move-South-America-and-other-crisis-affected-communities),30-June-2024.pdf

UNICEF. 2025. Venezuela Humanitarian Situation Report No.1 (Mid-Year 2025). https://www.unicef.org/media/173156/file/Venezuela-Humanitarian-Situation-Report-No.1-(Mid-Year)-30-June-2025.pdf

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Rizos definidos y saludables: Desarrollo y evaluación de la eficacia de un acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales

Defined and healthy curls: Development and evaluation of the efficacy of a leave-in conditioner with natural ingredients

Alexandra D Coronado Velásquez[1*], Yorlianys F Pérez García[2]
Laury G Arteaga Martínez[3], Andreyna D Ocanto Farías[4], Luisa Bucarito[5],
María Contreras[6], Albin Romero[7]

Resumen

El cabello rizado destaca por su fragilidad, su propensión a la sequedad y al *frizz*, así como por la dificultad que conlleva su cuidado. Estas características demuestran la necesidad de desarrollar soluciones diseñadas exclusivamente para atender sus exigencias. Este trabajo propone desarrollar un acondicionador sin enjuague formulado para abordar dichas particularidades y ofrecer soluciones efectivas. Dentro de su formulación se combinan activos naturales e innovadores. Esta combinación no solo actúa como un acondicionador intensivo, sino que también proporciona una retención óptima del rizo, gracias a su capacidad para formar una película ligera y flexible que mantiene la hidratación de la fibra capilar. Mediante un enfoque cualitativo y una metodología experimental, se evaluó la eficacia del producto en términos de propiedad desenredante, peinabilidad, control del *frizz*, retención del rizo y resistencia a la tracción, utilizando cabello humano rizado *ex vivo* como muestra. Esta investigación contribuye al desarrollo de soluciones capilares innovadoras, a la optimización de las rutinas de cuidado capilar y a la simplificación de procesos, sin comprometer la calidad ni la salud del cabello.

Palabras clave: Cabello rizado, acondicionador sin enjuague, extracto de rosa canina, aceite de coco, aceite de argán, manteca de karité, activos innovadores, cuidado capilar inclusivo, cabello texturizado, estudio *ex vivo*

Abstract

Curly hair stands out for its fragility, propensity to dryness and frizz, as well as the difficulty of caring for it. These characteristics demonstrate the need to develop solutions designed exclusively for their requirements. This research proposes the development of a leave-in conditioner formulated to address these particularities and offer effective solutions. Within its formulation, natural and innovative active ingredients are combined. This combination not only acts as an intensive conditioner but also provides optimal curl retention, thanks to its ability to form a light and flexible film that maintains hydration in the hair fiber. Using a qualitative approach and experimental methodology, the efficacy of the product was evaluated in terms of detangling property, combability, frizz control, curl retention, and tensile strength, using *ex vivo* curly human hair as a sample. This research contributes to the development of innovative hair solutions, optimizing hair care routines and simplifying processes, without compromising hair quality and health.

Keywords: Curly hair, leave-in conditioner, dog rose extract, coconut oil, argan oil, shea butter, innovative actives, hair care inclusive, texturized hair, *ex vivo* study.

Mención Tecnología Cosmética, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela. Correspondencia: alexandradcoronado@gmail.com

Orcid: [1]0009-0009-2369-5443 [2]0009-0005-6487-9215
[3]0009-0006-5063-0758 [4]0009-0000-0488-3363
[5]0009-0000-4522-5121 [6]0009-0002-0506-5615
[7]0009-0000-6634-1084

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.13
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 17/10/2025
Aprobación: 30/10/2025

Introducción

El cabello es un filamento proteico compuesto principalmente por queratina rica en cisteína, reforzada mediante puentes de disulfuro, además de lípidos, agua, melanina y oligoelementos que modulan sus propiedades físicas y químicas (Fernandes y col., 2023). La estructura del cabello se organiza en tres regiones principales: la cutícula, la corteza (córtex) y la médula, cada una con funciones específicas que determinan las propiedades físicas, químicas y estéticas del cabello (Fernandes y col., 2023). El cuero cabelludo es una estructura cutánea especializada que proporciona el soporte anatómico, vascular y funcional para el crecimiento del cabello. Está compuesto por cinco capas (piel, tejido conectivo, aponeurosis, tejido laxo y periostio), siendo no solo el sustrato físico del cabello, sino también un entorno biológico dinámico que regula su crecimiento, nutrición y renovación (Moreno, 2005).

No obstante, este filamento exhibe propiedades que trascienden su microanatomía. En tal sentido, la morfología del cabello, especialmente su forma rizada u ondulada, está determinada principalmente por la morfología del folículo piloso: los folículos redondos producen cabello liso, mientras que los folículos ovalados o aplanados generan cabello ondulado o rizado (Cloete y col., 2019).

Ante la complejidad inherente a la morfología capilar y la necesidad de una comprensión más profunda de la diversidad capilar, André Walker desarrolló un sistema de tipificación que organiza el cabello en cuatro tipos principales, basado en su textura y patrón de rizo, como se explica en la Tabla I.

Se puede deducir, entonces, que la configuración rizada del cabello conlleva ciertas particularidades. Así, debido a la forma cerrada de sus bucles, es más propenso a la rotura, el *frizz*, la opacidad y la deshidratación, lo que exige cuidados específicos para preservar su salud y su estética (Skedung y col., 2021).

Actualmente, la industria cosmética ha desarrollado productos específicos para el cabello rizado, centrados en la hidratación, la nutrición y la definición, sin alterar su textura. La rutina comienza con un champú de limpieza suave para preservar los aceites naturales (Ríos, 2014), seguido de acondicionadores que aportan hidratación profunda, mejoran la manejabilidad y reducen el *frizz* (Faria y col., 2013). Cabe destacar que también se emplean acondicionadores sin enjuague, que, a diferencia de los tradicionales, son más ligeros (Ratan y Yadav, 2022). Para la definición, se emplean cremas y geles fijadores (Syed y col., 2022) y posteriormente, aceites capilares para una fijación flexible (Phong y col., 2022).

Como se puede evidenciar, el cuidado capilar es una inversión significativa para muchas personas, especialmente para quienes tienen cabello rizado, ya que este requiere productos específicos y una rutina de cuidado más exhaustiva.

Ahora bien, considerando que entre el 60% y el 70% de la población mundial posee algún tipo de textura capilar y que el mercado del cabello texturizado se proyecta alcanzar los $15 mil millones para 2033, se evidencia claramente una gran oportunidad comercial(Waeckel y col., 2024). Sin embargo, para tener éxito en este mercado, es crucial considerar la tendencia actual en el cuidado capilar, que se orienta hacia

Tabla I.
Clasificación de los patrones de rizo y sus características clave

	Clasificación											
	Tipo 1			Tipo 2			Tipo 3			Tipo 4		
Patrón del rizo	Liso			Ondulaciones suaves			Ondulado a muy ondulado			Rizos apretados o enredados		
Subcategoría	Tipo 1a	Tipo 1b	Tipo 1c	Tipo 2a	Tipo 2b	Tipo 2c	Tipo 3a	Tipo 3b	Tipo 3c	Tipo 4a	Tipo 4b	Tipo 4c
Características Clave	Grosor de la hebra			Intensidad de la onda			Intensidad de la onda			Rizos apretados		

Fuente: Syed y col., 2022

una mayor conciencia de los beneficios de los ingredientes de origen natural (Sen y col., 2024). Por lo tanto, invertir en productos que cumplan con estos criterios no solo atraerá a un segmento de consumidores en crecimiento, sino que también generará valor añadido.

El análisis de las prácticas actuales en el cuidado del cabello rizado revela una necesidad de productos que ofrezcan disminución de la fragilidad y la sequedad, mejoren la apariencia opaca, el *frizz* y la dificultad para peinar. Para abordar esta necesidad, se propone desarrollar un acondicionador sin enjuague formulado con ingredientes naturales que ofrezca múltiples beneficios en un solo paso.

En la actualidad, para evaluar la eficacia e impacto del producto en la fibra capilar se emplean diversos métodos, como el análisis de pérdida de proteínas, el brillo y la resistencia mecánica al peinado, entre otros. Sin embargo, la selección de la metodología depende de la propiedad específica a evaluar (Da Gama y col., 2017).

Estos métodos pueden agruparse en dos enfoques principales: biofísicos y biomecánicos. Los métodos biofísicos se centran en las interacciones físicas entre los agentes acondicionadores y la fibra capilar. En este contexto, para los objetivos de este estudio, se evaluarán propiedades como la retención de rizo y la capacidad anti *frizz*, dentro de esta clasificación (Weiand y col., 2023).

Por su parte, los métodos biomecánicos evalúan las propiedades del cabello relacionadas con su comportamiento frente a fuerzas mecánicas y cómo afectan el funcionamiento y/o estructura de la fibra capilar. En consecuencia, este estudio incluirá pruebas de resistencia a la tracción, desenredado y peinabilidad, para determinar si el producto cumple con las necesidades específicas del cabello rizado (Kardile y col., 1985).

De forma complementaria, la microscopía óptica es un método que permite la observación directa de la morfología del cabello, cuya apariencia es un reflejo de la estructura superficial de la fibra capilar, específicamente la cutícula. El microscopio óptico detecta las zonas de dispersión de la luz, lo que hace visibles los cambios en la cutícula inducidos por el acondicionador (Nagase, 2019).

Por lo anteriormente expuesto, el presente estudio tuvo como objetivo

evaluar la eficacia de un acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales para cabello rizado. Para la consecución de este objetivo se procedió a 1. Formular un acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales para cabello rizado; 2. Caracterizar el acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales para cabello rizado; 3. Evaluar las propiedades biofísicas del cabello rizado tratado con el acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales; 4. Evaluar las propiedades biomecánicas del cabello rizado tratado con un acondicionador sin enjuague, con ingredientes naturales; 5. Evaluar las propiedades morfológicas del cabello rizado tratado con un acondicionador sin enjuague, con ingredientes naturales.

Metodología

Formulación del acondicionador sin enjuague

Se formuló el acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales siguiendo la metodología de ensayo y error. Las materias primas y sus cantidades se seleccionaron de acuerdo con una exhaustiva revisión bibliográfica, priorizando el origen natural, las concentraciones óptimas de uso y el mecanismo de acción de los activos cosméticos.

Caracterización del acondicionador sin enjuague

Propiedades organolépticas

Para el análisis de las propiedades organolépticas, se evaluó el producto mediante los sentidos, determinando su color, olor y apariencia.

Propiedades fisicoquímicas

Se realizó la medición de pH siguiendo la metodología descrita en la USP 47, capítulo <91>, empleando un potenciómetro de la marca OHRUS, modelo STARTER 2200, con un electrodo de vidrio combinado ST322, a 25± 2°C.

Se determinó la gravedad específica, mediante medición por triplicado, según el procedimiento establecido en la USP 47, capítulo <841>, utilizando un picnómetro de vidrio para muestras semisólidas a 25±2°C.

La cuantificación de la viscosidad se realizó por triplicado de acuerdo con el procedimiento establecido en la USP 47, capítulo <912>, empleando un viscosímetro Brookfield Synchro-Lectric Viscometer LVT a 25 ± 2°C.

El comportamiento reológico se midió por triplicado empleando la metodología establecida en la USP 47, capítulo <912>; para ello, se utilizó un reómetro Brookfield RV DV-III Ultra (cono y plato) equipado con una aguja CPE-51. Las mediciones se realizaron a una temperatura de 25 ± 2 °C, variando las velocidades de deformación en secuencias ascendentes y descendentes. Las lecturas se tomaron cada 30,2 segundos para obtener un reograma completo. Los resultados se expresaron en miliPascal-segundo (mPa·s).

Evaluación de la eficacia del acondicionador sin enjuague

Para la evaluación de la eficacia del acondicionador, se empleó cabello humano, latino, natural, rizado, tipo de rizo 3A y de color castaño.

Para asegurar la reproducibilidad de los resultados, se utilizaron muestras de cabello de aproximadamente 10 g. Previo a la realización de las pruebas, todos los mechones se sometieron a un acondicionamiento según la metodología de Dabbur y col. (2019) con modificaciones. Este acondicionamiento incluye un lavado de 2 minutos con 2 mL de champú neutro, un enjuague de 1 minuto y el secado del exceso de humedad con 2 toallas de papel. Cabe destacar que un mechón se utilizó como control (solo champú) y a los restantes se les aplicó 1 g de acondicionador sin enjuague, con ingredientes naturales.

Evaluación de las propiedades biofísicas

Retención de rizo

La evaluación de la retención del rizo se realizó según la metodología modificada de Patwardhan-Huber y Gemba (2014). Se usaron cinco mechones de cabello de aproximadamente 1,5 gramos, previamente acondicionados, que se enrollaron en corchos, se fijaron y se secaron con un difusor a velocidad media durante 7 minutos. Tras un enfriamiento de 5 minutos a temperatura ambiente, los rizos se liberaron y se suspendieron para medir su longitud inicial (Lo) con una cinta métrica.

Luego, los mechones se expusieron a un ambiente húmedo durante cinco horas, tras lo cual se midió la longitud final (Lt). El valor de retención del rizo se calculó usando la siguiente ecuación:

$$\% = \frac{L - Lt}{L - Lo} * 100$$

Donde:

- L= Largo del cabello (cm).
- Lo= Longitud del rizo del cabello después del secado (cm).
- Lt= Largo del rizo del cabello después del tratamiento climático (cm).

Para asegurar la comparabilidad, el procedimiento se aplicó de forma idéntica tanto a los mechones tratados como a un mechón de control.

Capacidad anti *frizz*

La evaluación de la capacidad anti *frizz* se realizó siguiendo la metodología modificada de Dabbur y col. (2019). Los mechones, previamente desenredados, fueron expuestos durante 24 horas en un ambiente húmedo. Luego, se colocaron sobre papel milimetrado para trazar sus bordes y, posteriormente, medir su ancho a la mitad con una regla. Se realizó, además, una evaluación visual, documentando los hallazgos mediante fotografías tomadas con una cámara Canon EOS Rebel T100 (18 MP, lente 18-55 mm), colocada sobre un trípode a 47 cm de distancia y a 115 cm de altura. Para asegurar la comparabilidad, el procedimiento se aplicó de forma idéntica tanto al mechón tratado como al control.

Evaluación de las propiedades biomecánicas

Propiedad desenredante

La evaluación de la capacidad desenredante se realizó según la metodología de Johnson (2018), con algunas modificaciones. Se peinó manualmente con un peine de dientes finos un mechón de

cabello húmedo tratado con acondicionador, sin enjuague, hasta desenredarlo por completo. Posteriormente, para inducir enredos, la punta del mechón se sumergió tres veces en agua y luego se volvió a peinar hasta desenredarlo, y se repitió el proceso al menos tres veces. Igualmente, se repitió el mismo procedimiento en un mechón de control.

Los parámetros de evaluación incluyeron el número promedio de pasadas del peine necesarias para desenredar por completo cada mechón y se compararon los resultados entre el mechón tratado y el de control.

Con el fin de asegurar la precisión de los resultados, el mismo evaluador llevó a cabo el procedimiento, eliminando así posibles variaciones entre evaluadores, ya que es fundamental en esta prueba mantener una fuerza y un ritmo constantes al peinar cada mechón.

Peinabilidad

La evaluación del deslizamiento del peine se realizó según la metodología de Dabbur y col. (2019) con algunas modificaciones. Tras aplicar el acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales, se utilizó un peine de dientes finos junto con una regla metálica de 50 cm de longitud, adherida a papel milimetrado, para medir la longitud del mechón de cabello. La distancia se registró hasta las diez pasadas. Para asegurar la precisión, el mismo evaluador llevó a cabo el procedimiento, manteniendo una fuerza y un ritmo constantes al peinar. Para obtener resultados comparables, el procedimiento se aplicó de forma idéntica tanto al mechón tratado como al control.

Resistencia a la tracción

La evaluación de la resistencia a la tracción se realizó según la metodología de Borse y col. (2023) con algunas modificaciones. Una hebra de cabello se aseguró por un extremo a un gancho fijo y, por el otro, a un platillo de bajo peso. Se aplicaron cargas progresivas de 5 gramos cada minuto sobre el platillo hasta la fractura de la hebra. La elongación se midió con papel milimetrado, definiendo la longitud inicial entre el punto de sujeción y el platillo. La carga final, en gramos, que causó la fractura fue registrada. El procedimiento se aplicó de forma idéntica a una hebra de un mechón tratado y a una de un mechón control para asegurar la comparabilidad de los resultados.

Evaluación de las propiedades morfológicas del cabello rizado

Para evaluar la morfología del cabello rizado, se utilizó un microscopio óptico Leica DMR XA. Se tomó aleatoriamente un cabello del mechón de muestra y otro del mechón control, y cada uno se fijó sobre un portaobjetos, sujetándolos por los extremos con una delgada tira de cinta adhesiva. Posteriormente, se visualizaron al microscopio con el objetivo 10x.

Resultados y Discusión

Revisada la evidencia y analizados los componentes y su funcionalidad, se procedió a elaborar el acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales, lo que permitió garantizar la obtención de un producto con un desempeño óptimo, tanto en el plano sensorial como en el funcional. En la Tabla II

se presenta la fórmula cuali-cuantitativa del acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales. Para ello, se pesó cada uno de los ingredientes y se formó una emulsión estable, en la que tanto los ingredientes de la fase oleosa (fase A) como los de la fase acuosa (fase B) se calentaron a 75 ± 2 °C y se mezclaron a esa misma temperatura mediante agitación continua, hasta alcanzar 30 ± 2 °C. Posteriormente se incorporaron los ingredientes termosensibles correspondientes a las fases C, D, E y F (Tabla II).

Caracterización del acondicionador

Concluido el proceso de elaboración del acondicionador, se procedió a su caracterización organoléptica y fisicoquímica. Cada evaluación se realizó por triplicado (Tabla III).

El comportamiento reológico y la viscosidad se evaluaron 48 horas después de la fabricación del producto. El acondicionador sin enjuague formulado con ingredientes naturales presenta un

Tabla II.
Fórmula cuali-cuantitativa del acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales

Fase	Componentes	Justificación	%p/p
A	Manteca de Butyrospermum Parkii	Agente de cuerpo	2
	Aceite de Cocos nucifera	Acondicionador	2
	Aceite de semilla de Argania Spinosa	Acondicionador	2
	Aceite de Persea Gratissima (aguacate)	Acondicionador	2
	Cera de abejas	Agente de cuerpo	0,5
	Manteca de cacao de semilla Theobroma	Agente de cuerpo	2
	Alcohol cetearílico (y) metosulfato de behentrimonio	Emulsificante primario	5
	Estearato de sorbitán y laurato de sorbitilo	Co emulsificante	3
B	PPG-20 Éter de metilglucosa	Humectante	3
	Cloruro de hidropropilo guar hidroxipropiltrimonio (y) cloruro de guar hidroxipropiltrimonio	Agente fijador	0,8
	Agua de ácido deshidroacético de alcohol bencílico	Preservante	0,5
	Agua	Vehículo	75,3
C	Seda hidrolizada	Activo cosmético (Hidratante)	0,4
D	Glicerina (y) butilenglicol (y) agua (y) extracto de flor de *Hibisco sabdariffa*	Antioxidante	0,5
	Aceite de semilla de *Helianthus annuus* (girasol) (y) extracto de fruto de Rosa canina (y) tocoferol	Antioxidante/Acondicionador	1
E	acetato de tocoferilo	Antioxidante	0,5
F	Fragrancia	Corrector de las propiedades organolépticas	0,5

Fuente: Datos propios

Tabla III.
Caracterización de las propiedades organolépticas y fisicoquímicas del acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales

Parámetro	Resultados
Aspecto	Crema homogénea
Color	Beige
Olor	Característico
pH	4,17± 0,17
Gravedad Específica (g/mL)	1,0773± 0,0037
Viscosidad (cP) Velocidad 1,5 rpm Husillo CP51	5230,76 ± 50,77

Fuente: Datos propios; n=3

comportamiento reológico característico de fluidos no newtonianos, específicamente de tipo pseudoplástico. En la Figura 1 se muestra su respectivo reograma, en el que se representa la relación entre la viscosidad, expresada en centipoise (cps), y la velocidad de corte del fluido, en revoluciones por minuto (rpm).

La curva descendente muestra la disminución de la viscosidad a medida que aumenta la velocidad de corte, un comportamiento típico de los fluidos pseudoplásticos. Por otro lado, la curva ascendente representa la recuperación de dicha viscosidad a medida que disminuye la velocidad de corte.

Este tipo de comportamiento reológico es sumamente deseable en el acondicionador desarrollado, ya que optimiza la aplicabilidad del producto al reducir la viscosidad durante su distribución en el cabello.

Propiedades biofísicas

Retención de rizo

La Figura 2 muestra una clara mejora en la retención del rizo del cabello tratado con el acondicionador en comparación con el control. La muestra de cabello mostró un 48,50 % de retención del rizo, lo que indica que el producto es significativamente eficaz para mantener la forma y la definición de los rizos. En marcado contraste, el control mostró una retención del rizo de solo 25,00%, lo que sugiere que, sin la aplicación del acondicionador, los rizos tienden a relajarse y a perder su forma con mucha mayor facilidad.

Velocidad (rpm)	Promedio Viscosidad (cps)	DS
0,60	3049,27	± 1914.87
1,50	5569,23	± 345.77
3,00	4809,79	± 69.76
6,00	3549,81	± 71.41
12,00	2430,78	± 55.48
6,00	3765,56	± 162.45
3,00	5678,54	± 502.32
1,50	8445,89	± 224.6
0,60	13606,63	± 425.71

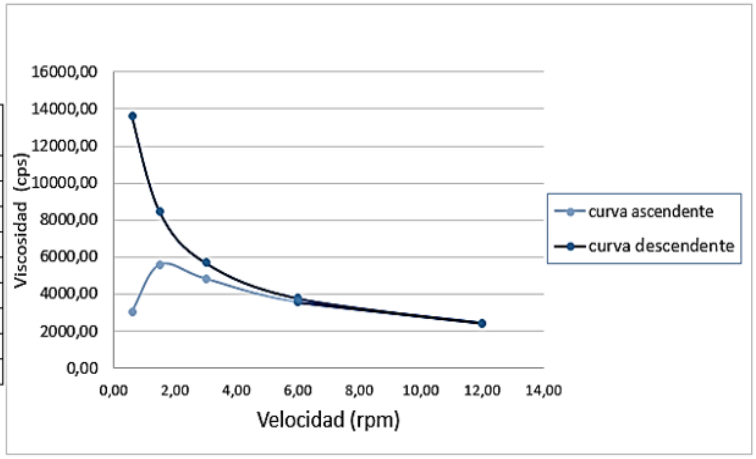
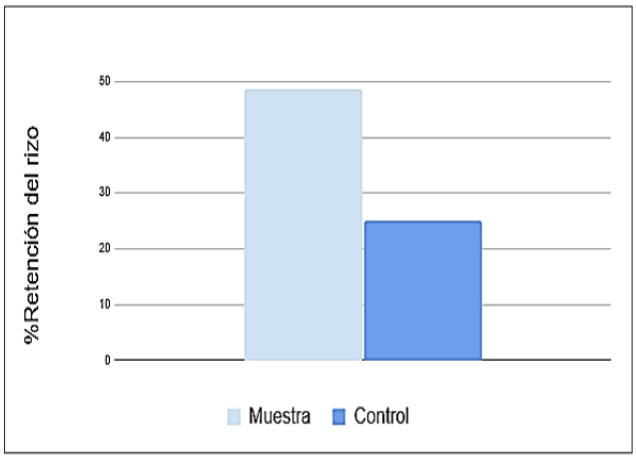


Figura 1. Reograma del acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales. Fuente: datos propios. Valores medidos con el viscosímetro Brookfield DV-III Ultra a 25 °C



	% Retencion del Rizo
Muestra	48.50
Control	25.00

Figura 2. Resultados obtenidos retención de rizo. Fuente: Datos propios (t-Student: Tc 11.806 y Tt 2.776) ($p<0.05$)

La mejora en la retención del rizo se debe a la acción sinérgica de polímeros catiónicos como el cloruro de hidroxipropiltrimonio de guar, el trimonio de hidroxipropil y el cloruro de hidroxipropiltrimonio guar, que forman películas flexibles, reducen la carga electrostática y mejoran la adhesión a la fibra capilar. No obstante, es importante destacar que la película obtenida a partir de esta mezcla polimérica presenta una estructura lo suficientemente flexible y liviana como para adaptarse al patrón natural del rizo sin imponer rigidez. Esta característica, aunque favorable para mantener la textura y la movilidad del cabello, también podría explicar por qué la mejora en la retención del rizo, si bien significativa, no alcanza valores más elevados.

Capacidad anti *frizz*

Los resultados de la Tabla IV muestran una reducción significativa del *frizz* en el cabello tratado con el acondicionador. El mechón de cabello control expuesto a condiciones de humedad alcanzó un promedio de ancho de 8,25 cm. En contraste, el mechón tratado con la muestra mostró un promedio de ancho de solo 5,15 cm, lo que representa una reducción del *frizz* del 60,19%.

Esta mejora también se atribuye a los aceites presentes en el acondicionador, que actúan sellando la cutícula capilar. Al alisar y mantener las cutículas compactas, evitan que la fibra capilar absorba humedad en exceso del ambiente y se expanda. Esto reduce el *frizz* característico del levantamiento cuticular, ayuda a conservar los rizos más definidos, controlados y con una textura uniforme.

Propiedades biomecánicas

Propiedad desenredante y peinabilidad

La evaluación del acondicionador sin enjuague para cabello rizado con ingredientes naturales demostró una mejora significativa en la capacidad desenredante; esto se evidenció en la reducción significativa de pasadas de peine necesarias: el control requirió 17,5 pasadas, mientras que el cabello tratado solo 5,50 pasadas (Tabla V).

Tabla IV.
Resultados obtenidos capacidad anti frizz

Mechones de Cabello CONTROL	PROMEDIO ancho (cm)	Mechones de Cabello MUESTRA	PROMEDIO ancho (cm)	% de Reducción del Frizz
ESTUFA	8,25	Muestra 1	5,15	60,19

Fuente: Datos propios. n=2

Tabla V.
Resultados obtenidos capacidad desenredante

MUESTRA		CONTROL	
Muestras de Mechones de Cabello	N° de pasadas del peine	Muestras de Mechones de Cabello Control	N° de pasadas del peine
M1	5,5	C1	22
M2	5	C2	13
M3	6	C3	17,5
Promedio	5,50	Promedio	17,50
DS	0,50	DS	4,50

Fuente: Datos propios (t-student: Tc: 10.503, Tt2.262) (p<0,05)

Tabla VI.
Resultados obtenidos peinabilidad

Mechon de Cabello con Muestra		
Promedio Total	Peinabilidad	Desviacion Estandar
24,27	73,54	2,53
Mechon de Cabello Control		
Promedio Total	Peinabilidad	Desviacion Estandar
17,07	51,74	2,30

Fuente: Datos propios (t-Student: Tc 10.503 Tt: 2.262) (p< 0,05) n=10

La mejora en esta propiedad se atribuye a la acción sinérgica de los aceites acondicionadores, que según Mhaskar y col. (2021), sellan la cutícula capilar y generan una superficie más uniforme y suave. Este efecto, a su vez, reduce la formación de nudos y la propensión a la rotura. Dicha optimización es importante, dado que las cutículas levantadas favorecen que el cabello se enrede con facilidad, lo que dificulta su manejo y provoca un aspecto encrespado, y al formar una película lipídica sobre la superficie del cabello, los aceites ayudan a cerrar las escamas de la cutícula, lo que reduce la fricción entre fibras y mejora la uniformidad superficial.

Por otro lado, los resultados de la evaluación de la peinabilidad del cabello respaldan los datos previamente presentados. Tal como se muestra en la Tabla VI, el mechón tratado con la muestra alcanzó un valor promedio de peinabilidad de 73,54, lo que evidencia una mejora significativa en comparación con el mechón control, cuyo promedio fue de 51,74. Esta diferencia refleja una mayor dificultad para peinar el cabello no tratado. En tal sentido, se confirma que la combinación de aceites, en las concentraciones empleadas, ejerce un efecto positivo sobre la manejabilidad del cabello.

Resistencia a la tracción

Para determinar el impacto del acondicionador sin enjuague con ingredientes naturales sobre el desempeño mecánico del cabello, se analizó el comportamiento de las fibras capilares bajo estiramiento. En el Gráfico 1 se observa que la curva de la muestra tratada se sitúa de forma consistente por encima de la del control. Esto indica que las fibras capilares a las que se les aplicó el acondicionador sin enjuague requieren

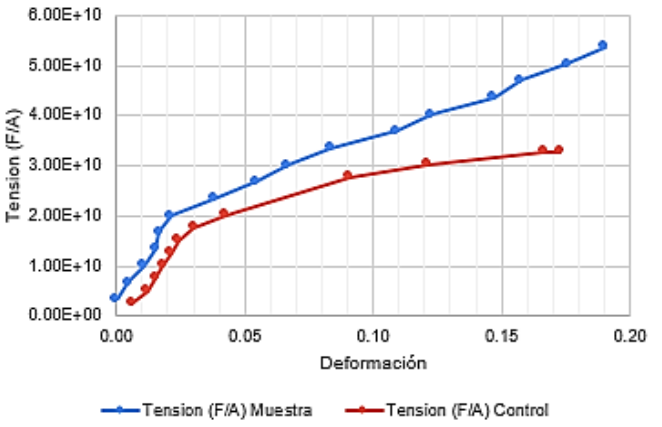


Gráfico 1. Resultados resistencia a la tracción.
Fuente: Datos propios (t-Student: Tc 6,2681 y Tt 2,1603) (p<0,05)

una mayor tensión para alcanzar el mismo nivel de deformación, lo que evidencia una mejora en su comportamiento mecánico.

En consecuencia, estos resultados demuestran que una sola aplicación del acondicionador sin enjuague incrementa la resistencia a la tracción de las fibras capilares. Lo que se traduce en un cabello más fuerte y menos susceptible a fracturas bajo condiciones de estrés mecánico.

Evaluación de las propiedades morfológicas del cabello rizado

Como se observa en la Figura 3, las imágenes obtenidas revelan diferencias significativas en la morfología de las fibras capilares.

La imagen (a), correspondiente a la hebra tratada con el acondicionador, muestra una cutícula notablemente plana y lisa, con sus unidades superpuestas selladas y uniformemente alineadas, lo que indica una superficie capilar íntegra y saludable. Esta condición se atribuye a la acción de los aceites presentes en el acondicionador, que forman una película alrededor de la hebra capilar, favoreciendo el sellado de la cutícula, reduciendo la fricción y potenciando el brillo. En contraste, la imagen (b), que representa la hebra del control (sin acondicionador), exhibe una cutícula con sus unidades superpuestas elevadas y una superficie irregular. Este estado es resultado del daño por lavado y de la ausencia de ingredientes acondicionadores que favorezcan su sellado.

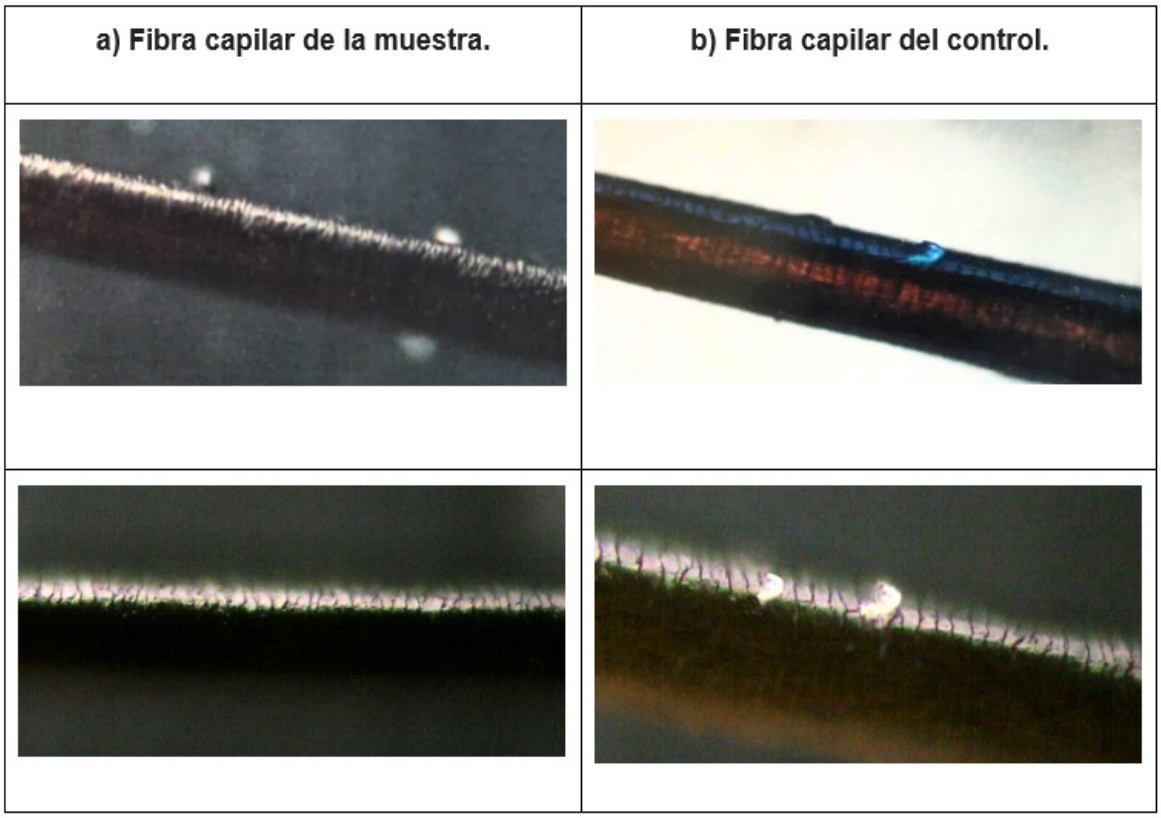


Figura 3. Resultados obtenidos mediante microscopía óptica

En conjunto, estos hallazgos demuestran visualmente cómo la aplicación del acondicionador contribuye eficazmente al sellado y a la mejora de la superficie cuticular, optimizando el acondicionamiento, el aspecto y la salud del cabello rizado.

Conclusiones

Los resultados obtenidos confirman la eficacia del acondicionador sin enjuague formulado con ingredientes naturales para satisfacer las necesidades inherentes del cabello rizado. Sus componentes clave, como la manteca de Karité (Butyrospermum Parkii butter), aceite de coco (Cocos nucifera Oil), aceite de argán (Argania Spinosa Kernel Oil), aceite de aguacate (Persea Gratissima (avocado) oil), cera de abejas (Beeswax), manteca de cacao (Theobroma cacao seed butter), seda hidrolizada (Hydrolyzed silk), cloruro de hidroxipropil guar hidroxipropiltrimonio (y) cloruro de guar hidroxipropiltrimonio (hydroxypropyl guar hydroxypropyltrimonium chloride (and) guar hydroxypropyltrimonium chloride) y el extracto de semilla de girasol y rosa canina con tocoferol (Helianthus annuus (sunflower) seed oil (and) rosa canina fruit extract (and) tocopherol), no solo proporcionan un acondicionamiento óptimo, sino que también promueven activamente la salud capilar al abordar las particularidades morfológicas de este tipo de cabello. Por lo tanto, se reafirma la capacidad de estos ingredientes de origen natural para mejorar significativamente la salud y el cuidado del cabello, lo que representa una opción cosmética favorable y respetuosa con el medio ambiente y constituye una alternativa sostenible.

Recomendaciones

Teniendo en cuenta los hallazgos, se proponen cuatro recomendaciones clave. En primer lugar, es crucial continuar investigando formulaciones con ingredientes naturales para satisfacer la creciente demanda de opciones orgánicas y sostenibles. En segundo lugar, para comprender los beneficios a largo plazo y el impacto acumulativo en la salud capilar, se requieren estudios de efectividad a largo plazo. Tercero, se recomienda ampliar la evaluación del producto a un espectro más diverso de patrones de rizos, garantizando su eficacia en distintas texturas capilares. Finalmente, se sugiere realizar pruebas de aceptabilidad con usuarios para asegurar que los productos no solo sean efectivos, sino también sensorialmente agradables para el consumidor.

Agradecimientos

Las autoras expresan su más sincero agradecimiento a la Mención Tecnología Cosmética de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela por el espacio, los equipos y la materia prima que hicieron posible la realización de este trabajo.

Referencias Bibliográficas

Borse P, Bajpar N, Wasule D. 2023. Formulation and development of leave-on hair cream using silicone derivative (dimethicone (and) cetearyl dimethicone). J Emerging Technol Inno Research 10(8):23495162.

Cloete E, Khumalo NP, Ngoepe MN. 2019. The what, why and how of curly hair: a review. Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences 475(2231):20190516.

Da Gama R, Baby A, Velasco M. 2017. *In vitro* methodologies to evaluate the effects of hair care products on hair fiber. Cosmetics 4(1):2.

Dabbur FS, Scigliano Dabbur F, da Silva Lima GH, Costa RM, Lourenço Costa C, Silva Santos LE, Barreto Luz V, Calado de Vasconcelos C, de Macêdo Costa JR. 2019. Development, physicochemical and functional analysis of anti-*frizz* leave-on emulsion with coconut oil. International Journal of Phytocosmetics and Natural Ingredients 6(1):8.

Faria PM, Camargo LN, Carvalho RSH, Paludetti LA, Velasco MVR, Da Gama RM. 2013. Hair protective effect of argan oil (*Argania spinosa* kernel oil) and Cupuassu butter (*Theobroma grandiflorum* seed butter) post treatment with hair dye. Journal of Cosmetics Dermatological Sciences and Applications 03(03):40-44.

Fernandes C, Medronho B, Alves L, Rasteiro MG. 2023. On Hair Care Physicochemistry: From Structure and Degradation to Novel Biobased Conditioning Agents. Polymers 15:608.

Johnson DH. 2018. Hair and hair care. In Hair and Hair Care. Disponible en: https://doi.org/10.1201/9780203719565

Kardile AN, Vives I, Cot J. 1985. Estudio comparativo de la peinabilidad del cabello humano empleando distintos acondicionadores. Bol Intextar 9-28.

Mhaskar S, Gode V, Chogale R, Kaushi V. 2021. Enhancing hair health. Effects of oiling, inside & out, part I. Cosmetics & Toilletries 136(6):1-29 https://www.researchgate.net/publication/352245121_Enhancing_Hair_Health_Effects_of_Oiling_Inside_Out_Part_I

Moreno AG. 2005. Efecto de un sistema de fototricólisis, luz pulsada intensa no coherente, en el ciclo folicular de la cara: Aspectos clínicos y anatomopatológicos. Tesis Doctoral. Barcelona: Universitat de Barcelona. 8469005308. Disponible:http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/42180/1/GMA_TESIS.pd

Nagase S. 2019. Hair structures affecting hair appearance. Cosmetics 6(3):43.

Patwardhan-Huber D, Gemba B. 2014. EP2724713A1 - Clear, transparent hairgels. Disponible en: https://patentimages.storage.googleapis.com/2b/b5/ 2e/1ad4fe07efbb26/EP2724713A1.pdf

Phong C, Lee V, Yale K, Sung C, Mesinkovska N. 2022. Coconut, Castor, and Argan Oil for Hair in Skin of Color Patients: A Systematic Review. J Drugs Dermatol 21(7):751-757.

Ratan R, Yadav G. 2022. A review on preparations and characterization of hair conditioner. World Journal of Pharmaceutical Research 11(6):520-525.

Rios F. 2014. Environmental impact of commercial surfactants: biodegradability, toxicity and ozonation. PhD. Thesis, Ed. Universidad De Granada. Disponible en: https://10.13140/2.1.3656.2249

Se H, Nainwal N, Sautha V, Bachta P, Bhatt A, Negi T, Pandey S, Jakhmola V. 2024. Harnessing herbal ingredients in hair cosmetics: A natural approach to hair care. Journal of Natural Remedies 24(10):2111-2129.

Skedung L, Collier ES, Harris KL, Rutland MW, Applebaum M, Greaves AJ, Luengo GS. 2021. A curly Q: Is *frizz* a matter of friction? Perception 50(8):728-732.

Syed AN, Maliha N, Syed MN, Mathew J. 2022. Textured talk: Reinforcing curly hair health. Journal of Cosmetics Dermatological Sciences and Applications 46-49.

Waeckel M, Martin E, Braudier A. 2024. Celebrating the natural beauty of textured hair. Hair Care 74. Disponible: https://content.yudu.com/web/1u0jl/0A1udfd/PCG-June-2024/html/index.html? page=74&origin=reader

Weiand E, Koenig PH, Rodríguez-Ropero F, Roiter Y, Angioletti-Uberti S, Dini D, Ewen JP. 2023. Boundary lubrication performance of polyelectrolyte-surfactant complexes on biomimetic surfaces. Langmuir 40(15). Disponible en: https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.3c03737

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Estudio comparativo de la confianza en la adquisición de medicamentos en farmacias privadas *vs*. farmacias móviles estatales en Macarao

Comparative study of trust in purchasing medicines from private pharmacies *vs*. state-run mobile pharmacies in Macarao

Yiraly Clareth Núñez*[1], Lesbia Muro**[2]

Resumen

La confianza del paciente es un mediador crítico en la dispensación de medicamentos, afectando la adherencia terapéutica y los resultados en salud. En la parroquia Macarao, Venezuela, la coexistencia de farmacias privadas y farmacias móviles estatales crea un escenario dual de acceso. Este estudio comparó la confianza de los pacientes hacia ambos sistemas de dispensación. Se realizó un estudio observacional, transversal y de enfoque mixto en una muestra de 77 participantes. Se utilizaron cuestionarios estructurados con escalas de Likert y entrevistas semiestructuradas para identificar los factores determinantes de la confianza (costo, calidad percibida, atención farmacéutica) y su impacto en la adherencia al tratamiento. Los resultados revelaron perfiles de confianza marcadamente divergentes. Las farmacias privadas obtuvieron una confianza significativamente mayor en dimensiones de calidad, efectividad y atención profesional. En contraste, las farmacias móviles estatales fueron percibidas como superiores únicamente en la asequibilidad económica. El análisis cualitativo confirmó que la percepción de calidad del producto es el principal motor de la confianza, superando al factor costo en la toma de decisiones de los pacientes. Se concluye que, en el escenario dual de Macarao, los pacientes enfrentan una disyuntiva entre la asequibilidad del sistema estatal y la confianza en la calidad del sistema privado. La baja percepción de calidad de las farmacias móviles limita su potencial para asegurar la adherencia terapéutica, a pesar de su ventaja económica. Estos hallazgos sugieren que las políticas públicas deben enfocarse en fortalecer y comunicar los mecanismos de control de calidad para construir una confianza genuina y optimizar el acceso a medicamentos seguros y eficaces en la comunidad.

Palabras clave: Confianza del paciente, adherencia terapéutica, acceso a medicamentos, farmacias, salud pública, Venezuela

Abstract

Patient trust is a critical mediator in medication dispensing, affecting therapeutic adherence and health outcomes. In the parish of Macarao, Venezuela, the coexistence of private pharmacies and state-run mobile pharmacies creates a dual access scenario. This study compared patient trust in both dispensing systems. An observational, cross-sectional, mixed-approach study was conducted with a sample of 77 participants. Structured questionnaires with Likert scales and semi-structured interviews were used to identify the determinants of trust (cost, perceived quality, and pharmaceutical care) and their impact on treatment adherence. The results revealed markedly divergent trust profiles. Private pharmacies were perceived as displaying significantly higher trust in the dimensions of quality, effectiveness, and professional care. In contrast, state-run mobile pharmacies were perceived as superior only in terms of affordability. Qualitative analysis confirmed that perceived product quality is the main driver of trust, surpassing cost in patient decision-making. It is concluded that in the dual scenario of Macarao, patients face a trade-off between the affordability of the state system and trust in the quality of the private system. The low perception of quality of mobile pharmacies limits their potential to ensure therapeutic adherence, despite their economic advantage. These findings suggest that public policies should focus on strengthening and communicating quality control mechanisms to build genuine trust and optimize access to safe and effective medications in the community.

Keywords: Patient trust, therapeutic adherence, access to medicines, pharmacies, public health, Venezuela

*Mención Sanitario-Asistencial, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. **Coordinadora de la Mención Sanitario-Asistencial, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela. Correspondencia: yiranuh@gmail.com

Orcid: [1]0009-0006-6372-8500
[2]0009-0005-5128-4079

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.14
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 18/08/2025
Aprobación: 02/09/2025
Rev. Fac. Farmacia 88(2): 308-321. 2025

Introducción

El acceso a los medicamentos en la sociedad venezolana es uno de los pilares fundamentales en cuanto al cuidado de la salud individual y colectiva se refiere. La Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (CRBV) establece la salud como un derecho, por lo que a lo largo de los años se han creado Decretos, Normas y Leyes que buscan garantizar, proteger y resguardar la misma. La Ley de Medicamentos en su Artículo N°1 establece el marco normativo y regulatorio que brinda validez legal al requerimiento de medicamentos eficaces, seguros y de calidad que, según las políticas públicas del Ejecutivo Nacional deben ser accesibles, entendiendo esto como la disponibilidad física, asequibilidad económica y accesibilidad del paciente al medicamento buscando siempre un uso racional y respetuoso del mismo.

La legislación de Venezuela es muy clara en cuanto a la responsabilidad del Farmacéutico en la promoción del "uso racional de los medicamentos en las unidades o servicios de farmacias" tal como lo expresa en el Artículo 63 de la Ley de Medicamentos dando rango de Ley a la capacidad que posee el profesional en lo que a tomar las medidas para garantizar la correcta administración, custodia y dispensación de medicamentos se refiere, siendo meritorio de sanción el expender o despachar medicamentos deteriorados o caducados que incumplan las exigencias relativas a su composición, estabilidad y eficacia y que con ello pongan en peligro la salud o la vida de las personas según lo establecido en el Artículo 77 de la misma Ley. Por tanto, las políticas públicas emanadas por el Ejecutivo Nacional, en consonancia con este marco, persiguen que los medicamentos sean accesibles, entendiendo esto en su triple dimensión: disponibilidad física, asequibilidad económica y la capacidad del paciente para completar el tratamiento. No obstante, esta conveniencia económica y la propia garantía de calidad se ven profundamente tensionadas en el contexto venezolano actual. A diferencia de muchos sistemas sanitarios con marcos regulatorios definidos, en Venezuela –de manera análoga a lo que puede observarse en jurisdicciones como Eswatini, en África Austral (Chibueze y col., 2018) – no existe una regulación formal y sistemática de precios para los medicamentos, dejando esta variable sujeta en gran medida a las dinámicas de un mercado afectado por múltiples factores macroeconómicos. Esta ausencia de control de precios se combina, además, con la situación derivada de la prolongada crisis de salud pública como desarrollan Page y col. (2019) en "La crisis de salud pública de Venezuela: una emergencia regional" y Bittleston (2025) en "Public Healthcare crisis in Venezuela" afectando la capacidad del ciudadano de adquirir ciertos medicamentos que por la misma condición sociopolítica de Venezuela ingresan al país bajo regímenes especiales de importación. Si bien estos mecanismos buscan paliar la escasez, en ocasiones implican que los productos no han transitado por la totalidad de los procesos de verificación y registro sanitario tradicionalmente ejercidos por el ente regulador nacional, lo que introduce interrogantes sobre su trazabilidad y calidad, impactando directamente la confianza del paciente. Esta aparente dicotomía que refleja un entorno donde la procedencia y el control exhaustivo de todos los medicamentos disponibles pueden ser variables, frente a una exigencia legal rigurosa sobre el farmacéutico como último eslabón de garantía, sitúa a este profesional

de la salud en una posición crítica e importante en cuanto a la confianza que el paciente deposita en su criterio y actuación profesional (Oparah y Kikanme, 2006) al momento de adquisición del medicamento.

Asimismo, podría decirse que para el paciente, el proceso de dispensación y compra de medicamentos va más allá de la disponibilidad física del fármaco o su costo de adquisición, sino que va ligado a la confianza que se deposita en el establecimiento donde son adquiridos, actuando esta como un mediador en la decisión de búsqueda de atención, la percepción sobre la calidad y eficacia de la forma farmacéutica y por supuesto la adherencia terapéutica a los tratamientos prescritos, es decir, la confianza se erige como un indicador crucial; por tanto, no es un ente pasivo, sino un constructo activo que se deposita en el establecimiento farmacéutico, por lo que actúa modulando el "proceso mediante el cual las personas seleccionan, organizan e interpretan la información, para formar una imagen significativa" (Castellanos y González, 2011) del espacio donde adquieren sus productos y el cumplimiento de sus expectativas en cuanto a curación o mejora de su condición de salud.

La parroquia Macarao, está ubicada al sur oeste de la ciudad de Caracas; aquí los residentes cuentan con un escenario dual de obtención del medicamento, esto considerando que coexisten tanto farmacias privadas con un esquema de dispensación y venta tradicional mediado por leyes de oferta y demanda, que poseen medicinas con marcas comerciales o bien medicamentos genéricos que pueden ser adquiridos sin mayor dificultad sin regulación en el precio de los mismos; así como farmacias móviles subsidiadas por el estado venezolano diseñadas para facilitar el acceso a medicamentos a bajos costos a poblaciones con mayor vulnerabilidad socioeconómica que por lo general son medicamentos genéricos (Mincomercio Nacional, 2021), obligados en parte por los recursos limitados que podría tener el Estado (Chibueze y col., 2018). Esta coexistencia pone de manifiesto no solo diferencias operativas, sino también divergencias fundamentales en los objetivos, misiones y visiones de cada tipo de plataforma, factores que ineludiblemente inciden en la percepción colectiva e individual que los usuarios construyen sobre cada una.

Al comparar factores como la disponibilidad, los costos y la percepción sobre la seguridad, efectividad y eficacia así como la atención farmacéutica recibida dimensionan y condicionan el nivel de confianza de cada esquema de dispensación y/o compra del medicamento; sin embargo, existe una laguna de conocimiento sobre cómo se comparan los niveles de confianza en la población de Macarao así como los factores que median la aceptación de cada plataforma, por lo que similarmente a Awad y col. (2017) el "determinar los patrones públicos de uso de las farmacias (...) explorar las opiniones y la satisfacción del público con los servicios farmacéuticos" será primordial para entender la correlación entre los posibles agentes causales de la toma de decisiones.

Por lo tanto, la presente investigación tuvo como objetivo realizar un análisis comparativo de la confiabilidad percibida por los pacientes mayores de 18 años de la parroquia Macarao hacia las farmacias privadas y las farmacias móviles subsidiadas por el Ejecutivo Nacional. El estudio busca diagnosticar y contrastar los niveles de

confianza depositados en cada plataforma de dispensación y/o venta, identificar y analizar los factores que modulan dicha confianza y, finalmente, explorar la posible relación entre la fuente de adquisición del medicamento, la confianza generada y la adherencia del paciente al tratamiento. El fin último es comprender con mayor profundidad los comportamientos de salud en este contexto específico, aportando evidencia original en un área poco explorada, con la aspiración de que los hallazgos puedan, a futuro, informar y potencialmente influir en la transformación y optimización de los esquemas de dispensación y venta de medicamentos en ambos tipos de plataformas, buscando siempre el mayor beneficio para el paciente.

Materiales y métodos

Metodología de la investigación

Es un estudio exploratorio de enfoque cualitativo donde se midió y comparó de forma objetiva y estandarizada el nivel de confianza existente entre los pacientes empleando una encuesta con preguntas cerradas, al mismo tiempo, se realizó una entrevista con preguntas abiertas, para profundizar en algunos tópicos que no se hayan observado en la encuesta, empleando para ello un guion. La metodología empleada para la recolección de datos fue por conveniencia y bola de nieve hasta saturación. El diseño fue observacional, no manipulando variables sino registrando y midiendo las mismas, así pues, de manera específica se manejó una característica comparativa-transversal, implicando que los datos poblacionales se recopilan en un momento único del tiempo sin seguimiento posterior al paciente al tiempo que se comparan las percepciones en cuanto a nivel de confianza al adquirir medicinas en cada uno de los sistemas de adquisición (Hernández-Sampieri y Mendoza, 2025).

La población estuvo constituida por pacientes mayores de 18 años residentes de la parroquia Macarao que hayan adquirido medicamentos para sí mismos o para algún familiar en una o ambas farmacias (farmacia privada o farmacia móvil estatal) recientemente. Se excluyen personas que no residan de manera permanente en la parroquia, que posean alguna dificultad cognitiva que pudiera impedir o limitar su participación o bien que sean trabajadores de las farmacias privadas o las móviles de la parroquia. Al realizar un muestreo hasta saturación con una población de universo desconocido, se consideran alrededor de 50 y 100 individuos para un nivel de confianza de 95% y un margen de error de 8,94% (García-García y col., 2013).

Los instrumentos de recolección de datos fueron 1. Cuestionario estructurado desarrollado para este proyecto y 2. Guion para entrevista donde se señalen las preguntas generadoras de los datos de interés a recopilar.

Ambos instrumentos fueron verificados previa implementación mediante un grupo conformado por cinco hombres y mujeres que poseían como nivel educativo primaria incompleta para verificar la comprensión de las preguntas a realizar; asimismo, también se validaron por el Comité de Bioética del Hospital Clínico Universitario en su sesión de julio de 2025.

Procesamiento de datos. Se ejecutó un procesamiento en fases en pro de estructurar claramente los tiempos de

ejecución del proyecto, facilitando así la gestión de los datos, la optimización del recurso material y humano, así como la detección de errores que puedan ir en detrimento del reporte de los resultados obtenidos. Para la recolección de datos se empleó la plataforma *Google Forms*; en el caso de las entrevistas, se realizó el vaciado de información en esta misma plataforma digital de modo que se puedan sintetizar y organizar las respuestas según las preguntas generadoras formuladas a los pacientes y/o usuarios de las plataformas de dispensación y/o venta.

Se calcularon estadísticas básicas en pro de comparar objetivamente los grupos existentes y buscar posibles asociaciones que permitan vislumbrar posibles patrones en la población estudiada. Para ello se emplearán plataformas que permitan la obtención de tablas y gráficos ilustrativos de los datos trabajados.

Se analizaron las entrevistas realizadas en búsqueda de ideas, opiniones, experiencias comunes entre los pacientes que permiten inferir causalidades entre la percepción del usuario y la decisión de adquisición de los medicamentos.

Se realizó el estudio y la correlación de los datos obtenidos de manera cuali-cuantitativa en pro de formular implicaciones de causa-efecto factibles en cuanto a la toma de decisiones.

Variables del estudio

La variable independiente fue el tipo de manejo de la farmacia, categorizando si es privada o móvil subsidiada; esta toma en cuenta dónde adquirió o adquiere el participante sus medicinas como principal diferenciador en el estudio, tomando en cuenta características propias de cada establecimiento como el margen de precios, ubicación y selección de medicamentos que pueden encontrarse. Las variables dependientes fueron la percepción global de fiabilidad del paciente hacia el sistema de cada farmacia, prejuicios sobre seguridad, efectividad y eficacia de los productos según el establecimiento donde son adquiridos, condiciones demográficas y socioeconómicas, experiencia del usuario (frecuencia de uso, tipo de medicación adquirida, accesibilidad, atención farmacéutica, entre otros). En la Tabla I se muestra la operacionalización de las variables.

Consideraciones éticas

El presente proyecto de investigación fue revisado y avalado por el Comité de Bioética del Hospital Clínico Universitario en su sesión de julio de 2025 según CBE Nº 16/2025, garantizando que el diseño y la metodología se adhieren a los estándares éticos. Según las pautas de Bhandari (2022), se cuidaron los principios de Voluntariedad, la Confidencialidad y el anonimato para proteger la identidad, así como el anonimato al momento de reflejar resultados, almacenamiento seguro de los datos y privacidad y respeto a las opiniones personales. Los participantes recibieron la información en un lenguaje claro, comprensible sin ambigüedades ni sesgos de ninguna naturaleza, y se les solicitó firmar el consentimiento informado que se ejecutó de manera digital al momento de realizar la encuesta.

Resultados y Discusión

Se muestran los resultados obtenidos del análisis de los datos recolectados

Tabla I.
Operacionalización de Variables

Variable	Dimensión	Tipo de variable	Instrumento de medición	Indicador (es) a obtener
Tipo de sistema de dispensación y/o venta	Variable principal	Categórica nominal	Pregunta de filtro en el cuestionario como criterio de selección de la muestra.	Pertenencia a uno de los dos grupos de comparación. Base para estratificar la muestra y comparar resultados.
Confianza en la plataforma de dispensación y/o venta	Confianza general en el sistema	Cuantitativa ordinal	Cuestionario con escala tipo Likert (cuantitativo) Entrevista semiestructurada de preguntas abiertas (cualitativo).	Cuantitativos: puntuación media de confianza general en las plataformas de distribución. Cualitativos: percepciones generales de confianza en cuanto a la plataforma de dispensación y/o venta.
	Dimensiones específicas de la confianza (seguridad, efectividad y eficacia del medicamento)	Cuantitativa ordinal	Pregunta específica con escala tipo Likert en el cuestionario	Puntuación media de la percepción de confianza en cuanto a la seguridad, efectividad y eficacia del medicamento
Percepción del paciente en el proceso de adquisición del medicamento	Factores influyentes a contrastar de tipo objetivo (costo, calidad, rapidez en el servicio y legitimidad del producto)	Cuantitativa ordinal	Pregunta específica con escala tipo Likert en el cuestionario.	Puntuación media de la percepción de confianza en cuanto a costo, calidad, rapidez en el servicio y legitimidad del producto
	Factores influyentes a contrastar de tipo subjetivo (atención farmacéutica)	Cuantitativa ordinal. Cualitativa	Pregunta específica con escala tipo Likert en el cuestionario. Preguntas generadoras en la entrevista.	Cuantitativa: puntuación media de la percepción de la calidad de atención recibida. Cualitativa: descripción de la interacción y tipo de atención recibida en función de la esperada
Adherencia terapéutica	Variable autoreportada	Cuantitativa	Escala validada	Relación con nivel de confianza y tipo de farmacia.

Fuente: propia

de una muestra final de 77 individuos residentes de la parroquia Macarao.

Las características sociodemográficas de los participantes se resumen en la Tabla II. La muestra estuvo compuesta predominantemente por individuos de género femenino (n=41; 53,2%). El grupo etario con mayor frecuencia fue el de 30 a 44 años, representando el 36,4% de la muestra (n=28). En cuanto al nivel educativo (Tabla III), se observó una concentración en los niveles de Bachillerato (n=28; 36,4%) y Universitario (n=25; 32,5%). La gran mayoría de los encuestados reportó tener un empleo a tiempo completo o parcial (n=61; 79,2%) y un ingreso mensual que no supera los $200 (n=41; 53,2%) (Tablas IV y V). En cuanto a la adquisición de medicamentos según la plataforma de ventas, las farmacias privadas cuentan con un mayor número de pacientes (n=41; 53,2%) que compran en estos espacios de manera exclusiva (Figura 1).

De acuerdo con el eje de residencia (Tabla VI) se observó que el mayor porcentaje (41,6%) reside en el Casco Histórico, Pueblo Nuevo y la Zona Industrial.

Se comparó el nivel de confianza percibida hacia las farmacias privadas tradicionales y las farmacias móviles estatales. Se presenta en la Tabla VII el porcentaje de respuestas favorables, desfavorables y neutrales para cada dimensión de confianza evaluada.

Se observó un nivel de confianza generalizadamente positivo hacia las farmacias privadas. Específicamente, más de la mitad de los participantes expresó una confianza favorable en la efectividad de los medicamentos (62,3%) y en que los productos no están adulterados ni falsificados (55,8%). La calidad de la atención y orientación recibida también fue valorada positivamente por un 48,0% de la muestra. El único aspecto con una

Tabla II.
Total de Participantes

	De 18 a 29 años	De 30 a 44 años	De 45 a 59 años	De 60 a 74 años	De 75 años o más	Total	Porcentaje
Femenino	8	15	12	5	1	41	53,2
Masculino	11	13	8	3	1	36	46,8
Total	19	28	20	8	2	77	100
Porcentaje	24,7	36,4	26,0	10,4	2,6	100	

Fuente: datos experimentales

Tabla III.
Participantes según Nivel Educativo

	Primaria Completa o Incompleta	Bachillerato Completo o Incompleto	Técnico Superior Universitario (TSU)	Universitario (Licenciatura/ Ingeniería)	Postgrado	Total
Total	1	28	15	25	8	77
Porcentaje	1,3	36,4	19,5	32,5	10,4	100

Fuente: datos experimentales

Tabla IV.
Total de Participantes según Situación Laboral Actual

	Dedicado a labores del hogar	Desempleado	Empleo tiempo completo o parcial	Estudiante	Jubilado o Pensionado	Trabajador independiente	Total
Total	1	2	61	5	4	4	77
Porcentaje	1,3	2,6	79,2	6,5	5,2	5	100

Fuente: datos experimentales

Tabla V.
Total de participantes según ingreso mensual promedio

	Hasta 200$	De 200$ a 499$	De 500$ a 999$	De 1.000$ a 2.499$	Más de 2500$	Total
Total	41	29	5	2	0	77
Porcentaje	53,2	37,7	6,5	2,6	0	100

Fuente: datos experimentales

Tabla VI.
Total de Participantes según Eje de Residencia

	Eje 1- Casco Histórico, Pueblo Nuevo y Zona Industrial	Eje 2- La Charanga, Las Adjuntas, La Sosa y Las Nieves	Eje 3- Kennedy	Eje 4- El Ciprés	Eje 5- La California y Carretera Vieja de Los Teques	Total
Total	32	17	11	4	13	77
Porcentaje	41,6	22,1	14,3	5,2	16,9	100

Fuente: datos experimentales

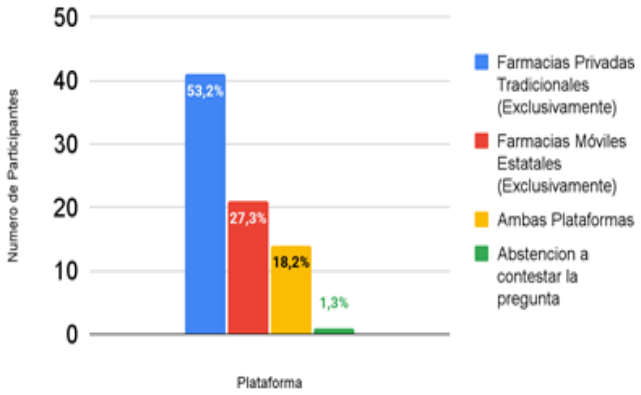


Figura 1. Total de Pacientes por Plataforma de Adquisición. Fuente: datos experimentales

valoración favorable minoritaria fue el costo de los medicamentos, donde solo el 20,8% consideró los precios como accesibles. En contraste, la confianza favorable hacia las farmacias móviles estatales fue considerablemente menor en la mayoría de las dimensiones. Solo el 19,5% de los encuestados reportó confianza en la calidad de los medicamentos y un 22,1% en su efectividad. La percepción sobre la calidad de la atención (20,8%) y la confianza en el origen del producto (27,3%)

Tabla VII.
Porcentaje de Respuestas según Dimensión de Confianza evaluado

	Afirmación	Respuestas Desfavorables		Respuestas Neutrales y/o Abstentas		Respuestas Favorables	
		Farm. Priv.	Farm. Mov. Est.	Farm. Priv.	Farm. Mov. Est.	Farm. Priv.	Farm. Mov. Est.
a	**Confío en la calidad de los medicamentos que adquiero aquí.**	31,2	46,8	13,0	33,8	55,8	19,5
b	**Suelo encontrar los medicamentos específicos que busco.**	31,2	44,2	18,2	40,3	50,6	15,6
c	**Considero que los precios de los medicamentos son accesibles/ asequibles.**	40,3	27,3	39,0	35,1	20,8	37,7
d	**Confío en que los medicamentos no están adulterados ni son falsificados.**	31,2	37,7	14,3	39,0	54,5	23,4
e	**Confío en la efectividad de los medicamentos que compro en ellas**	29,9	39,0	10,4	40,3	59,7	20,8
f	**El servicio de dispensación es rápido y eficiente.**	29,9	32,5	27,3	40,3	42,9	27,3
g	**Recibo buena atención y orientación por parte del personal farmacéutico.**	33,8	37,7	18,2	44,2	48,1	18,2
h	**Conozco el país de proveniencia del medicamento.**	44,2	50,6	18,2	32,5	37,7	16,9
i	**Mi nivel de confianza global en la farmacia es alto.**	31,2	48,1	19,5	33,8	49,4	18,2

Respuesta desfavorable: toma en cuenta la respuesta " 1 - Totalmente en desacuerdo" y "2 - En desacuerdo"

Respuesta neutral y/o abstemia: toma en cuenta la respuesta "Abstención a contestar la pregunta" y "3 - Ni de acuerdo ni en desacuerdo"

Respuesta favorable: toma en cuenta la respuesta "4 - De acuerdo" y "5 - Totalmente de acuerdo"

Fuente: datos experimentales

también mostraron valores bajos. La única dimensión donde las farmacias móviles obtuvieron una mayor valoración favorable que las privadas fue en la accesibilidad de los precios, con un 37,7% de respuestas positivas.

Se analizaron las percepciones sobre la adherencia y el cumplimiento del tratamiento farmacológico. Según lo reportado por los participantes, se registra 64,9% (n=50) de los encuestados afirmó cumplir 'Siempre' con las indicaciones médicas, mientras que un 28,6% (n=22) lo hace 'Casi siempre' (Tabla VIII). En relación con la influencia del sitio de dispensación, una mayoría significativa (51,9%; n=40) reconoció que el lugar de adquisición del medicamento 'Sí, sí influye mucho' en su disposición a seguir el tratamiento. Coherentemente, al preguntar por la preferencia basada en accesibilidad, un 61,0% (n=47) se inclinó por las farmacias privadas tradicionales (Figura 2).

Al indagar sobre la preferencia de los participantes para la adquisición de medicamentos basada en la accesibilidad, se encontró una marcada inclinación hacia las farmacias privadas tradicionales. Como se detalla en la Tabla IX, un 61,0% (n=47) de los encuestados señaló una preferencia exclusiva por este sistema. Un 27,3% (n=21) reportó utilizar una combinación de ambos tipos de farmacias, mientras que solo un 11,7% (n=9) manifestó una preferencia por las farmacias móviles estatales.

Para profundizar en los factores determinantes de la adherencia, se evaluó la importancia percibida de varios factores, cuyos resultados se presentan en la Tabla X. Se observó que la 'Confianza en la calidad del medicamento' fue el factor con la valoración más alta, acumulando un 59,7% de respuestas favorables (46 participantes entre 'De acuerdo' y 'Totalmente de acuerdo'). Le siguen en importancia la 'Disponibilidad inmediata del medicamento'

Tabla VIII.
Cumplimiento de Indicaciones Médicas

	A veces	Casi Siempre	Siempre	Raramente	Nunca
Total	5	22	50	0	0
Porcentaje	6,5	28,6	64,9	0,0	0,0

Fuente: datos experimentales

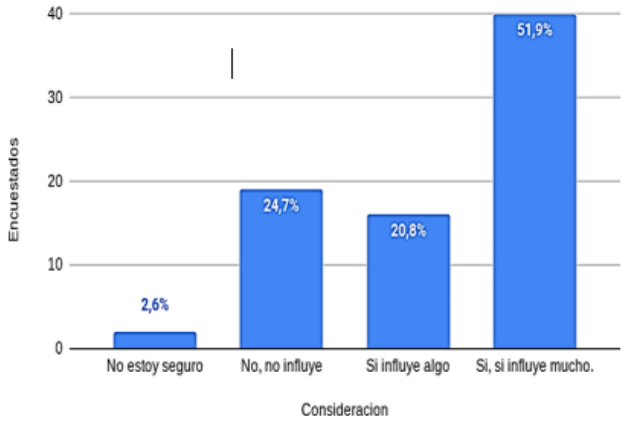


Figura 2. Influencia del Sitio de Adquisición del Medicamento en el Cumplimiento del Tratamiento. Fuente: datos experimentales

Tabla IX.
Cumplimiento de Indicaciones Médicas

	Farmacias Privadas Tradicionales	Farmacias Móviles Estatales	Indiferente
Total	47	9	21
Porcentaje	61,0	11,7	27,3

Fuente: datos experimentales

Tabla X.
Porcentaje de Importancia dado por los Encuestados a los Factores de Adherencia

	Afirmación	Respuestas Desfavorables	Respuestas Neutrales y/o Abstentas	Respuestas Favorables
a	**Costo del medicamento**	35,1	13,0	51,9
b	**Disponibilidad inmediata del medicamento**	32,5	10,4	57,1
c	**Confianza en la calidad del medicamento**	31,2	9,1	59,7
d	**Confianza en la legitimidad/ origen del producto**	35,1	10,4	54,5
e	**Calidad de la atención/ orientación recibida**	32,5	14,3	53,2
f	**Rapidez del servicio**	35,1	7,8	57,1
g	**Cercanía/Conveniencia de la ubicación**	35,1	9,1	55,8

Respuesta desfavorable: toma en cuenta la respuesta " 1 - Totalmente en desacuerdo" y "2 - En desacuerdo"

Respuesta neutral y/o abstenta: toma en cuenta la respuesta "Abstención a contestar la pregunta" y "3 - Ni de acuerdo ni en desacuerdo"

Respuesta favorable: toma en cuenta la respuesta "4 - De acuerdo" y "5 - Totalmente de acuerdo"

Fuente: datos experimentales

y el 'Costo del medicamento', con un 51,9% y un 51,9% de valoraciones favorables respectivamente. Esto sugiere que, para los participantes, la certeza sobre la calidad, la capacidad de obtener el producto sin demoras y su asequibilidad económica son elementos cruciales que modulan la adherencia. Factores como la 'Confianza en la legitimidad/origen del producto' y la 'Rapidez del servicio' también fueron considerados relevantes, con un 54,5% y un 57,1% de respuestas favorables. Finalmente, la 'Calidad de la atención/orientación recibida' fue valorada positivamente por un 53,2% de la muestra, indicando que la interacción con el personal farmacéutico también juega un rol significativo en la percepción general que conduce a la adherencia.

Limitaciones

La principal limitación de este estudio radica en el tamaño y la naturaleza de la muestra. Se empleó un muestreo no probabilístico por conveniencia y bola de nieve, obteniendo una muestra final de 77 participantes en una parroquia específica de Caracas. Si bien este enfoque fue adecuado para realizar una investigación de carácter exploratorio, como argumenta Vargas Salomón (2025), es fundamental para fases iniciales de investigación en áreas poco estudiadas; sin embargo, los resultados no pueden ser generalizados estadísticamente a toda la población de Macarao, ni mucho menos al contexto nacional venezolano. El método de muestreo por conveniencia

puede introducir un sesgo de selección, ya que los participantes podrían ser aquellos con opiniones más formadas o con mayor disposición a colaborar. Adicionalmente, al tratarse de temas sensibles como la confianza y la adherencia al tratamiento, no se puede descartar la presencia de un sesgo de deseabilidad social, lo que podría haber llevado a una sobrestimación del cumplimiento del tratamiento auto-reportado. Aunque el anonimato garantizado buscó mitigar este efecto, es una limitación inherente a los estudios basados en cuestionarios. El diseño transversal del estudio permite establecer asociaciones entre variables en un único punto en el tiempo, pero no permite inferir causalidad.

Si bien se buscó operacionalizar la "confianza" a través de múltiples dimensiones, este sigue siendo un constructo multidimensional y subjetivo. La reducción de las percepciones a una escala de Likert, aunque necesaria para el análisis cuantitativo, inevitablemente simplifica una realidad psicológica y social mucho más rica. Los hallazgos cualitativos de las entrevistas buscaron contrarrestar esta limitación, ofreciendo profundidad y contexto. Sin embargo, como discuten Oparah y Kikanme (2006) en su trabajo sobre satisfacción del consumidor, la confianza se construye a través de interacciones repetidas y complejas que un estudio transversal solo puede capturar parcialmente.

Recomendaciones

Para Entidades Gubernamentales y Responsables de Políticas de Salud Pública: a. Fortalecer la Comunicación sobre la Calidad y Trazabilidad: Dado que la principal barrera para la confianza en las farmacias móviles estatales es la percepción de una calidad incierta, se recomienda implementar campañas de información claras y transparentes dirigidas a la comunidad; b. Asegurar la Consistencia del Servicio y Suministro: Se recomienda optimizar la logística de las farmacias móviles para garantizar un abastecimiento regular y predecible de medicamentos esenciales, especialmente para enfermedades crónicas; c. Invertir en la Profesionalización del Punto de Dispensación: Se debe asegurar que en cada jornada de farmacia móvil esté presente un profesional farmacéutico.

Para los Actores del Sector Farmacéutico Privado: a. Explorar Modelos de Asequibilidad sin Sacrificar la Confianza: Reconociendo que el costo es su principal debilidad percibida, se recomienda explorar alianzas estratégicas, programas de lealtad para pacientes crónicos o la optimización de su portafolio de medicamentos genéricos de calidad certificada para ofrecer alternativas más económicas; b. Capitalizar el papel del Farmacéutico Comunitario: Deben continuar invirtiendo en la formación continua de su personal y promover activamente servicios de atención farmacéutica como el seguimiento farmacoterapéutico, lo cual puede solidificar aún más la relación de confianza y fidelidad.

Para futuras investigaciones académicas: a. Realizar Estudios Longitudinales y de Causalidad: Se recomienda la ejecución de estudios longitudinales que sigan a cohortes de pacientes a lo largo del tiempo. Esto permitiría superar la limitación del diseño transversal y determinar con mayor certeza la dirección causal entre la confianza, el sitio de adquisición y los resultados de adherencia terapéutica a largo plazo; b. Ampliar el Alcance Geográfico y Demográfico: Para

validar y poder generalizar los hallazgos de este estudio exploratorio, es crucial replicar la investigación con muestras más grandes y probabilísticas, abarcando otras parroquias de Caracas y diferentes regiones de Venezuela, para analizar las posibles variaciones geográficas y socioeconómicas en la percepción de confianza.

Conclusiones

En la parroquia Macarao, se observa una confianza diferenciada por parte de los pacientes, quienes tienen una mayor credibilidad en las farmacias privadas en comparación con las móviles estatales, especialmente en lo que respecta a la calidad, efectividad y seguridad de los medicamentos, con una diferencia significativa en respuestas favorables (55,8%-59,7% frente a 19,5%-23,4%). La única ventaja comparativa de las farmacias móviles estatales radica en la accesibilidad económica, superando a las privadas en la percepción de precios accesibles (37,7% vs. 20,8%).

Los factores críticos que determinan la confianza y, por ende, la adherencia terapéutica son la calidad del medicamento, su disponibilidad inmediata, la rapidez del servicio y una adecuada atención farmacéutica, todos con un resultado superior al 53%. De hecho, el impacto en la adherencia es importante, ya que el 51,9% de los pacientes afirma que el sitio de adquisición "influye mucho" en el cumplimiento de su tratamiento, vinculando directamente la confianza con la continuidad del mismo. Esto se traduce en que el 61% de los usuarios prefiere las farmacias privadas por sobre las móviles estatales (11,7%), aun con costos más altos, priorizando la seguridad y efectividad percibidas. Las debilidades del sistema de farmacias móviles estatales son evidentes, muestran baja confianza en la legitimidad del producto, pues solo el 16,9% conoce su origen; además, los pacientes reportan una deficiente atención farmacéutica, con apenas un 18,2% de opinión favorable.

El perfil socioeconómico de la mayoría de los usuarios, con ingresos iguales o inferiores a $200 mensuales (90,9%) y con empleo (79,2%), facilita la decisión de adquirir medicamentos en farmacias fijas privadas, aun si presentan limitaciones económicas.

Estos hallazgos destacan la necesidad de implementar políticas y programas orientados a fortalecer la regulación, trazabilidad, calidad y atención en las farmacias móviles para aumentar su confiabilidad y garantizar la equidad en el acceso a medicamentos.

Referencias Bibliográficas

Awad AI, Al-Rasheedi A, Lemay J. 2017. Public perceptions, expectations, and views of community pharmacy practice in Kuwait. Med Princ Pract 26(5):438-46.

Bhandari P. 2022. Ethical considerations in research. Scribbr. Disponible en: https://www.scribbr.co.uk/research-methods/ethical-considerations/

Bittleston V. 2020. Public healthcare crisis in Venezuela. Ballard Brief. Disponible en: https://ballardbrief.byu.edu/issue-briefs/public-healthcare-crisis-in-venezuela

Castellanos S, González P. 2011. Calidad de servicio en farmacias tradicionales y de autoservicio: Estudio de caso. Revista Venezolana de Gerencia 15(52):570-90.

Chibueze A, Abdulmuminu I, Nnanyelugo Ogechukwu I, Amos Azubuike E. 2018. Perception toward generic drug products: A cross-sectional study

among undergraduate pharmacy students of the University of Nigeria. J Generic Med 14(3):109–16.

Comisión Legislativa Nacional. 2000. Ley de Medicamentos. Justia.com. Disponible en: https://docs.venezuela.justia.com/estatales/miranda/leyes/ley-de-medicamentos-2000.pdf

García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. 2013. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. Investig Educ Médica 2(8):217-24.

Hernández-Sampieri R, Mendoza C. 2018. Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. Ciudad de México, México: Editorial Mc Graw Hill Education, Año de edición: 2018. Disponible en: https://www.goinvestiga.com/hernandez-sampieri-r-mendoza-c-2018-metodologia-de-la-investigacion-las-rutas-cuantitativa-cualitativa-y-mixta/

Mincomercio Nacional. Farmacia Móvil Comunitaria: Un programa que se expande hacia la producción nacional. 2021. Ministerio del Poder Popular de Comercio Nacional. Disponible en: https://mincomercionacional.gob.ve/?p=6367

Oparah AC, Kikanme LC. 2006. Consumer satisfaction with community pharmacies in Warri, Nigeria. Res Social Adm Pharm 2(4):499-511.

Page KR, Doocy S, Reyna Ganteaume F, Castro JS, Spiegel P, Beyrer C. 2019. Venezuela 's public health crisis: a regional emergency. Lancet 393(10177):1254-60.

Rincón A, Gonçalves E, Andrade B. 2012. Atención farmacéutica comunitaria y su impacto en la percepción sobre el profesional farmacéutico en 03 Parroquias del municipio Libertador del estado Mérida. Rev Inst Nac Hig 43(2):20–6.

Vargas Salomón R. 2025. Delimitación del tamaño muestral en estudios piloto. Unirioja.es. Revista Latinoamericana de Metodología de la Investigación Social 29(15): 7-21.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Formulación de un granulado de acetaminofén y cafeína mediante el método de granulación húmeda, para uso oral

Development of Acetaminophen and Caffeine granules using the wet granulation method for oral use

Carilys L González Becerra[1], Gledys K Mora Sánchez[2], María Y Berríos Delfín[3], Michelle D Silveira García[4], Wander Caires[5], Marisabel Bor[6], José D De Sousa[7]

Resumen

En el presente trabajo se desarrolló un granulado de administración oral, a base de acetaminofén 650 mg y cafeína 20 mg, mediante el método de granulación húmeda, con el objetivo de obtener una forma farmacéutica sólida con buenas propiedades fisicoquímicas. Se seleccionaron excipientes adecuados para garantizar la estabilidad, la fluidez, la disolución y la uniformidad del producto final. La primera etapa consistió en asegurar la calidad del granulado obtenido mediante controles de las materias primas, acetaminofén y cafeína. Los ensayos realizados incluyeron la determinación de sus propiedades organolépticas, forma y tamaño, propiedades de flujo, pérdida por secado, porcentaje de pureza, entre otros. Seguidamente, se formuló el granulado mediante el método de granulación húmeda, descrito en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 1987. Finalmente, se realizaron los controles correspondientes establecidos en los textos oficiales del producto terminado, tales como la determinación de la forma y el tamaño, el índice de compresibilidad, la densidad, la friabilidad, el tiempo de disolución, el pH, el contenido de humedad y el contenido de principios activos por HPLC. Los resultados obtenidos demostraron que el granulado desarrollado cumple con los parámetros establecidos, ofreciendo una alternativa eficaz e innovadora para el tratamiento sintomático del dolor y la fiebre. Este estudio aporta valor a la tecnología farmacéutica, al proponer una combinación no comercializada localmente de dos principios activos ampliamente utilizados, y resalta la viabilidad de esta formulación como opción terapéutica de rápida acción y fácil administración.

Palabras clave: Granulado, granulación húmeda, cafeína, acetaminofén, biodisponibildad, análisis farmacéutico

Abstract

In this research, an oral granule containing 650 mg of acetaminophen and 20 mg of caffeine was developed using the wet granulation method. The goal was to obtain a solid dosage form with good physicochemical properties. Appropriate excipients were selected to ensure the stability, fluidity, dissolution, and uniformity of the final product. The first stage of this work involved ensuring the quality of the granules obtained by inspecting the raw materials, specifically acetaminophen and caffeine. The tests performed included determining their organoleptic properties, shape and size, flow properties, loss on drying, and purity percentage, among others. The granules were then formulated using the wet granulation method described in Remington: The Science and Practice of Pharmacy (1987). Finally, the finished product underwent the respective controls established in the official texts: determination of shape and size, compressibility index, density, friability, dissolution time, pH, moisture content, and determination of active ingredient content by HPLC. The results obtained demonstrated that the developed granules met the established parameters, offering an effective and innovative alternative for the symptomatic treatment of pain and fever. This study adds value to pharmaceutical technology by proposing a locally unmarked combination of two widely used active ingredients and by highlighting the formulation's viability as a fast-acting, easy-to-administer therapeutic option.

Keywords: Granules, wet granulation, caffeine, acetaminophen, bioavailability, pharmaceutical analysis

Facultad de Farmacia "Dr. Jesús María Bianco", Mención Tecnología Industrial. Laboratorio de Análisis de Medicamentos. Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. Correspondencia: mberriosdelfin@gmail.com

Orcid: [1]0009-0001-1099-3187 [2]0009-0008-6907-8275 [3]0009-0008-2694-4401 [4]0009-0007-8845-3037 [5]0009-0004-2962-2572 [6]0009-0009-4422-9054 [7]0009-0001-7722-8527

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.15
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 22/10/2025
Aprobación: 05/11/2025

Introducción

En la industria farmacéutica, la mayor variedad de formas de dosificación es la de las formas farmacéuticas sólidas, entre ellas se encuentran polvos, tabletas, cápsulas y granulados, siendo estos últimos aglomerados preparados a partir de partículas de polvo más pequeñas. Tienen forma irregular y pueden elaborarse en forma esférica. Generalmente, su tamaño corresponde a un rango de tamiz de 4 a 12 mallas, aunque pueden producirse en distintos tamaños según la aplicación. Estos gránulos pueden emplearse directamente por sus propiedades terapéuticas o bien con fines farmacéuticos, como en la fabricación de tabletas (Allen, 2011). La granulación es una parte del proceso tecnológico que busca mejorar el flujo de materiales en polvo, formando esferas o, de forma regular, agregados de mayor tamaño llamados gránulos. Aunque pueden usarse directamente como forma de dosificación, su función principal es el paso intermedio en la obtención de otras formas sólidas de dosificación (Abraham y Casillas, 2014). El proceso comienza tras mezclar el fármaco en polvo con los excipientes necesarios (desintegrantes y materiales de relleno), de modo que se obtenga una distribución uniforme de los ingredientes. Después de la granulación, el producto puede mezclarse con otros excipientes (desintegrantes, lubricantes) antes de la compresión de la tableta o de la rellena de la cápsula (Abraham y Casillas, 2014).

La elección del método de granulación dependerá, por un lado, de la aplicación que se quiera dar al granulado y, por otro, de las propiedades fisicoquímicas del principio activo y de los excipientes de la formulación, en particular de su sensibilidad a la humedad y al calor (Summers y Aulton, 2004).

La granulación vía húmeda es uno de los métodos más utilizados en la industria farmacéutica como paso previo a la fabricación de comprimidos; dicho método se basa en la adición de un agente aglutinante (Lassa, 2016; Según Navascués y Hernández, 2002; citado por Archila, 2022). Es fundamental comprender a fondo los distintos fenómenos durante la granulación para diseñar los procesos. Se considera la granulación como una combinación de sólo tres grupos de procesos de velocidad (Iveson y col., 2001): humectación y nucleación, consolidación y crecimiento, y atrición y rotura.

En este contexto, el acetaminofén (también conocido como paracetamol) es un principio activo ampliamente utilizado en formulaciones farmacéuticas, como granulados, comprimidos, suspensiones y soluciones. Su uso está respaldado por un sólido perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad, lo que le confiere una posición destacada entre los analgésicos y antipiréticos de elección. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas mediante el bloqueo de las ciclooxigenasas-3 en el sistema nervioso central (COX-3), una isoforma de la ciclooxigenasa presente en el cerebro, lo que reduce la síntesis de prostaglandinas implicadas en la percepción del dolor y la regulación de la temperatura; además, induce la regulación de la temperatura corporal por su acción sobre el centro termorregulador hipotalámico contribuye a la antipiresis, facilitando la disipación del calor corporal (Farré y col., 2004). Se ha descrito también un efecto antinociceptivo y constrictor de los vasos sanguíneos cerebrales que podría explicar

el alivio del dolor observado en pacientes con cefaleas de tipo vascular (Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", 2025).

Debido a su eficacia en el alivio de dolores leves a moderados y de la fiebre, el acetaminofén juega un papel crucial en el tratamiento de diversas condiciones clínicas, como las enfermedades tropicales, como el dengue, en el que se utiliza como tratamiento sintomático para aliviar la fiebre y el malestar general asociado a esta enfermedad (Scott, 2025). También se ha establecido como analgésico de elección durante el embarazo, dado que otros analgésicos presentan riesgos tanto para la madre como para el feto (Hernández, 2024).

El acetaminofén suele formularse como monocomponente, pero también se emplea en combinación con otros principios activos, entre los que destaca la cafeína. Esta asociación se utiliza con el objetivo de potenciar el efecto analgésico del acetaminofén, especialmente en el tratamiento de cefaleas tensionales, migrañas y otros cuadros de dolor leve a moderado, por lo que su uso en conjunto resulta razonable para lograr un efecto más rápido en la fiebre y en el dolor más intenso. En este contexto, la formulación de una combinación de acetaminofén y cafeína representa una oportunidad novedosa para mejorar el efecto terapéutico en el paciente, ya que, a pesar de su efecto sinérgico, actualmente no existen productos farmacéuticos disponibles comercialmente que ofrezcan la combinación de estos dos principios activos en forma de granulado (Szumilo y col., 2017).

Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue desarrollar un granulado, conforme a las buenas prácticas de manufactura, contentivo de acetaminofén 650 mg y cafeína 20 mg, para aliviar el dolor y el malestar en adultos. Para ello, se diseñó la fórmula cuali-cuantitativa del granulado de acetaminofén 650 mg con cafeína 20 mg. A partir de la fórmula, se elaboró la formulación del granulado mediante el método de granulación vía húmeda. Se evaluaron distintas propiedades fisicoquímicas del granulado formulado.

Materiales y Métodos

El diseño fue experimental, prospectivo y de corte transversal. Se empleó el método de granulación por vía húmeda hasta el proceso de regranulación, en el cual se incluyen las siguientes operaciones unitarias: pulverización (de las diferentes materias primas), tamización, mezclado sólido–sólido (del principio activo y de los diluentes), mezclado sólido–líquido (con la dispersión aglutinante), granulación, secado y regranulación. Este proceso se llevó a cabo según el método descrito en Remington Farmacia (1987).

Este proceso se desarrolló en las siguientes etapas: la primera etapa se basó en asegurar la calidad del granulado a obtener mediante ciertos controles aplicados a la materia prima. La segunda etapa consistió en realizar el granulado propuesto mediante el método de granulación húmeda descrito en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (1987). En la tercera etapa se realizaron los controles correspondientes establecidos en los textos oficiales del producto terminado: determinación de la forma y el tamaño, propiedades de flujo, friabilidad, tiempo de disolución, pH, contenido de humedad y determinación del contenido por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Materiales

Se emplearon las siguientes sustancias químicas para la formulación: acetaminofén, cafeína, lactosa, polivinilpirrolidona (PVP), agua purificada, ácido cítrico, citrato de sodio, Aerosil, sacarina, sorbitol, colorante amarillo #6 y esencia de naranja. En la Tabla I se presentan el uso y las concentraciones.

Tabla I.
Fórmula cuali-cuantitativa de la formulación

Ingrediente	Peso(g/10g)	Concentración de uso %	Peso (g) lote	Uso
Acetaminofen	0,65	6,50	32,50	Principio activo
Cafeina	0,02	0,20	1,00	Principio activo
Acido Citrico	0,20	2,00	10,00	Buffer
Citrato de sodio	0,20	2,00	10,00	
Lactosa monohidratada	5,73	57,26	286,30	Diluente
Sorbitol	3,00	30,00	150,00	Diluente
Saborizante de naranja	0,01	0,10	0,50	Saborizante
Sacarina	0,05	0,50	2,50	Edulcorante
Colorante Amarillo # 6	0,004	0,04	0,20	Colorante
PVP K-90	0,11	1,10	5,50	Aglutinante
Aerosil	0,03	0,30	1,50	Deslizante
TOTAL	**10,00**	**100,00**	**500,00**	-

Equipos empleados para la formulación

Balanza galénica OHAUS, tamices de números 8, 16, 45, 60 y 80, receptáculo, equipo de tamices vibratorios Tyler, Agitador de Propela Heidololph Type: R2R1, Granulador oscilante Stokes/M900.44.00, Estufa/Lecho Estático Stokes/38B y Friabilador marca Vankel®.

Métodos

Granulación húmeda. La granulación húmeda es uno de los métodos más utilizados en la industria farmacéutica para la preparación de formas sólidas orales, especialmente de comprimidos. Este proceso permite mejorar las propiedades de flujo y compresión de los polvos, facilitar su manejo y asegurar la uniformidad del contenido de principio activo.

La granulación húmeda consiste en agregar un líquido aglutinante a una mezcla de polvos para formar aglomerados o gránulos. Estos gránulos presentan una mayor cohesión, un tamaño uniforme y características físicas adecuadas para el proceso de compresión.

Granulometría. La granulometría permitió el estudio y la medición del tamaño de las partículas que componen el material sólido, como polvos, gránulos o agregados. Es una herramienta fundamental para caracterizar materias primas y productos intermedios, ya que el tamaño de partícula influye directamente en propiedades como la fluidez, la disolución, la biodisponibilidad y la compresibilidad. Los parámetros granulométricos clave D10, D50, D90: diámetros que indican el tamaño por debajo del cual se encuentran el 10%, 50% y 90% de las partículas. La distribución de tamaño puede ser monomodal (una sola población) o polimodal (varias poblaciones) y el índice de polidispersidad mide la uniformidad del tamaño de partícula.

Índice de compresibilidad. El índice de compresibilidad es un parámetro físico utilizado para evaluar la capacidad de un polvo para compactarse y formar comprimidos. Este índice refleja la variación del volumen que experimenta un polvo al someterse a una fuerza de compactación. Se calcula a partir de la diferencia entre la densidad aparente (*bulk density*) y la densidad compactada (*tapped density*).

Friabilidad. La friabilidad es un parámetro físico que evalúa la resistencia mecánica de los comprimidos frente a la abrasión, el roce y la manipulación durante los procesos de fabricación, empaque, transporte y almacenamiento. Es una prueba crítica en el control de calidad de las formas farmacéuticas sólidas, especialmente de los comprimidos no recubiertos. La friabilidad mide la pérdida de masa que sufren los comprimidos al someterlos a un proceso de agitación controlada, simulando las condiciones de manejo industrial. Se expresa como un porcentaje de pérdida de peso.

Pérdida por secado. La pérdida por secado (también conocida como pérdida por desecación) es un método físico utilizado para determinar el contenido de humedad residual de una sustancia sólida, como polvos, gránulos o comprimidos. Es un parámetro crítico en el control de calidad de materias primas y de productos farmacéuticos, ya que la humedad puede afectar la estabilidad, la fluidez, la compresibilidad y la vida útil del producto. Este ensayo cuantifica la masa que se pierde cuando una muestra se somete a condiciones controladas de temperatura y tiempo, generalmente en una estufa de secado o mediante infrarrojos, hasta alcanzar un peso constante. La pérdida se atribuye principalmente a la evaporación de agua, aunque también puede incluir otros solventes volátiles si están presentes.

Determinación del porcentaje de pureza del acetaminofén y la cafeína

Se determinó el porcentaje de pureza de acetaminofén y cafeína mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), empleando un cromatógrafo de la marca Waters, conformado por un automuestreador modelo 717plus, una bomba modelo 600E y un detector de arreglo de diodos modelo 996 PDA. Programa Millennium32, para la adquisición y procesamiento de datos, Columna cromatográfica Xterra RP18 3,9 mm x 150 mm, 5 μm. Balanza analítica OHAUS y pHmetro Sper Scientific.

Resultados

Determinación del tamaño de las partículas de acetaminofén y cafeína

Se utilizó el método del tamiz (granulometría) y se determinó el diámetro geométrico por triplicado, obteniéndose los resultados que se presentan en las Tablas II y III.

Tabla II.
Tamaño promedio de las partículas de acetaminofén en micras

MUESTRAS DE ACETAMINOFEN	D50	PROMEDIO D50
1	261,50	260,33
2	254,00	
3	265,50	

Tabla III.
Tamaño promedio de las partículas de cafeína

MUESTRAS DE CAFEÍNA	D50	PROMEDIO D50
1	261,50	259,63
2	250,00	
3	267,40	

En función de los resultados obtenidos, se evidenció que el acetaminofén presenta un tamaño de partícula pequeño, con un promedio de 260,33 micras.

En función de los resultados obtenidos, se evidenció que la cafeína presenta un tamaño de partícula pequeño, con un promedio de 259,63 micras.

Determinación de las propiedades de flujo del acetaminofén y la cafeína

Índice de compresibilidad

El acetaminofén presenta un índice de compresibilidad promedio de 42,51%, lo que indica propiedades de flujo deficientes. La cafeína presenta un índice de compresibilidad promedio de 28,40 %, lo que indica propiedades de flujo deficientes.

Pérdida por secado

El porcentaje de humedad de cafeína y de acetaminofén se obtuvo mediante la pérdida de humedad por secado. El porcentaje de humedad de la cafeína fue del 0,20 %, lo que indica que se encuentra dentro de los parámetros establecidos en la monografía de la USP 42-NF37. El porcentaje de humedad del acetaminofén fue de 0,61 %, lo que indica que se encuentra fuera de los parámetros establecidos en la monografía de la USP 42-NF37. Sin embargo, para los fines de este estudio se utilizó, ya que la diferencia no representaba una variación significativa respecto del límite permitido.

Determinación del porcentaje de pureza del acetaminofén y la cafeína

En las Tablas IV y V, y en las Figuras 1 y 2, se presentan los resultados de la determinación del porcentaje de pureza de acetaminofén y cafeína, mediante HPLC.

El acetaminofén tiene un porcentaje de pureza del 99,86%, por lo que se encuentra

Tabla IV.
Determinación del porcentaje de pureza del acetaminofén

Muestra	mx ± 0,01 (mg)	% Pureza
1	10,41	101,11
2	10,05	101,03
3	10,60	98,20
4	10,34	99,09
Promedio		**99,86**
Desviación estándar		**1,31**
DER		**1,31**

DER: Desviación Estándar Relativa

Tabla V.
Determinación del porcentaje de pureza de la cafeína

Muestra	mx ± 0,01 (mg)	% Pureza
1	11,60	99,68
2	11,10	100,42
3	11,70	100,42
4	11,13	100,48
Promedio		**100,25**
Desviación estándar		**0,37**
DER		**0,37**

DER: Desviación Estándar Relativa

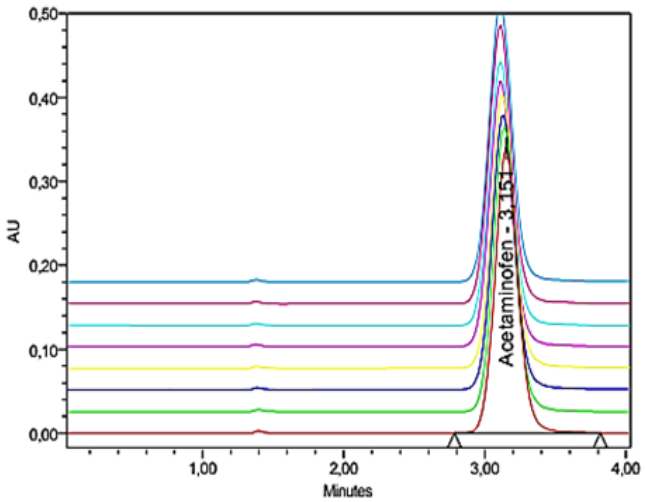


Figura 1. Cromatograma obtenido para la determinación de la pureza del acetaminofén

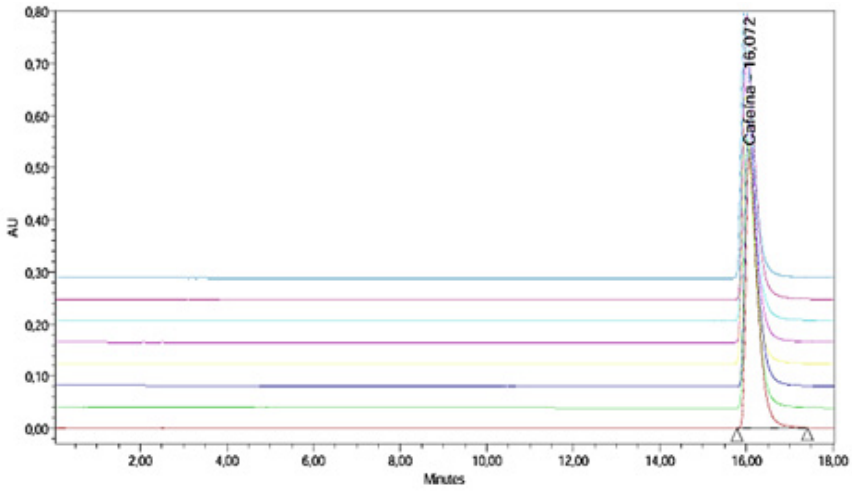


Figura 2. Cromatograma obtenido para la determinación de la pureza de la cafeína

dentro de los límites establecidos en la monografía de la USP 42-NF 37.

La cafeína posee un porcentaje de pureza de 100,25 %, por lo que se encuentra dentro de los límites establecidos en la monografía de la USP 42-NF 37.

Determinación del tamaño de los gránulos

Una vez obtenido el granulado, se determinó su tamaño mediante el diámetro geométrico. El análisis se realizó por triplicado y los resultados se presentan en la Tabla VI, donde se observa que el valor promedio de D50 fue de 1540,17 micras.

Determinación de las propiedades de flujo del granulado

Las propiedades de flujo del granulado se determinaron mediante la medición del índice de compresibilidad. El granulado presenta un índice de compresibilidad promedio de 11,83%, lo que indica excelentes propiedades de flujo.

Determinación del tiempo de disolución del granulado

El tiempo de disolución del granulado se estimó experimentalmente, por triplicado, determinando el tiempo necesario para su completa disolución. El granulado presenta un tiempo de disolución promedio de 23,33 segundos.

Determinación del contenido de humedad del granulado

Se determinó la humedad del granulado mediante la balanza de humedad. El análisis se hizo por triplicado y en distintos tiempos. A las 20 horas, el granulado tenía una humedad promedio de 0,87%, cumpliendo con lo establecido en la monografía oficial, según la cual debía contener una humedad menor al 2%.

Determinación de la friabilidad del granulado

Se comparó la cantidad porcentual de granulado retenida en cada tamiz antes y después de someterlo al ensayo de friabilidad. El ensayo se realizó por triplicado. Los resultados se presentan en las Tablas VII, VIII y IX. En la Tabla X se presenta la comparación de los resultados en ambos casos, con base en el promedio del porcentaje de retenido en los tamices.

Los resultados del ensayo de friabilidad indican que el granulado presenta una resistencia mecánica moderada, ya

Tabla VI.
Promedio de D50 de las determinaciones del granulado, en micras

MUESTRAS DEL GRANULADO	D50	PROMEDIO D50
1	1540,50	1540,17
2	1535,00	
3	1545,00	

que, aunque se observan signos de fragmentación, la mayoría del material mantiene su tamaño inicial.

Determinación de contenido del granulado

Se cuantificó el contenido de los principios activos en el granulado mediante HPLC, obteniéndose los resultados presentados en la Tabla XI y la Figura 3.

El granulado presenta un 105,53 % respecto a lo declarado de acetaminofén y un 98,68 % respecto a lo declarado de cafeína; es decir, ambos se encuentran dentro del límite establecido en la USP (90-110 %).

Tabla VII.
Determinación de la distribución del tamaño de los gránulos tras el ensayo de friabilidad (Primera determinación)

MALLAS	TAMAÑO (µ)	RANGO DE TAMAÑO	PESO RETENIDO (g)	% PESO RETENIDO
16	1180	> 1180	2,7001	43,9591
45	350	350-1180	2,4612	40,0697
60	250	250-350	0,5120	8,3356
80	180	180-250	0,2680	4,3632
Receptáculo	-	< 180	0,2010	3,2724

Tabla VIII.
Determinación de la distribución de tamaño de los gránulos posterior al ensayo de friabilidad (Segunda determinación)

MALLAS	TAMAÑO (µ)	RANGO DE TAMAÑO	PESO RETENIDO (g)	% PESO RETENIDO
16	1180	> 1180	2,6013	42,7867
45	350	350-1180	2,5233	41,5037
60	250	250-350	0,4732	7,7833
80	180	180-250	0,2543	4,1828
Receptáculo	-	< 180	0,2276	3,7436

Tabla IX.
Determinación de la distribución de tamaño de los gránulos posterior al ensayo de friabilidad (Tercera determinación)

MALLAS	TAMAÑO (µ)	RANGO DE TAMAÑO	PESO RETENIDO (g)	% PESO RETENIDO
16	1180	> 1180	2,5093	41,5592
45	350	350-1180	2,4999	41,4035
60	250	250-350	0,5094	8,4367
80	180	180-250	0,2809	4,6523
Receptáculo	-	< 180	0,2384	3,9484

Tabla X.
Comparación del porcentaje de peso retenido en cada tamiz antes y después del ensayo de friabilidad

MALLAS	TAMAÑO (µ)	RANGO DE TAMAÑO	PROMEDIO DE % RETENIDO ANTES DE FRIABILIDAD	PROMEDIO DE % RETENIDO DESPUÉS DE FRIABILIDAD
16	1180	> 1180	43,1537	42,7683
45	350	350-1180	42,9837	40,9923
60	250	250-350	7,2647	8,1852
80	180	180-250	3,2697	4,3994
Receptáculo	-	< 180	3,3283	3,6548

Tabla XI.
Determinación del contenido de acetaminofén y cafeína en el granulado

Muestra	mx (mg) ± 0,01	Acetaminofén (mg)	% con respecto a lo declarado Acetaminofén	Cafeína (mg)	% con respecto a lo declarado Cafeína
1	195,50	698,2130	107,38	20,22	101,09
2	195,73	678,2415	104,30	19,26	97,64
3	195,23	680,5225	104,39	19,43	97,46
4	195,90	689,6140	106,05	19,71	98,54
Promedio		686,6478	105,53	19,66	98,68
Deviación estándar		**8,55**		**0,32**	
DER		**1,25**		**1,64**	

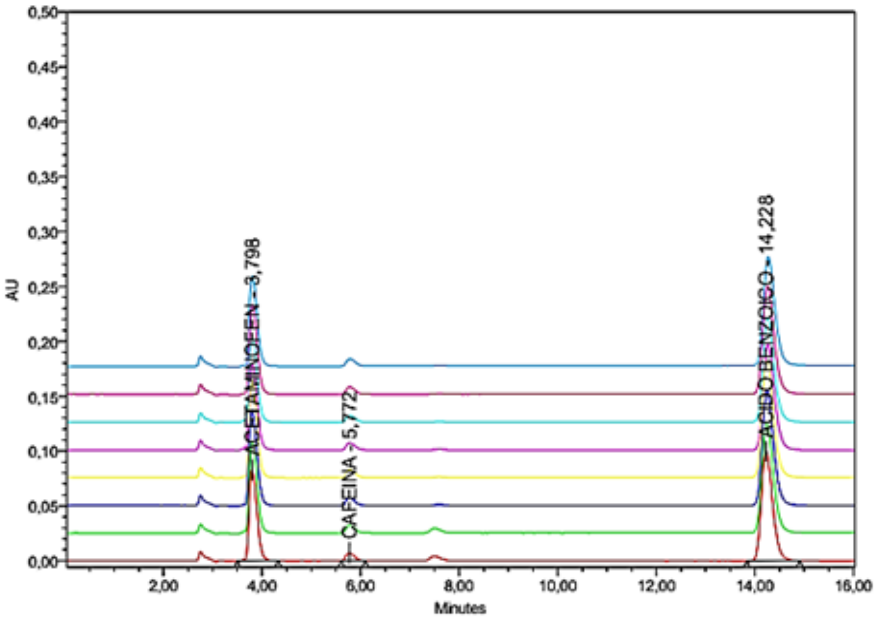


Figura 3. Cromatogramas obtenidos para la determinación del contenido de acetaminofén y cafeína en el granulado

Conclusiones

Se evidenció que el acetaminofén posee un tamaño de partícula pequeño y muy deficientes propiedades de flujo; asimismo, se determinó que la cafeína también presenta un tamaño de partícula pequeño y deficientes propiedades de flujo. Debido a estos resultados, se decidió utilizar el método de granulación húmeda.

Las propiedades de flujo del granulado final mejoraron sustancialmente respecto a las materias primas, con un índice de compresibilidad excelente que facilita su procesamiento industrial. La selección y proporción de excipientes empleados en la formulación permitieron obtener un granulado con propiedades fisicoquímicas adecuadas, destacando una excelente fluidez, baja friabilidad, un % de humedad adecuado y una distribución granulométrica uniforme.

Los resultados obtenidos en este estudio validan la metodología de granulación húmeda como un método efectivo para la preparación de granulados que contienen acetaminofén y cafeína, sentando las bases para futuras investigaciones y para el posible escalado industrial de la formulación. Los análisis fisicoquímicos realizados permitieron comprobar el cumplimiento de los criterios de calidad y constituyen un soporte que demuestra un excelente proceso tecnológico. El análisis por HPLC confirmó el contenido y la estabilidad química de los principios activos en la formulación, lo que evidenció la reproducibilidad del proceso de fabricación propuesto.

Recomendaciones

Escalar el proceso de nivel piloto a nivel industrial, optimizando variables críticas del proceso de granulación húmeda (como el tipo de granulador, la velocidad de mezclado y la de secado) mediante herramientas de análisis de riesgo y de control de calidad estadístico.

Emplear excipientes solubles para garantizar una rápida disolución de la formulación.

Para futuros trabajos de investigación sobre granulados, realizar un diseño factorial para obtener concentraciones de uso de excipientes más precisas, de modo que permitan garantizar mejores resultados.

Evaluar la compatibilidad de los ingredientes de la formulación con el sistema envase-cierre para evitar interacciones que puedan generar reacciones de degradación de los principios activos, afectando la estabilidad del granulado.

Realizar estudios de estabilidad natural y acelerada a largo plazo, siguiendo las directrices establecidas por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) —específicamente los lineamientos ICH Q1A(R2) —, a fin de evaluar la viabilidad del producto durante su almacenamiento, determinar su vida útil y las condiciones óptimas de conservación.

Agradecimientos

Agradecemos a los laboratorios de Tecnología Industrial y Análisis de Medicamentos de la Facultad de Farmacia, UCV, por facilitar los medios y recursos para el desarrollo de este proyecto de investigación. Los autores agradecen especialmente a los profesores Coromoto Rodríguez, Jesús Malhotra, Reynaldo

Guevara y al licenciado Luis Guzmán por su apoyo durante la ejecución de este proyecto.

Referencias bibliográficas

Abraham C, Casillas D. 2014. Elaboración de un vídeo para la operación unitaria de granulación. Tesis de química farmacéutica. Universidad Autónoma Nacional de México, Facultad de Estudios Superiores de Zaragoza, México D.F.

Allen L, Popovich N, Ansel H. 2011. Polvos y gránulos. En: Formas farmacéuticas de dosificación y sistemas de administración de fármacos. Eds: Troy D. Wolters Kluwer Health: Filadelfia, pp. 184-202.

Archila A. 2022.Evaluación del uso de Amaranto (*Amaranthus cruentus* L.) como desintegrante en la formulación de comprimidos farmacéuticos orales de desintegración normal. Informe de Tesis. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Carr RL. 1970. Evaluación del flujo de polvos sólidos. British Chemical Engineering 15(12): 1541-1549.

Farmacopea de los Estados Unidos. USP 32 - NF 27. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2009.

Farmacopea de los Estados Unidos. USP 42 - NF 37. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2019.

Farré M, Abanades S, Álvarez Y, Barral D, Roset PN. 2004. Paracetamol. Dolor. 19(1): 5-15.

Gennaro A.1987. Preparaciones farmacéuticas y su fabricación. En: Remington Farmacia. 17.ª ed. Editorial Médica Panamericana S.A: Buenos Aires, Argentina, pp. 2188-2193.

Helman J. 1982. Formas Compactadas de Polvos: Comprimidos y Granulados. En: Farmacotecnia teórica y práctica. Eds: Olivero J. Editorial continental: México DF, pp. 1687-1761.

Hernández J. 2024. Uso de paracetamol durante el embarazo y riesgo en la población pediátrica. Medscape. Disponible en: https://espanol.medscape.com/ verarticulo/5912368?form=fpf

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". 2025. Informe anual de actividades. Cafeína. Disponible en: https://inhrr.gob.ve/fichasfarma/archivos/ 20250206120433_1682.pdf citado el 14/05/2025.

Iveson S, Litster J, Hapgood K, Ennis B. 2001. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. Powder Technology, 117(1-2), 3-39.

Lassa F. 2016. Implementación de un procedimiento de fabricación de comprimidos de tamoxifeno en planta industrial. Tesis doctoral. Universidad de Navarra. Facultad de Farmacia y Nutrición. Pamplona, España.

Scott D. 2025. Dengue Medication. Medscape. Disponible en: https://emedicine.medscape.com/article/215840-medication?form=fpf

Summers M, Aulton M. 2004. Granulación. En: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Elsevier: Madrid, pp. 368-378.

Szumilo M, Belniak P, Swiader K, Holody, E, Poleszak E. 2017. Assessment of physical properties of granules with paracetamol and caffeine. Saudi Pharmaceutical Journal 25(6): 900-905.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Desarrollo de un cremigel a base de nanopartículas de plata y quitosano para el tratamiento de quemaduras

Development of a cream gel with silver nanoparticles and chitosan for the treatment of burns

Ariadna Lovera Pinto[1*], Gisselle G. Gaviola González[2*], Ramón D. Mago Cordova[3*], Ana V. Torres Pérez[4*], Isabel Andueza[5**]

Resumen

La cicatrización por quemaduras es un proceso complejo y multifásico que involucra respuestas celulares y bioquímicas interconectadas. La alteración de las defensas del huésped y el tejido desvitalizado por la lesión potencian la invasión y el crecimiento bacteriano, siendo las infecciones una de las patologías más frecuentes. Se desarrolló un cremigel con nanopartículas de plata (AgNPs) y quitosano de producción nacional, dirigido a pacientes con quemaduras superficiales. Ambos activos actúan sinérgicamente para regenerar tejido y protegerlo de posibles infecciones. Se realizaron diferentes formulaciones y se evaluaron las distintas técnicas de manufactura para lograr una preparación uniforme y estable. Estudios fisicoquímicos en condiciones de estabilidad (acelerada y natural por tres semanas) siguiendo la USP-NF 2024, confirmaron que el pH, la viscosidad y la gravedad específica no presentaron diferencias significativas (95%) al comparar las muestras bajo las dos condiciones. La formulación óptima fue eficaz contra *Staphylococcus aureus*, presentando limitaciones frente a *Pseudomonas aeruginosa*, posiblemente por la cinética de liberación de los activos en el método de difusión en placas. La asociación de AgNPs y quitosano en una base de cremigel tiene potencial como tratamiento de quemaduras, promoviendo la innovación universitaria y la generación de conocimientos.

Palabras clave: Nanopartículas de Plata, Quitosano, Cremigel, Quemaduras, Antimicrobiano, Cicatrización de Heridas, Formulación Tópica, Innovación Farmacéutica

Abstract

Burn scarring is a complex, multi-phase process involving interconnected cellular and biochemical responses. The impairment of the host's defenses and the presence of devitalized tissue due to injury enhance bacterial invasion and growth, making infections one of the most frequent complications. A topical cream-gel was developed using nationally produced silver nanoparticles (AgNPs) and chitosan, aimed at patients with superficial burns. Both active ingredients work synergistically to regenerate tissue and protect against potential infections. Different formulations and manufacturing techniques were evaluated to achieve uniform and stable preparation. Physicochemical studies under both accelerated and natural stability conditions (for three weeks), following USP-NF 2024 standards, confirmed that pH, viscosity, and specific gravity showed no significant differences (95%) between the two conditions. The most optimal formulation was effective against Staphylococcus aureus. However, it showed limitations against Pseudomonas aeruginosa, possibly due to the release kinetics of the active agents in the plate diffusion method. The combination of AgNPs and chitosan in a cream-gel base shows potential as a treatment for burns, promoting university-driven innovation and knowledge generation.

Keywords: Silver Nanoparticles, Chitosan, Cremigel, Burns, Antimicrobial, Wound Healing, Topical Formulation, Pharmaceutical Innovation

* Cátedra de Tecnología Farmacéutica. Universidad Central de Venezuela. ** Unidad de Formulación, Caracterización y Optimización. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. correspondencia: 4gaviola@gmail.com

Orcid: [1]0009-0005-4450-8097 [2]0009-0000-9166-9014 [3]0009-0004-6888-4073 [4]0009-0006-3513-5484 [5]0000-0002-1585-862X

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.16
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 12/08/2025
Aprobación: 15/09/2025

Introducción

Una quemadura es una lesión en la piel producida por un contacto con calor, electricidad, radiación o sustancias químicas (Wilson, 2024). Son lesiones de alta frecuencia, constituyendo un problema de salud global con altas tasas de morbilidad y mortalidad, especialmente en países en desarrollo. En 2023, se presentaron aproximadamente 180.000 muertes anuales relacionadas con quemaduras, siendo especialmente vulnerables las personas mayores y los niños (Organización Mundial de la Salud, 2025).

La cicatrización de las quemaduras es un proceso complejo y multifásico que involucra respuestas celulares y bioquímicas interconectadas. Tras una lesión térmica, la destrucción de la barrera cutánea desencadena una fase inflamatoria exacerbada, caracterizada por la liberación masiva de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1β) y un reclutamiento sostenido de neutrófilos y macrófagos. Luego, la fase proliferativa implica la generación de tejido de granulación por células epidermales, endoteliales y fibroblastos. La fase inflamatoria tardía, con neovascularización y factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF, de sus siglas en inglés), forma una nueva matriz de colágeno. Finalmente, se forma una escara y el tejido se remodela con nuevas fibras de colágeno y miofibroblastos, aumentando la fuerza tensil (Valencia, 2010).

La alteración de las defensas del huésped y el tejido desvitalizado por la lesión, potencian la invasión y el crecimiento bacteriano siendo, la infección en la superficie quemada, una posibilidad tanto más frecuente cuanto más extensa en la superficie quemada y de las peores complicaciones con las que puede cursar una lesión de este tipo, con efectos de mayor tiempo de hospitalización y peor resultado tanto funcional como estético (Ferrada,1996), pudiendo provocar bacteriemia, sepsis o síndrome de disfunción multiorgánica, requiriendo de atención médica inmediata. Los patógenos más frecuentes son los estreptococos y estafilococos durante los primeros días y las bacterias Gram negativas después de 5-7 días, aunque la flora siempre es mixta (Wilson, 2024).

La plata ha sido utilizada por mucho tiempo para tratar infecciones e inflamaciones en heridas por quemaduras. Siendo los tratamientos actuales la sulfadiazina de plata, las sales de plata o las dispersiones coloidales de plata, los cuales han mejorado el manejo clínico en el control eficaz de las infecciones por microorganismos. Sin embargo, algunos estudios demuestran un retraso en la cicatrización de las heridas en el tratamiento con sulfadiazina de plata debido a su citotoxicidad (Atiyeh y col., 2007) y resistencia bacteriana al elemento sulfadiazina (Rosenkranz y col., 1974).

En este contexto, las nanopartículas de plata (AgNPs) emergen como una alternativa prometedora debido a su capacidad para evadir mecanismos de resistencia tradicionales, gracias a su acción multifactorial (liberación de iones Ag^+, estrés oxidativo y daño directo a membranas bacterianas) (Durán y col., 2016), por su amplio espectro antimicrobiano (Ciobanu y col., 2012) y su capacidad para modular la respuesta inflamatoria. Además, las AgNPs ofrecen ventajas únicas como una liberación controlada y sostenida de iones Ag^+, lo que reduce la citotoxicidad comparada con la plata iónica convencional (Durán y col., 2016).

Sin embargo, su uso aislado no aborda completamente los desafíos como la regeneración tisular defectuosa o la inflamación crónica en quemaduras profundas. La versatilidad de las AgNPs permite funcionalizarlas con biopolímeros como el quitosano, mejorando su biocompatibilidad y actuando sinérgicamente potenciando su actividad antimicrobiana, cicatrizante y regeneradora de tejidos al estimular la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno (Ahmed y Ikram, 2016).

El quitosano, descubierto hace aproximadamente 200 años, se ha consolidado como un polímero catiónico natural de gran valor en el tratamiento tópico de heridas y quemaduras debido a su combinación única de propiedades: hemostáticas, cicatrizantes, antimicrobianas, biocompatibles y biodegradables (Dai y col., 2011). Este polisacárido, obtenido mediante desacetilación alcalina de la quitina presente en exoesqueletos de crustáceos y paredes celulares de hongos (Kumar, 2000), actúa como un agente terapéutico multifuncional. Su mecanismo de acción incluye la formación de películas permeables al oxígeno que contrarrestan la hipoxia tisular, proporcionando simultáneamente un efecto refrescante y anestésico gracias a su pH ligeramente ácido, además de eliminarse sin necesidad de intervención manual al ser degradado por enzimas orgánicas (Cárdenas, 2019).

En relación a las quemaduras, el quitosano destaca por su triple acción terapéutica: su carga catiónica le confiere actividad antimicrobiana al interactuar con membranas bacterianas (Li y col., 2018), estimula la regeneración tisular mediante la proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno (Ahmed y Ikram, 2016), y forma películas protectoras que mantienen un microambiente húmedo óptimo para la cicatrización (Anisha y col., 2013). Estas características, sumadas a su capacidad como vehículo para administrar otros agentes antimicrobianos (Dai y col., 2011), lo posicionan como un componente ideal para formulaciones tópicas avanzadas en el manejo de quemaduras, ofreciendo una alternativa eficaz y bien tolerada que mejora significativamente el proceso de recuperación.

La combinación de AgNPs y quitosano ha sido evaluada en diversos estudios preclínicos y clínicos, demostrando su potencial sinérgico en formulaciones tópicas para el tratamiento de heridas y quemaduras. Por ejemplo, Verma y col. (2016) desarrollaron un hidrogel que incorpora AgNPs en un sistema con quitosano, el cual mostró propiedades significativas en la curación de heridas, evidenciando una mejora en la regeneración del tejido y una reducción en el recuento de microorganismos en modelos experimentales. Anisha y col. (2013) formularon un apósito de quitosano-AgNPs que no solo redujo la carga bacteriana en heridas infectadas, sino que también aceleró la cicatrización al modular la inflamación y promover la angiogénesis. Además, trabajos recientes han resaltado la capacidad del quitosano para estabilizar agentes terapéuticos como las AgNPs, evitando su agregación y mejorando su liberación controlada, lo que reduce la citotoxicidad y aumenta la eficacia terapéutica (Li y col., 2018).

Adicionalmente, para potenciar los efectos cicatrizantes y antiinflamatorios de la formulación, se ha considerado la inclusión del extracto de *Aloe Vera*. Este extracto natural es ampliamente reconocido por sus propiedades terapéuticas en el tratamiento de quemaduras, como la capacidad de

acelerar la reepitelización, reducir el dolor y la inflamación, y mejorar la síntesis de colágeno debido a la presencia de compuestos bioactivos como polisacáridos y glicoproteínas (Maenthaisong y col., 2007; Hekmatpou y col., 2019). La sinergia entre las AgNPs, el quitosano y el *Aloe Vera* ofrece una alternativa eficaz y bien tolerada que mejora significativamente el proceso de recuperación de las quemaduras.

Materiales y Métodos

Las materias primas claves incluyen dispersión de AgNPs y solución de quitosano. Las mismas son sintetizadas en la Facultad de Ciencias de la UCV. El *Aloe Vera*, agentes viscosantes y agentes emulsificantes.

La formulación consta de los siguientes componentes:

- Dispersión de AgNPs en un rango de concentración de entre 0,075 mg/g y 0,25 mg/g, con acción antimicrobiana.
- Solución de quitosano en un rango de concentración menor a 0,1%, con acción cicatrizante.
- Extracto de *Aloe Vera* en un rango de 4-6%, con acción potenciadora de la cicatrización.
- Carboximetilcelulosa sódica (CMCNa) de baja densidad, como polímero aniónico gelificante.
- Agua destilada como vehículo de la fase acuosa de la formulación.
- Base emulsificada como vehículo de la fase oleosa.

Una vez obtenida la formulación más conveniente, se elaboraron dos lotes y se procedió a caracterizarlos de acuerdo con sus propiedades: organolépticas (color, olor, textura) y fisicoquímicas (pH, viscosidad, gravedad específica). Adicionalmente, se evaluó la sensibilidad antimicrobiana y su estabilidad bajo dos condiciones de temperatura y humedad relativa: la primera, conocida como estudio de estabilidad natural, se llevó a cabo a 30°C ± 2°C con 75% ± 5% HR (Humedad Relativa), de acuerdo con las condiciones de la zona climática IVb (Zona de Humedad Cálida/Alta) para Venezuela, y que representa áreas con humedad extrema y altas temperaturas. La segunda condición, conocida como estudio de estabilidad acelerada (Rodríguez y col., 2019), fue realizada a 40 °C ± 2 °C con 75% ± 5% de HR, con el fin de acelerar la velocidad de degradación del producto. El período del estudio fue de 21 días.

Propiedades Organolépticas

Se determinaron de forma cualitativa, mediante apariencia visual, evaluando el color, olor, textura y apariencia. Esto permite identificar rápidamente cualquier alteración como separación de fases, precipitación o turbidez. Se examinaron porciones del cremigel bajo luz natural siguiendo las indicaciones de la Farmacopea Argentina (2022).

Propiedades fisicoquímicas

Gravedad específica. Para la determinación de la gravedad específica, se siguió el método de la USP-NF 2024, capítulo <841>. Este se basa en la relación de la masa de la muestra semisólida a 26 ± 2°C con la masa del agua a la misma temperatura. Se empleó un picnómetro de vidrio para muestras semisólidas y una balanza analítica marca OHAUS, modelo Adventurer™.

Determinación de la viscosidad. Para medir la viscosidad, se empleó el método descrito en la USP-NF 2024, capítulo <912>, utilizando un viscosímetro rotacional, Visco Star Plus L, empleando diferentes agujas y diferentes r.p.m. Los valores se determinaron a 26±2ºC y se reportaron en milipascal segundos (mPa·s).

Determinación del pH. Se preparó una suspensión al 2% p/p de cremigel en agua destilada. La medición se realizó con un potenciómetro Orion Research Modelo S.A210, utilizando un electrodo combinado Ag/AgCl Triode TM (modelo 9157BNMD). Las mediciones de pH se realizaron a 26±2ºC siguiendo el procedimiento descrito en la USP-NF 2024, capítulo <791>.

Los parámetros fisicoquímicos determinados se sometieron a un análisis estadístico comparativo. Para ello, se empleó la prueba *t de Student* de comparación de promedios para muestras independientes, garantizando una exactitud del 95% (Mendenhall y col., 2010).

Estudio de Estabilidad Acelerada y Natural

La evaluación fisicoquímica del cremigel se llevó a cabo bajo dos condiciones de temperatura y humedad relativa, previamente establecidas. La primera condición fue de 30±2°C con 75±5% HR, elegida por representar las condiciones climáticas naturales de Venezuela, clasificada como Zona IVb (Cálida y muy húmeda). La segunda condición fue de 40±2°C con 75±5% de HR, con el propósito de acelerar la velocidad de degradación de los productos, siguiendo directrices de organismos como ICH (The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, por sus siglas en inglés) (Andueza y col., 2021). Ambos estudios fueron realizados durante 21 días.

Para ambos estudios de estabilidad, el cremigel se envasó en tubos colapsibles flexibles de plástico blanco con tapa, cada uno con una capacidad de 30 gramos. Como envase secundario, se colocaron en cajas de cartón de 0,38 mm de espesor.

En el estudio acelerado, las propiedades organolépticas y fisicoquímicas se evaluaron a las 48 horas de elaborado el producto (t_0), así como a la primera (t_1), segunda (t_2) y tercera semana (t_3). De la misma manera y períodos de tiempo, se evaluaron las características fisicoquímicas bajo las condiciones de estabilidad natural.

Prueba de Estrés para el cremigel

Se pesaron 5g de las muestras en tubos de centrífuga y se sometieron a una velocidad de 3000 r.p.m. durante 5 minutos a temperatura ambiente (26±2ºC).

Evaluación de la actividad antimicrobiana de la fórmula por el método de difusión en agar

Se emplearon placas Petri (20 × 100 mm) con agar Tripticasa de Soya para *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. En el agar solidificado, se crearon pocillos de 6 mm de diámetro. Se prepararon suspensiones microbianas de las cepas ajustadas a 0,5 McFarland y se inocularon en las placas. La formulación en estudio se introdujo en los pocillos, y para comparación, se añadió una crema de sulfadiazina de plata comercial en pocillos adyacentes. Del mismo modo, se procedió a evaluar la crema sin ingredientes que

pudieran inhibir el crecimiento microbiano (AgNPs, quitosano y benzoato de sodio), la dispersión madre de AgNPs y una solución de benzoato de sodio en buffer pH=4,5. Las placas se incubaron a 35±2ºC por 18−24 horas, y finalmente, se midieron y compararon los diámetros de los halos de inhibición de las muestras para evaluar la actividad antimicrobiana, siguiendo la USP-NF 2024, capítulo <81>.

Resultados y Discusión

Selección de Componentes

Las AgNPs han demostrado su actividad antimicrobiana contra bacterias (incluyendo cepas resistentes) y hongos, a concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) y bactericidas mínimas en el rango de 0,78 a 12,5 μg/mL (Jain y col., 2009). Su seguridad se ha observado en concentraciones de hasta 250 μg/mL, y un tamaño de entre 22 y 50 nm optimiza su actividad y reduce la toxicidad (Zhang y col., 2022; Ahmed y col., 2019).

El quitosano se seleccionó por sus propiedades mucoadhesivas, antiinflamatorias, antioxidantes, antimicrobianas, antifúngicas y cicatrizantes, las cuales varían según su Grado de Desacetilación y peso molecular (Alvarenga y col., 2010; Sánchez y col., 2017). Es eficaz en la cicatrización de heridas en concentraciones de 0,01 % p/v a 1,0 % p/v y como antimicrobiano en bajas concentraciones (Tsai y col., 2011; Narasiyappa y col., 2020). El quitosano ha evidenciado que estabiliza e inmoviliza las AgNPs, donde la relación quitosano:AgNPs, es fundamental para lograr la liberación de los iones plata. Esta consideración fue fundamental para la selección de la técnica de manufactura de la formulación (Zienkiewicz y col., 2019; Zhang y col., 2022).

El *Aloe Vera*, con sus compuestos activos (aloesina, aloína y emodina), ofrece efectos protectores y cicatrizantes mediante mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios (Sánchez y col., 2020). Acelera la cicatrización de heridas y quemaduras, reduce la inflamación y estimula la deposición de colágeno, siendo efectivo en cremas a concentraciones del 4-6% (Maenthaisong y col., 2007; Camero y Orejarena, 2008; Sánchez y col., 2020).

Finalmente, la carboximetilcelulosa de sodio (CMCNa) de baja densidad como ingrediente para la formación del cremigel fue elegida por su capacidad para formar geles transparentes y estables (0,5-1,5%), ideal para aplicaciones tópicas en quemaduras por su poder mucoadhesivo. Su estabilidad requiere un pH controlado (4-9) (Camero y Orejarena, 2008; Gupta y col., 2011). La base emulsificada (Neowax AOB), compuesta por Ceteareth-33 como emulsionante y Alcohol Cetearílico como emoliente y estabilizador, aseguró la estabilidad y funcionalidad del cremigel (Ficha técnica INCI Beauty).

Desarrollo y Optimización de la Formulación Base

Se desarrollaron diferentes formulaciones por el método de ensayo y error, apoyadas en la evidencia de la literatura y con la experiencia de los investigadores en el campo de desarrollo y caracterización de los productos farmacéuticos. La primera prueba del desarrollo galénico resultó en una consistencia demasiado líquida y la aglomeración del quitosano al mezclarlo con la CMCNa, muy probablemente por

la interacción de los dos componentes. Esto conllevó ajustar tanto a los agentes emulsificantes como a la técnica de manufactura.

En la segunda prueba, se modificaron las proporciones del agente autoemulsificante para aumentar la consistencia. Esta prueba no logró alcanzar la viscosidad deseada del cremigel, más bien resultó con características similares a una loción. En una tercera prueba se procedió a incrementar la concentración del agente viscosante, sin embargo, la base evidenció una sensación cerosa sobre la piel. Igualmente, al dispersar e incorporar conjuntamente las AgNPs y quitosano se observó una ruptura de la base emulsificada y una disminución drástica de su viscosidad hacia una consistencia líquida.

Para la cuarta formulación, se aumentaron las concentraciones de los emolientes para reducir la sensación cerosa y mejorar la extensibilidad, así como la técnica de incorporación de los ingredientes activos durante el proceso de manufactura, donde se dispersaron y se incorporaron por separado. Esta modificación fue prometedora, ya que no se formó la capa cerosa, la formulación tuvo más cuerpo y se mantuvo menos líquida al incorporar los ingredientes activos.

Finalmente, a partir de la cuarta prueba, se realizaron ajustes adicionales que incluyeron la adición de aceite mineral para mejorar la extensibilidad del producto y la reducción de la concentración de CMCNa para optimizar la textura. Esta versión modificada de la cuarta formulación fue seleccionada como la fórmula final optimizada, basándose en la obtención de características organolépticas superiores (apariencia, color, olor y sensación al tacto) en comparación con los otros prototipos. Esto permitió la elaboración de los lotes de 0,5 kg para los ensayos fisicoquímicos, microbiológicos y las pruebas de estabilidad.

Optimización de la Técnica de Manufactura

La técnica inicial resultó en un cremigel con manchas y puntos grises o marrones, indicando la aglomeración de las AgNPs (Ozaki y col., 2021). Esta incompatibilidad física se podría explicar debido a que el quitosano, con sus cargas positivas del grupo amino, podría estar compitiendo con el agente tensioactivo no iónico incorporado (Tween 80) por la superficie de las AgNPs y ocasionando una gelificación de la base.

Estas aglomeraciones revelaron que el orden de adición de los ingredientes es clave para la estabilidad y homogeneidad. Por consiguiente, se implementó un cambio en la técnica de manufactura, lo que permitió que el agente tensioactivo no iónico incorporado interactuara y estabilizara exclusivamente con las nanopartículas, lo que evitó que el quitosano interfiriera en el momento de la incorporación de las AgNPs en la base emulsificada, resultando en una formulación homogénea. Esta optimización del proceso es vital para el control de calidad y la producción a gran escala, subrayando la importancia de entender las interacciones moleculares de los compuestos durante la formulación.

Evaluación de la Estabilidad Fisicoquímica

Durante los estudios de estabilidad acelerada y natural, el cremigel optimizado conservó su apariencia grisácea brillante y su aroma característico. Aunque su textura inicial era fluida y suave, se observó una ligera evolución hacia una consistencia aparente más densa a lo largo de las tres

semanas de estudio, lo que podría deberse al envase permeable seleccionado. La importancia de la evaluación de un nuevo envase es fundamental a fin de disminuir la evaporación de la fase acuosa de la formulación.

Por otro lado, la formulación optimizada del cremigel exhibió cambios progresivos en sus propiedades durante el estudio de estabilidad acelerada y natural de tres semanas. Se observó una pérdida progresiva de peso durante el estudio de estabilidad acelerada, lo que confirma la permeabilidad del envase o evaporación de la fase acuosa (Figura 1). Esto es consistente con el aumento gradual de la gravedad específica (Figura 2). Sin embargo, el análisis estadístico reveló que no existió una diferencia estadísticamente significativa, con un 95% de exactitud entre las condiciones de estabilidad acelerada y natural en función del tiempo, lo que indica que los resultados de estas propiedades se mantuvieron estables durante el período de estudio.

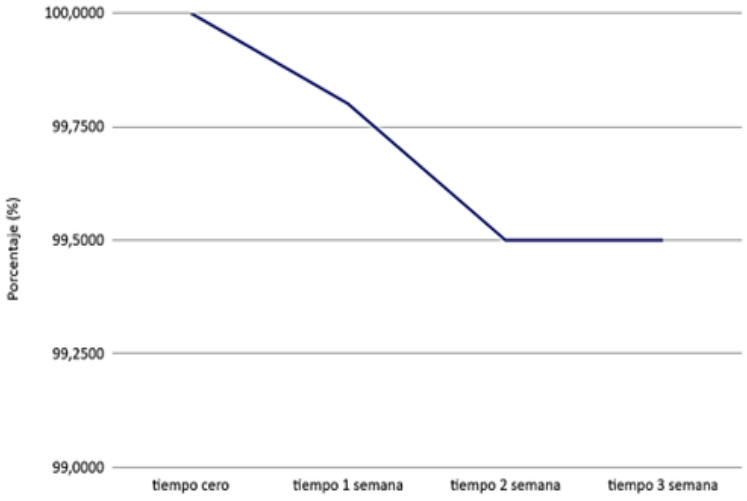


Figura 1. Porcentaje de la disminución de peso del cremigel en función del tiempo bajo condiciones de Estabilidad Acelerada (40±2ºC / 75±5 % HR). Fuente: Elaboración propia

Los valores de pH obtenidos para el cremigel se mantuvieron estables a lo largo de los estudios de estabilidad bajo las dos condiciones, sin cambios estadísticamente significativos con un 95% de exactitud en función del tiempo en el que se sometieron las muestras. Estos valores de pH obtenidos se encontraron dentro del rango natural de la piel, el cual oscila entre 4,6 y 5,8, y por lo que serían compatibles fisiológicamente en estos tejidos (Figura 3) (Andueza y col., 2014).

La viscosidad del cremigel mostró numéricamente un ligero incremento a lo largo de los estudios de estabilidad (Figura 4), sin que esto represente una diferencia estadísticamente significativa con un 95% de exactitud en función del tiempo en las condiciones a las que se sometieron las muestras.

Se empleó la centrifugación para evaluar la estabilidad física de los sistemas heterogéneos frente a una fuerza externa rotativa que acelera el proceso de envejecimiento para observar la separación de las fases del cremigel. Los datos obtenidos del estrés por centrifugación unidos con la caracterización fisicoquímica en función del tiempo y la temperatura, evidenciaron que la formulación del cremigel se mantuvo estable desde el punto de vista físico durante el período de estudio.

Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana

Tras optimizar la fórmula final, se realizaron pruebas preliminares donde tanto la

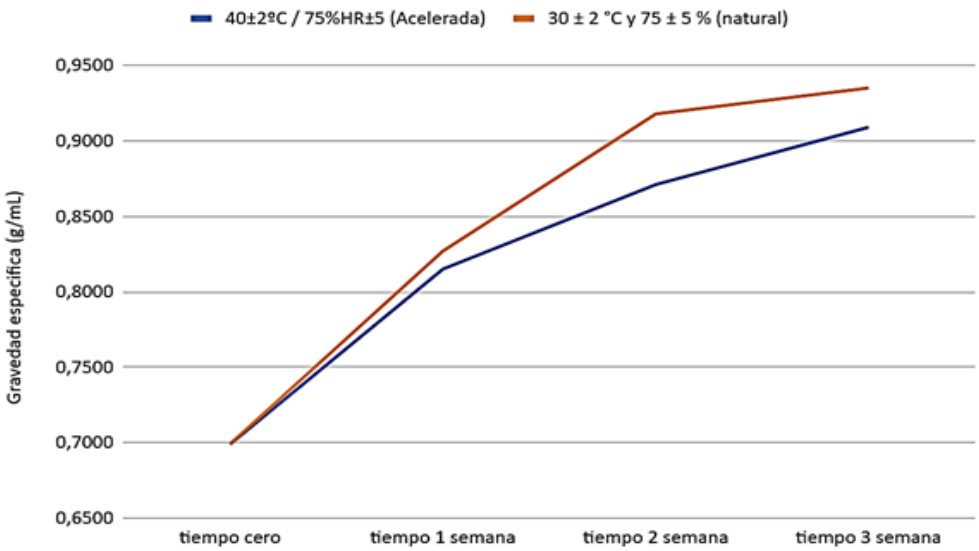


Figura 2. Gravedad Específica (mg/mL) del cremigel en función del tiempo. Temperatura 26°C ± 2 y 75% HR. Fuente: Elaboración propia

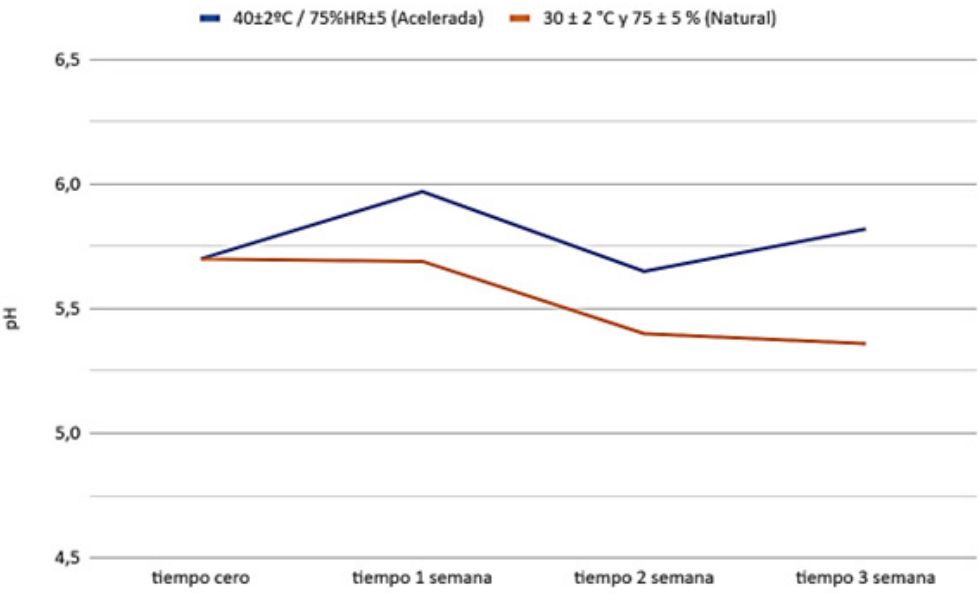


Figura 3. pH del cremigel en función del tiempo. Temperatura de 26°C ± 2 y 75% HR. Fuente: Elaboración propia

dispersión madre de AgNPs como una solución de benzoato de sodio al 0,5% en buffer de ácido acético/acetato de sodio pH=4,5, demostraron actividad antimicrobiana. Las AgNPs inhibieron el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* (halo de 3,25 cm) y *Staphylococcus aureus* (1,1 cm), mientras que el benzoato de sodio solo fue efectivo contra *Pseudomonas aeruginosa* (1,1 cm).

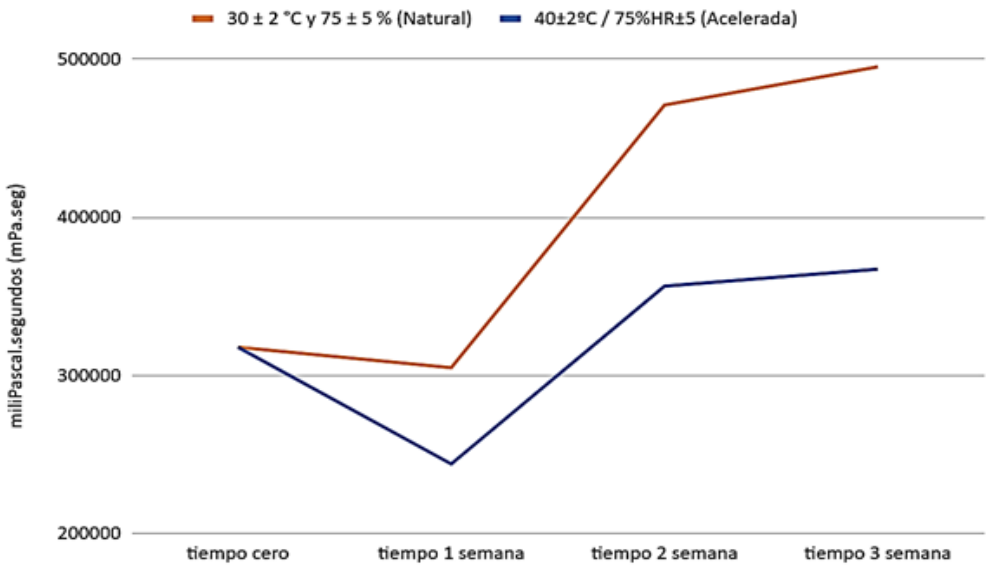


Figura 4. Viscosidad (mPa.s) del cremigel en función del tiempo. Temperatura de 26°C ± 2 y 75%HR. Fuente: Elaboración propia

Tras evaluar los componentes individuales, se analizó el cremigel formulado inicialmente, comparándolo con una crema comercial de sulfadiazina de plata. Mientras la crema comercial generó halos de inhibición contra *Pseudomonas aeruginosa* (8,85 mm) y *Staphylococcus aureus* (9,75 mm), el cremigel no mostró actividad visible. Esto se atribuyó a su alta viscosidad, la cual impidió la difusión efectiva de los ingredientes activos en el agar.

Dados los hallazgos iniciales, se modificó la metodología, diluyendo la muestra al 10% con buffer fosfato de pH 7,2. Sin embargo, esta prueba no arrojó los resultados esperados, posiblemente porque la dilución redujo la concentración de los activos por debajo de la CMI.

Finalmente, la optimización en la técnica de manufactura para la incorporación de los activos en el cremigel, permitió una mejor difusión dentro de las placas de agar. La nueva fórmula inhibió a *Staphylococcus aureus* (halo de 10 mm). Sin embargo, en *Pseudomonas aeruginosa* se observó un halo azul verdoso (piocianina), indicando que la bacteria metabolizó algún componente de la formulación para que la bacteria mantenga su equilibrio interno de redox (oxido-reducción). Dado el sistema de liberación controlada de las AgNPs, se requiere extender el tiempo de incubación para lograr la inhibición completa de *P. aeruginosa*.

Es importante considerar que la viscosidad del cremigel y la relación inóculo:muestra son factores importantes para continuar investigando la evaluación efectiva de la actividad antimicrobiana de este novedoso producto. Igualmente, se podría considerar en próximos estudios el empleo de un método alternativo para esta evaluación, tal como el de dilución en frasco, también conocido como dilución en caldo, el cual es una técnica para determinar la CMI de un agente

antimicrobiano. Este método implica diluir el antimicrobiano en un medio de cultivo líquido y luego evaluar el crecimiento microbiano en cada dilución (Kowalska-Krochmal y Dudek-Wicher, 2021).

Conclusiones

Se desarrolló con éxito un cremigel tópico optimizado que combina AgNPs y quitosano, cumpliendo así con el objetivo general del estudio. El proceso de formulación fue fundamental para obtener un producto final con propiedades organolépticas y fisicoquímicas deseables. La técnica de manufactura se reveló como un factor decisivo para el rendimiento del cremigel y aseguró la dispersión homogénea de los ingredientes, así como su actividad antimicrobiana frente a los microorganismos estudiados. Estos estudios con ingredientes activos de producción nacional son una alternativa innovadora que contribuirá al desarrollo de nuevos productos tópicos de aplicación terapéutica, siempre bajo la premisa de ser efectivos, seguros, convenientes, estables y de calidad.

Agradecimientos

Los autores agradecen profundamente a su tutora, la Dra. Isabel Andueza, por su guía y compromiso esenciales. A la asignatura Fisicoquímica y Tecnología Farmacéutica I, por proporcionar los materiales y equipos necesarios para la realización de esta investigación, sin los cuales no habría sido posible completar este trabajo. Extienden su gratitud a las profesoras Yeniree Montesinos y Saskya Guelfi por su colaboración en los análisis microbiológicos. Reconocen a la Profesora Astrid Pinto por su orientación y apoyo, y al Profesor Luis Tineo por su sabia guía y paciencia en la investigación. A todos los que brindaron su apoyo, su gratitud.

Referencias Bibliográficas

Ahmed S, Ikram S. 2016. Chitosan-based scaffolds and their applications in wound healing. Achiev Life Sci 10:27-37.

Ahmed S, Munir S, Zeb N, Ullah A, Khan B, Ali J, Bilal M, Omer M, Alamzeb M, Salman SM, Ali S. 2019. Green nanotechnology: a review on green synthesis of silver nanoparticles — an eco-friendly approach. Int J Nanomedicine 14:5087-5117.

Alía E. 2005. Técnicas y Procedimientos en Formulación Magistral Dermatológica. España. Editor Enrique Alía Fernández-Montes.

Alvarenga ES, Oliveira CP, Bellato CR. 2010. An approach to understanding the deacetylation degree of chitosan. Carbohydr Polym 80:1155-1160.

Andueza I, Cabrera A, Padilla A. 2014. Evaluación del comportamiento reológico y pH de una crema exfoliante corporal a base de cáscara de cacao (Theobroma cacao) nacional. Rev Fac Farm 77 (1 y 2): 40-45.

Andueza I, Calo K, Rodríguez M, Castillo J. 2021. Efecto de la temperatura y humedad sobre algunas propiedades fisicoquímicas de formulaciones tópicas con nanopartículas de plata y zinc. Rev Fac Farm 84(1 y 2):134–142.

Anisha BS, Sankar D, Mohandas A, Chennazhi KP, Nair SV, Jayakumar R. 2013. Chitosan-hyaluronan/nano silver composite sponges for drug resistant bacteria infected diabetic wounds. Int J Biol Macromol 62:310-320.

Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. 2007. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. Burns 33(2):139-48.

Camero L, Orejarena L. 2008. Formulación magistral en la práctica profesional. Segunda Edición.

Cárdenas G. 2019. Geles de quitosano(a) conteniendo nanopartículas metálicas de cobre, plata y antibióticos (ciprofloxacino, cefotaxime, gentamicina y cloxacilina). Tratado de cooperación en materia de patente (PCT), Número de publicación Internacional: WO 2019/232656 A1.

Ciobanu C, Iconaru S, Coustumer P, Constantin L, Predoi D. 2012. Antibacterial activity of silver-doped hydroxyapatite nanoparticles against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Nanoscale Research Letters 7: 32.

Dai T, Tanaka M, Huang Y, Hamblin M. 2011. Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound-healing effects. Expert Rev Anti Infect Ther 9(7):857-879.

Durán N, Durán M, de Jesus MB, Seabra AB, Fávaro WJ, Nakazato G. 2016. Silver nanoparticles: A new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity. Nanomedicine 12(3):789-799.

Farmacopea Nacional Argentina: Codex Medicamentarius. Legare Street Press; 2022.

Ferrada R. 1996. Quemaduras e infección local. Cirugía Rev Col 11(1): 2-8.

Gupta B, Agarwal R, Alam MS. 2011. 9-Hydrogels for wound healing applications in biomedical hydrogels. Biochemistry, Manufacture and Medical Applications. Woodhead Publishing Limited. 2011, pp. 184-227.

Hekmatpou D, Mehrabi F, Rahzani K, Aminiyan A. 2019. The effect of *Aloe Vera* clinical trials on prevention and healing of skin wound: A systematic review. Iran J Med Sci 44(1):1-9.

Hernández S, Fernández C, Baptista L. 2000. Metodología de la investigación. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hil

INCI Beauty. 2025. Ficha técnica CETEARETH-33. Disponible en:https://incibeauty.com/es/ingredients/13543-ceteareth-33

INCI Beauty. 2025. Ficha técnica CETEARYL ALCOHOL. Disponible en: https://incibeauty.com/es/ingredients/17283-cetearyl-alcohol

Instituto Europeo de Dermocosmética. Ficha técnica carboximetillelulosa sódica. Disponible en: https://www.institutodermocosmetica.com/wp-content/uploads/2019/01/CARBOXIMETILCELULOSA-ficha.pdf

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. Ginebra (Suiza): ICH; 2003 Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf

Jain J, Arora S, Rajwade JM, Omray P, Khandelwal S, Paknikar KM. 2009. Silver nanoparticles in therapeutics: Development of an antimicrobial gel formulation for topical use. Mol Pharm 6(5):1388–1401.

Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. 2021. The minimum inhibitory concentration of antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. Pathogens 10(2):165.

Kumar D, Singh J, Antil M, Kumar V. 2016. Emulgel-novel topical drug delivery system–a comprehensive review. International J Pharm Sci Res 7(12):4733-4742.

Kumar MNVR. 2000. A review of chitin and chitosan applications. Reactive and Functional Polymers 46:1-27.

Li J, Cai C, Li J, Li J, Tiantian S, Wang L, Wu H, Yu G. 2018. Chitosan-based nanomaterials for drug delivery. Molecules 23(10):2661.

Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N, Niruntraporn S, Kongkaew C. 2007. The efficacy of *Aloe Vera* used for burn wound healing: A systematic review. J Burns 33(6):713-718.

Mendenhall W, Beaver R, Beaver B. 2010. Introducción a la probabilidad estadística. Cap. 10 y 12. 13º ed. Cengage Learning: USA pp. 395–400, 424–430, 488-490.

Narasiyappa P, Cherukuri KK, Joshi VVK, Shivakumar P, Reddy S. 2020. Spray compositions of chitosan for wound healing. World Intellectual Property Organization International Bureau. WO 2020/084416 A1

Organización Mundial de la Salud (OMS). 2025. Burns – Key Facts. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns

Ozaki K, Nishiyama F, Takahiro K. 2021. Color Changes in Ag nanoparticle aggregates placed in various environments: Their application to air monitoring. Nanomaterials MDPI 11(3):701.

Rodríguez G, Vieira M, Andueza I. 2019. Evaluación de la estabilidad de un exfoliante facial ecológico con *Passiflora edulis*. Rev Fac Farm 82 (1 y 2): 02-10.

Rosenkranz HS, Coward JE, Wlodkowski TJ, Carr HS. 1974. Properties of silver sulfadiazine-resistant Enterobacter cloacae. Antimicrob Agents Chemother 5(2):199-201.

Sánchez Á, Mengíbar M, Rivera-Rodríguez G, Moerchbacher B, Acosta N, Heras A. 2017. The effect of preparation processes on the physicochemical characteristics and antibacterial activity of chitooligosaccharides. Carbohydr Polym 157:251-25.

Sánchez M, González E, Iglesias I, Gómez MP. 2020. Pharmacological update properties of *Aloe Vera* and its major active constituents. Molecules 25(6):1234.

Shah T, Ambalal D, Kiritkumar J. 2022. Emulgel-novel topical drug delivery system emulgel-novel topical drug delivery system. Neurocuantología 20(17): 842-849.

Tsai T, Chien HF, Wang TH, Huang CT, Keer YW, Chen CT. 2011. Chitosan augments photodynamic inactivation of gram-positive and gram-negative bacteria. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 55(5):1883-90.

USP 47. 2024. The United States Pharmacopeia. NF 42. The National Formulary. USA: The United States Pharmacopeial Convention. pp. 7245, 7088, 7196, 6490.

Valencia BC. 2010. Cicatrización: Proceso de reparación tisular. Aproximaciones terapéuticas. Investig Andina 12(20): 85-98.

Verma J, Kanoujia J, Parashar P, Bhusan CB, Saraf SA. 2016. Wound healing applications of sericin/chitosan-capped silver nanoparticles incorporated hydrogel. Drug Deliv Transl Res 7(1):77-88.

Wilkinson J.1990. "Cosmetología de Harry". España. Ed Díaz de Santos.

Wilson D. 2024. Quemaduras. Manual MSD. https://www.msdmanuals.com/es/professional/lesiones-y-envenenamientos/ quemaduras/quemaduras

Zhang J, Wang F, Yalamarty SSK, Filipczak, Jin Y, Li X. 2022. Nano Silver-Induced Toxicity and Associated Mechanisms. Int J Nanomedicine 17: 1851-1864.

Zienkiewicz-Strzałka M, Deryło-Marczewska A, Skorik YA, Petrova VA, Choma A, Komaniecka I. 2019. Silver Nanoparticles on Chitosan/Silica Nanofibers: Characterization and Antibacterial Activity. Int J Mol Sci 21(1):166.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Evaluación de Urea y Creatinina Sérica en Adultos de Ciudad Guayana – Venezuela

Evaluation of Serum Urea and Creatinine in Adults from Ciudad Guayana – Venezuela

Mercedes Romero-Hernández[1*], Cecilia Bermúdez[2*], Leximar Ascanio[3*] Helga Hernández-Jaimes[4]

Resumen

Con el objetivo de establecer una base para la interpretación adaptada de pruebas renales en la población de Ciudad Guayana, este estudio descriptivo transversal examinó los niveles séricos de urea y creatinina en 145 adultos atendidos en el Laboratorio Clínico Central del IVSS Hospital "Dr. Raúl Leoni" entre junio y agosto de 2024. La muestra estuvo compuesta principalmente por individuos de 38-56 años (36,55%) y mujeres (64,14%). En general, se observaron valores normales de urea (82,07%) y creatinina (71,72%), con una mayor frecuencia de creatinina elevada en grupos de mayor edad. El análisis individual de los niveles de urea y creatinina no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ni por edad, ni por sexo. No obstante, se identificó una relación significativa ($p<0,05$) entre ambos marcadores, caracterizada por un predominio de resultados normales (69,65%) y una asociación de niveles elevados (15,86%). Los datos específicos sobre la distribución de estos marcadores según edad y sexo que proporciona este estudio son fundamentales para un diagnóstico y seguimiento más preciso de la enfermedad renal en este contexto de estudio.

Palabras clave: Urea, creatinina, función renal, pruebas renales

Abstract

To establish a basis for the adapted interpretation of renal tests in the population of Ciudad Guayana, this cross-sectional descriptive study examined serum levels of urea and creatinine in 145 adults who attended the Clinical Laboratory of IVSS Hospital "Dr. Raúl Leoni" between June and August 2024. The sample was primarily composed of individuals aged 38–56 years (36.55%) and females (64.14%). Overall, normal values of urea (82.07%) and creatinine (71.72%) were observed, with a higher frequency of elevated creatinine levels in older age groups. The individual analysis of urea and creatinine levels showed no statistically significant differences between age groups or sexes. However, a significant relationship ($p < 0.05$) was identified between the two markers, characterized by a predominance of expected results (69.65%) and an association with elevated levels (15.86%). The specific data on the distribution of these markers by age and sex provided by this study are fundamental for a more accurate diagnosis and monitoring of renal disease in this context.

Keywords: Urea, creatinine, renal function, renal tests

*Departamento de Bioanálisis, Universidad De Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela. Correspondencia: helgahernandezj1@gmail.com

Orcid: [1]0009-0005-8568-1021 [2]0009-0009-6677-1661 [3]0009-0008-1699-8887 [4]0009-0006-5314-400X

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.17
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 11/06/2025
Aprobación: 03/07/2025
Rev. Fac. Farmacia 88(2): 346-356. 2025

Introducción

La función renal, esencial para la homeostasis corporal, se ve influenciada por múltiples factores, incluyendo el volumen sanguíneo, la presión arterial y la composición sanguínea. Los riñones, órganos pares ubicados en la región dorsal, a ambos lados de la columna vertebral, desempeñan un papel crucial en este equilibrio, regulando el equilibrio hídrico y electrolítico, y excretando productos metabólicos como la urea y la creatinina (Graff, 1987; Vilela Sangay y Cieza Zevallos, 2018; Calla Choque, 2022). La Organización Internacional *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) define la enfermedad renal por la presencia de alteraciones de estructura o función renal, estimando que 850 millones de personas en el mundo la padecen por diversas causas (Martínez Ginarte y col., 2020). Esta enfermedad representa un problema de salud pública significativo, con alta morbilidad y mortalidad, y su detección temprana es crucial para prevenir la progresión y mejorar los resultados clínicos (OPS/OMS. Sociedad Latinoamericana de Nefrología, 2015; Sánchez y col., 2012).

Sin embargo, la evaluación de la función renal presenta desafíos. La creatinina y la urea, aunque útiles como biomarcadores, requieren una interpretación cuidadosa, ya que sus niveles pueden elevarse en diversas condiciones, no solo renales (Salazar, 2014). La evaluación precisa de la función renal presenta desafíos, ya que no existe un método único que sirva como referencia absoluta para todas las situaciones clínicas. Aunado a las limitaciones económicas y prácticas que a menudo dificultan su aplicación rutinaria de la depuración de inulina. Esta situación subraya la necesidad de buscar alternativas más accesibles y confiables para la evaluación de la función renal. La insuficiencia renal, a menudo asintomática en sus etapas iniciales, puede progresar rápidamente a una etapa terminal, lo que resalta la importancia de la detección temprana (Delgado Mendoza, 2020).

En este contexto, la medición de la urea y la creatinina séricas, como parte del perfil renal, emerge como una herramienta para la evaluación de la función renal. La determinación de urea es un análisis de rutina en bioquímica clínica para evaluar la función renal, ya que la urea es un producto final del metabolismo proteico que se elimina principalmente por los riñones. El suero y la orina contienen la creatinina, cuya fórmula química es $C_4H_7N_3O$, es un producto del metabolismo del músculo y es filtrada principalmente por el glomérulo. Estudios previos en diversas poblaciones han demostrado la utilidad de estos marcadores en la detección y seguimiento de la enfermedad renal (Gómez, 2010; Rueda y Albiño, 2015; Pandyay col., 2016; Rosado y Ramos, 2019; Zhigue-Giay col., 2020; AbdAllah y col., 2021; Ávila y Contreras, 2021; Akpotaire y Seriki 2023). Sin embargo, la validación local de estos marcadores es necesaria para controlar la influencia de factores inherentes a la población estudiada, como la prevalencia local de la enfermedad renal y las características genéticas e inmunes de sus miembros. Además, de las limitaciones económicas en nuestro entorno. Según Paz (2022) la mayor parte de la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal se debe a la gravedad de la enfermedad o el factor económico, que involucra el tratamiento

de diálisis, obligan a explorar alternativas más accesibles que puedan sustituir a las metodologías diagnósticas comerciales.

En respuesta a las limitaciones descritas que inciden en la evaluación de la función renal, esta investigación se propuso describir los valores de urea y creatinina sérica en adultos atendidos en el Laboratorio Clínico Central del IVSS Hospital "Dr. Raúl Leoni" en Ciudad Guayana, Venezuela durante el periodo junio 2024 – agosto 2024. Se evaluaron las posibles relacionar estos valores con la edad y el sexo de los pacientes, de manera de contribuir a un diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal en la población local y así proporcionar hallazgos específicos que pueden ser parte de la base para la interpretación de las pruebas de urea y creatinina adaptados a las características de edad y sexo de los pacientes atendidos. Para alcanzar este objetivo, se distribuyeron los pacientes según edad y sexo, se analizaron los valores de urea y creatinina sérica en cada grupo, y se estableció la relación entre ambos marcadores renales.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, de campo, no experimental y transversal, diseñado para caracterizar un fenómeno en su contexto natural, sin manipulación de variables y en un momento específico (Neill, 2017; Manterolay col., 2019).

Población y muestra

La población del estudio incluyó a todos los pacientes adultos que se sometieron a la determinación de urea y creatinina sérica en el Laboratorio Clínico Central del IVSS Hospital "Dr. Raúl Leoni" en Ciudad Guayana, estado Bolívar, durante el período comprendido entre junio y agosto de 2024. La muestra, por su parte, estuvo compuesta por aquellos pacientes adultos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos y que participaron en las determinaciones de urea y creatinina sérica realizadas en el mismo laboratorio durante el período de estudio.

Criterios de Inclusión. Pacientes adultos (mayores de 18 años) que acudieron al Laboratorio Clínico Central del IVSS Hospital "Dr. Raúl Leoni" en Ciudad Guayana, estado Bolívar, entre junio y agosto de 2024; Pacientes a quienes se les realizó la determinación de urea y creatinina sérica.

Criterios de Exclusión. Pacientes con diagnóstico conocido de daño renal; Muestras de suero hemolizadas, ictéricas o lipémicas.

Recolección de Datos. Los datos, correspondientes a los resultados de las determinaciones de urea y creatinina sérica realizadas durante el período de estudio, se registraron en una ficha que incluyó: identificación del paciente (nombre y código), edad, sexo, número de muestra, fecha y hora de toma y recepción de la muestra, antecedentes clínicos relevantes y valores de urea y creatinina.

Procedimientos de Laboratorio

Se obtuvo muestras de sangre venosa (6 mL) de cada paciente, utilizando jeringas o sistemas de vacío, y se colocaron en tubos secos sin anticoagulante (tapa roja). Las

muestras se dejaron reposar durante 30 minutos y se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos para separar el suero.

Para la determinación de creatinina se utilizó el Kit de creatinina (método de sarcosina oxidasa) de la casa comercial MINDRAY, que es una prueba enzimática que convierte la creatinina en un producto coloreado, lo que permite su cuantificación por fotometría. La reacción implica la hidrólisis de la creatinina a creatina y la posterior acción de enzimas como la sarcosina oxidasa, que produce peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno generado se cuantifica mediante una reacción acoplada (generalmente con peroxidasa y un cromógeno), lo que produce un cambio de color proporcional a la concentración inicial de creatinina. Brevemente, se mezclan 1000 µL de la solución tampón Tris (120 mmol/L), ADP (750 mmol/L), ureasa (≥40 KU/L), GLDH (≥0,4 KU/L) con la muestra (15 µL). Se incuba por 2 minutos a 37˚C. Se añaden 250 µL de NADH (1,2 mmol/L), α-oxoglutarato (25 mmol/L), se mezcla y leer el cambio de absorbancia tras 90 segundos. El calibrador empleado fue urea 0,60 g/L.

El intervalo de referencia para adultos (suero/plasma) fue de 10-50 mg/dL.

Para la determinación de creatinina se utilizó el Kit de creatinina (método de sarcosina oxidasa) de la casa comercial MINDRAY. El fundamento de la reacción consiste en que la creatinina se hidroliza en la creatina bajo catálisis de la creatinasa (iminohidrolasa de la creatinina), y la creatina se hidroliza en la creatina y la urea bajo catálisis del creatinasa CRH (hidrolasa de la amidina de la creatina), y después la sarcosina oxidasa (SOX) oxida la sarcosina produciendo glicocola (glicina), formaldehído y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno generado se cuantifica mediante una reacción acoplada (generalmente con peroxidasa y un cromógeno), produciendo un cambio de color proporcional a la concentración inicial de creatinina, medido mediante un fotómetro. Brevemente, se mezclan 60 µL de la muestra con 1800 µL de creatinina amidohidrolasa (>40 KU/l), sarcosina oxidasa (>7 KU/l), catalasa (>100 KU/l), ácido ascórbico oxidasa (2 KU/l), substrato ESPMT del cromógeno que es la sal del sodio de la N-etil-N-sulfopropil- 3-metilanilina (0,47 mM). Se incuba durante 3 minutos a 37˚C. Se adiciona 600 µL de creatinasa (>400 KU/l), peroxidasa (>50 KU/l), 4-aminoantipirina (2,95 mmol/L), se mezcla y se lee la absorbancia tras 5 minutos. El intervalo de referencia en hombres fue de 0,8-1,50 mg/dL y en mujeres de 0,5-0,9 mg/dL.

El procesamiento de las muestras se realizó en el equipo automatizado ATAC 8000, siguiendo las instrucciones de los fabricantes de los kits de reactivos.

Análisis Estadístico

Los datos fueron analizados mediante el uso de los softwares SPSSv26 y "R" versión 4.3.1. Se elaboró la tabla de frecuencia simple con una sola variable (Tabla I) haciendo uso de estadística descriptiva, utilizando el porcentaje como medida de frecuencia relativa. Se elaboraron tablas de contingencia (Tablas II, III, IV) para relacionar variables. Para determinar si hay independencia o no entre las variables, se usó de estadística inferencial. Se utilizó la prueba de exacta de Fisher y la prueba de

Chi-cuadrado. La prueba exacta de Fisher se utiliza cuando ambas variables son categóricas y, además, la tabla contiene frecuencias esperadas menores a 5, inclusive hay valores iguales a 0. La prueba de Chi-cuadrado se utiliza cuando ambas variables son categóricas y además cuando la tabla contiene frecuencias esperadas mayores a 5.

Cuando el valor p es menor a 0,05; hay significación estadística y existe relación entre las variables en estudio, al 95% de confianza.

Consideraciones Éticas

Este estudio observacional descriptivo y transversal se adhirió a los principios éticos de la Declaración de Helsinki (*World Medical Association,* 2024). Por consiguiente, se priorizó la confidencialidad de los datos de los pacientes mediante la codificación y asignación de códigos únicos a cada registro para evitar la identificación directa. Se diseñó un protocolo detallado para la recopilación y análisis de datos, con el objetivo de minimizar riesgos y maximizar beneficios para la población local. La selección de los participantes se basó en criterios de inclusión y exclusión, garantizando la equidad. El análisis estadístico se llevó a cabo con pruebas para determinar la significancia de las relaciones entre las variables, presentando los resultados correspondientes.

Resultados

Del total de pacientes estudiados (n=145) que acudieron al Laboratorio Central del IVSS Hospital "Dr. Raúl Leoni" Ciudad Guayana, estado Bolívar, para realizarse la determinación de urea y creatinina sérica durante el periodo de junio a agosto del 2024, la distribución por grupo etario reveló una mayor proporción en el rango de 38-56 años con un 36,55% (n=53), seguido del grupo de 19-37 años con un 31,72% (n=46). La distribución por sexo evidenció un predominio del sexo femenino, representando el 64,14% de los casos (n=93), mientras que el sexo masculino constituyó el 35,86% (n=52) del total de la muestra (Tabla I).

Tabla I.
Adultos según edad y sexo atendidos en el Laboratorio Clínico del IVSS Hospital "Dr. Raúl Leoni". Ciudad Guayana - estado Bolívar. Junio – agosto 2024

Característica	N	%
Edad (años)		
19-37	46	31,72
38-56	53	36,55
57-75	41	28,28
76-94	5	3,45
Subtotales	**145**	**100,00**
Sexo		
Femenino	93	64,14
Masculino	52	35,86
Subtotal	**145**	**100,00**

Los datos reflejan que la población que se sometió a exámenes de urea y creatinina sérica en el laboratorio tiene una marcada predominancia en términos de edad y sexo. Por un lado, los pacientes entre 38 y 56 años lideran como el grupo más representado, lo que podría sugerir que esta etapa de la vida es más propensa a necesitar este tipo de evaluaciones o está más

consciente de su salud renal. Por otro lado, el predominio femenino es evidente, lo que abre preguntas sobre factores biológicos, culturales o incluso socioeconómicos que podrían influir en una mayor asistencia por parte de mujeres.

Los datos también sugieren que las personas de edades más avanzadas (57-75 años y 76-94 años) son menos representadas, lo que podría relacionarse con barreras de acceso o incluso un menor uso de servicios médicos especializados en estas etapas. Este análisis puede servir como punto de partida para investigar patrones de salud y diseñar estrategias de intervención dirigidas a las necesidades específicas de estos grupos.

En la Tabla II, se presentan los valores de urea sérica según la edad y el sexo de los pacientes evaluados. En el grupo etario de 19 a 37 años, se observó un predominio de valores normales de urea en el 29,66% (n=43) de los casos, mientras que un 2,06% (n=3) presentó valores altos. En el rango de edad de 38 a 56 años, el 28,27% (n=41) mostró valores normales y el 8,28% (n=12) valores elevados. Para el grupo de 57 a 75 años, se determinaron valores normales en el 21,38% (n=31) y valores altos en el 6,90% (n=10). Finalmente, en el grupo de 76 a 94 años, el 2,76% (n=4) presentó valores normales y el 0,69% (n=1) valores altos. En cuanto al sexo, en el femenino se observó un predominio de valores normales en el 55,17% (n=80) y valores altos en el 8,97% (n=13), mientras que, en el masculino, el 26,90% (n=39) mostró valores normales y el 8,96% (n=13) valores altos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables analizadas (p>0,05).

Los valores de urea sérica muestran que la mayoría de los pacientes evaluados presentaron niveles normales, especialmente en los grupos etarios

Tabla II.
Urea sérica según edad y sexo en adultos atendidos en el Laboratorio Clínico del IVSS Hospital "Dr. Raúl Leoni". Ciudad Guayana - estado Bolívar. Junio – agosto

	Urea sérica					
	Normal		Alto		Total	
Característica	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Edad (años)						
19-37	43	29,66	3	2,06	46	31,72
38-56	41	28,27	12	8,28	53	36,55
57-75	31	21,38	10	6,90	41	28,28
76-94	4	2,76	1	0,69	5	3,45
Subtotal	**119**	**82,07**	**26**	**17,93**	**145**	**100,00**
Sexo						
Femenino	80	55,17	13	8,97	93	64,14
Masculino	39	26,90	13	8,96	52	35,86
Subtotal	**119**	**82,07**	**26**	**17,93**	**145**	**100,00**

más jóvenes y en el sexo femenino. Sin embargo, los valores elevados tienen un aumento progresivo en las edades mayores, lo que podría reflejar cambios en el funcionamiento renal relacionados con el envejecimiento. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas (p>0,05) indica que la variación observada entre grupos de edad y sexo no tiene un impacto considerable en los niveles de urea.

El predominio de valores normales en las mujeres podría estar vinculado a factores fisiológicos o incluso a comportamientos relacionados con la búsqueda de atención médica. En contraste, los hombres presentan una proporción menor de valores normales, lo que podría sugerir diferencias en hábitos o predisposición a problemas de salud renal.

En la Tabla III, se detallan los valores de creatinina sérica según la edad y el sexo. En el grupo etario de 19 a 37 años, se observaron valores bajos en el 1,38% (n=2), valores normales con predominio en el 25,51% (n=37) y valores altos en el 4,83% (n=7). En el rango de 38 a 56 años, el 0,69% (n=1) presentó valores bajos, el 24,83% (n=36) valores normales y el 11,03% (n=16) valores altos. Para el grupo de 57 a 75 años, se encontraron valores bajos en el 2,76% (n=4), valores normales en el 18,62% (n=27) y valores altos en el 6,90% (n=10). En el grupo de 76 a 94 años, no se registraron valores bajos, el 2,76% (n=4) presentó valores normales y el 0,69% (n=1) valores altos. Respecto al sexo, en el femenino se determinaron valores bajos en el 2,76% (n=4), valores normales con predominio en el 48,28% (n=70) y valores altos en el 13,10% (n=19). En el sexo masculino, se observaron valores bajos en el 2,07% (n=3), valores normales en el 23,45% (n=34) y valores altos en el 10,34% (n=15). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas (p>0,05).

Los datos presentados en la Tabla III sobre los niveles de creatinina sérica sugieren tendencias interesantes respecto

Tabla III.

Creatinina sérica según edad y sexo en adultos atendidos en el Laboratorio Clínico del IVSS Hospital "Dr. Raúl Leoni". Ciudad Guayana, estado Bolívar. Junio – agosto 2024

	Creatinina sérica							
	Bajo		Normal		Alto		Total	
Característica	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Edad (años)								
19-37	2	1,38	37	25,51	7	4,83	46	31,72
38-56	1	0,69	36	24,83	16	11,03	53	36,55
57-75	4	2,76	27	18,62	10	6,90	41	28,28
76-94	-	-	4	2,76	1	0,69	5	3,45
Subtotal	**7**	**4,83**	**104**	**71,72**	**34**	**23,45**	**145**	**100,00**
Sexo								
Femenino	4	2,76	70	48,28	19	13,10	93	64,14
Masculino	3	2,07	34	23,45	15	10,34	52	35,86
Subtotal	**7**	**4,83**	**104**	**71,72**	**34**	**23,45**	**145**	**100,00**

a la edad y el sexo de los pacientes. En términos generales, la mayor proporción de valores normales se concentra en los grupos de edad más jóvenes, con un predominio en el rango de 19 a 37 años (25,51%). Sin embargo, a medida que avanza la edad, los valores elevados de creatinina tienden a aumentar, alcanzando su mayor proporción en el grupo de 38 a 56 años (11,03%). Este incremento podría estar asociado a una reducción progresiva en la eficiencia renal que puede presentarse con el envejecimiento.

En relación con el sexo, las mujeres predominan en la categoría de valores normales (48,28%), lo que podría indicar factores protectores biológicos o una mayor inclinación hacia un control preventivo de la salud. Por otro lado, los hombres presentan una proporción ligeramente mayor de valores altos (10,34% frente al 13,10% en mujeres), lo que podría señalar diferencias en la exposición a factores de riesgo o en la prevalencia de enfermedades relacionadas con la función renal. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) sugiere que estas observaciones no alcanzan un nivel de impacto concluyente entre las variables de edad y sexo.

En la Tabla IV, se presenta la relación entre los resultados de urea y creatinina sérica. Se observó un predominio de resultados con urea y creatinina normales en el 69,65% (n=101) del total de los casos. Se encontraron también casos con creatinina normal y urea alta en el 2,07% (n=3), creatinina alta y urea normal en el 7,59% (n=11), creatinina y urea altas en el 15,86% (n=23), y creatinina baja y urea normal en el 4,83% (n=7). No se registró ningún caso con creatinina baja y urea alta. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas ($p<0,05$).

La relación entre los niveles de urea y creatinina sérica normales sugiere que para la mayoría de los pacientes evaluados la función renal no muestra alteraciones significativas. Los casos combinados de valores elevados de urea y creatinina podría indicar una mayor probabilidad de compromiso renal en estos individuos. Por otro lado, los resultados con creatinina alta y urea normal podrían asociarse a condiciones específicas que afectan la función renal sin alterar los niveles de urea, como enfermedades renales crónicas en etapas iniciales. Los casos con creatinina baja y urea normal también son de interés, ya que podrían reflejar condiciones menos comunes como desnutrición o alteraciones metabólicas que afectan la producción de creatinina. Es relevante destacar que no se encontraron casos con creatinina baja y urea alta, lo que refuerza la coherencia en la distribución de los datos.

Discusión

El análisis de las 145 muestras de adultos mayores de 18 años atendidos en el Laboratorio Clínico Central del IVSS Hospital "Dr. Raúl Leoni" en Ciudad Guayana, estado Bolívar, durante junio-agosto de 2024, para la determinación de urea y creatinina, reveló una mayor frecuencia de pacientes en el rango de edad de 38 a 56 años (36,55%), seguido por el grupo de 19 a 37 años (31,72%). Predominó el sexo femenino con un 64,14%. Estos hallazgos concuerdan parcialmente con Zhiguey col. (2020), en el estado Zulia, Venezuela, quienes también encontraron una mayor proporción de mujeres (73,3%)

Tabla IV.
Urea y creatinina sérica en adultos atendidos en el Laboratorio Clínico del IVSS Hospital "Dr. Raúl Leoni". Ciudad Guayana, estado Bolívar. Junio – agosto 2024

	Urea					
	Normal		Alto		Total	
Creatinina	**n**	**%**	**N**	**%**	**n**	**%**
Normal	101	69,65	3	2,07	104	71,72
Alto	11	7,59	23	15,86	34	23,45
Bajo	7	4,83	-	-	7	4,83
Total	**119**	**82,07**	**26**	**17,93**	**145**	**100,00**

en su investigación sobre marcadores bioquímicos renales y síndrome metabólico en adultos. Sin embargo, difieren del estudio local de Ávila y Contreras (2021) en Ciudad Bolívar, Venezuela, donde la muestra de pacientes con sospecha de enfermedad renal se concentró en el grupo de edad de 28 a 32 años (40,0%) y predominó el sexo masculino (67,0%). Estas diferencias podrían reflejar las características demográficas específicas de las poblaciones estudiadas y la naturaleza de las muestras (población general vs. pacientes con sospecha de patología renal).

En cuanto a las concentraciones de urea sérica, la mayoría de los pacientes (82,07%) presentaron valores dentro del rango normal, mientras que un 17,93% mostró niveles elevados. Dentro del grupo con urea elevada, los rangos de edad de 38 a 56 años (8,28%) y de 57 a 75 años (6,90%) fueron los más representados, con una distribución equitativa por sexo (8,96% en ambos). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables de edad y sexo ($p>0,05$). Estos resultados contrastan con los de Ávila y Contreras (2021) en Ciudad Bolívar, quienes reportaron valores elevados de urea en un 26,0% de su muestra. De igual forma con Casamen Anasi (2018) en Amaguaña, Ecuador, quien demostró que la prevalencia de urea elevada fue de solo 8,3%, afectando principalmente a mayores de 80 años (3,5%) sin diferencias significativas por sexo. Las variaciones en la prevalencia de urea elevada podrían deberse a diferencias en las características de las poblaciones estudiadas, la presencia de comorbilidades y los criterios de inclusión en cada investigación.

Respecto a las concentraciones de creatinina, la mayor proporción de pacientes (71,72%) exhibió valores normales, mientras que un 23,45% presentó niveles altos y un 4,83% niveles bajos. Entre los pacientes con creatinina elevada, el grupo de edad de 38 a 56 años (11,03%) y el de 57 a 75 años (6,90%) fueron los más frecuentes, con una ligera predominancia en el sexo femenino (13,10%) sobre el masculino (10,34%). Al igual que con la urea, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad y el sexo ($p>0,05$). Estos hallazgos difieren del estudio de Rosado y Ramos (2019) en Perú, quienes encontraron

una mayor proporción de valores bajos de creatinina (28%) en adultos mayores de 60 años, sin relación significativa con la edad o el sexo. Por otro lado, estudios en Sudán realizados por AbdAllah y col. (2021) encontraron diferencias significativas en los niveles de creatinina sérica según la edad y el sexo, respectivamente, en poblaciones sanas. Estas discrepancias resaltan la importancia de considerar las características específicas de cada población al interpretar los niveles de creatinina.

La evaluación conjunta de urea y creatinina ayuda a identificar la causa subyacente de la disfunción renal, ya sea por problemas de filtración renal, obstrucción del flujo urinario o deshidratación. Ambos parámetros, cuando se miden en conjunto, ofrecen información valiosa sobre la capacidad de los riñones para filtrar y eliminar desechos del cuerpo, lo que facilita la detección temprana y el seguimiento de posibles problemas renales. En el presente estudio, al analizar la relación entre los niveles de urea y creatinina sérica se observó un predominio de la combinación de urea normal con creatinina normal (69,65%), seguido por creatinina alta con urea normal (7,59%) y creatinina baja con urea normal (4,83%). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,05$) entre estas variables, evidenciando una relación directamente proporcional donde niveles más altos de creatinina se asociaron con concentraciones elevadas de urea, un patrón comúnmente indicativo de daño renal. Este hallazgo concuerda con el estudio de Rosado y Ramos (2019) en Perú, quienes también reportaron una correlación directamente proporcional entre los niveles de urea y creatinina, especialmente en hombres y en el grupo de edad de 60 a 79 años. La identificación de esta relación es crucial para la interpretación de las pruebas de función renal y la detección temprana de posibles alteraciones.

En conclusión, este estudio proporciona datos relevantes sobre la distribución de los niveles de urea y creatinina sérica en una población adulta atendida en un hospital de Ciudad Guayana. Si bien algunos hallazgos son consistentes con la literatura existente, otras diferencias resaltan la necesidad de realizar más investigaciones a nivel local para comprender mejor los patrones de estas variables bioquímicas en la población venezolana. La identificación de una relación significativa entre los niveles de urea y creatinina subraya la importancia de evaluar ambos parámetros de manera conjunta en la práctica clínica para la detección y el seguimiento de la función renal.

Conflicto de interés

Las autoras manifiestan que no existen conflictos de interés que hayan influido en los resultados o interpretaciones de este estudio.

ReferenciasBibliográficas

Abdallah AA, Abdelrahman SF, Ahmed SA, Abdalla AM, Dafalla AM, Modawe G. 2021. Assessment of Serum Urea, Creatinine, and Uric Acid in Sudanese Hypertensive Patients. Iraqi National Journal of Medicine 3(2): 33-42.

Akpotaire P, Seriki S. 2023. Assessment and Correlation of Serum Urea and Creatinine Levels in Normal, Hypertensive, and Diabetic Persons in Auchi, Nigeria. Arch Pathol Clin Res 7: 007-016.

Ávila D, Contreras K. 2021. Urea y creatinina sérica como indicadores de enfermedad renal en pacientes VIH positivo, atendidos en el laboratorio Nefromed. Ciudad Bolívar: Universidad de Oriente núcleo Bolívar, Escuela de Ciencias de la Salud [Trabajo Especial de Grado].

Calla Choque L. 2022. Depuración de creatinina endógena y el método Cockcroft-Gault en pacientes con enfermedad renal crónica atendidos en el Centro Cardiológico, Juliaca -2021. Juliaca: Universidad Continental [Tesis de Maestría].

Casamen Anasi A N. 2018. Prevalencia de alteraciones séricas de urea y creatinina en adultos mayores con síndrome metabólico, atendidos en el centro de salud "A" Amaguaña durante el periodo enero-diciembre 2017. Quito: Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Laboratorio Clínico e Histotecnológico [Proyecto de Investigación para optar al Título de Licenciado en Laboratorio Clínico e Histotecnológico].

Delgado Mendoza EJ. 2020. Análisis de los valores de urea y creatinina para la identificación de insuficiencia renal en pacientes diabéticos del Centro de Salud San Rafael. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador [Tesis de Licenciatura].

Gómez A. 2010. Variaciones de los parámetros electrolíticos, urea, amoníaco, proteínas y la función renal en pacientes urolitiásicos de acuerdo a la edad, el sexo y el tipo de concreción. Sucre: Universidad de Oriente, Venezuela [Trabajo de Grado para optar al Título de Licenciado en Bioanálisis].

Graff L. 1987. Análisis de orina y de los líquidos corporales. Editorial Médica Panamericana, México, DF. Vol. VI.

Manterola C, Quiroz Sievers G, Salazar P, García N. 2019. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. Rev Med Clin Condes 30: 36-49.

Martínez Ginarte G, Guerra Domínguez E, Pérez Marín D. 2020. Enfermedad renal crónica, algunas consideraciones actuales. Multimed 24(2): 464-469.

Neill D, Quezada C, Arce J. 2017. Investigación cuantitativa y cualitativa. In: Neill D, Cortez L (Eds). Procesos y fundamentos de la investigación científica. Cumbre, Bogotá, pp. 68-87.

OPS/OMS, Sociedad Latinoamericana de Nefrología. 2015. La OPS/OMS y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología llaman a prevenir la enfermedad renal y a mejorar el acceso al tratamiento. Disponible en: https://www.paho.org/es/noticias/10-3-2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-llaman-prevenir-enfermedad-renal.

Pandya D, Nagrajappa AK, Ravi KS. 2016. Assessment and correlation of urea and creatinine levels in saliva and serum of patients with chronic kidney disease, diabetes and hypertension—A research study. J ClinDiagn Res 10(10): ZC58-ZC62.

Paz D. 2022. Representaciones de la enfermedad en pacientes con insuficiencia renal crónica. Quito: Universidad TecnológicaIndoamérica [Tesis de Grado].

Rosado Barzola EJ, Ramos Villalobos MA. 2019. Relación de valores de la urea y creatinina en los adultos mayores de la Casa Hogar San Martín de Porres. Lima, 2018. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener, Departamento de Medicina [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico].

Rueda Guerra MA, Albino Castillo JA. 2015. Valoración de urea y creatinina sérica como indicador de daño renal en pacientes diabéticos de 40 a 70 años, en la Provincia de Santa Elena Cantón La Libertad de mayo–agosto del 2015. Guayaquil: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Químicas [Tesis de Grado].

Salazar J H. 2014. Overview of urea and creatinine. Laboratory Medicine 45(1): e19–e20.

Sánchez B, Cuéllar M, Delgadillo M, Durán C, Deveze Á. 2012. Prevalencia de daño renal en pacientes diabéticos y/o hipertensos mediante prueba tamiz (RAC) en una clínica de Guanajuato. Rev Mex Patol Clin Med Lab 59(1): 28-34.

Vilela Sangay AR, Cieza Zevallos JA. 2018. Características de la estructura corporal, hábitos dietéticos y función renal a través de la vida, de personas saludables de clase media entre los 20 y 80 años de edad de Lima. Rev Med Hered 29(4): 217-225.

World Medical Association. 2024. Declaración de Helsinki de la AMM: principios éticos. Disponible en línea en: https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos.

Zhigue-Gia MJ, Reyes-Cruz VM, Alcocer-Díaz S. 2020. Marcadores bioquímicos renales y su asociación al síndrome metabólico en pacientes adultos del IESS Jipijapa. Polo Conocimiento: Rev Científico – Profesional 5(6): 402-418.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Desarrollo de formulaciones de tabletas de ketorolaco trometamina

Development of formulations of Ketorolac Tromethamine tablets

Gleidys A. Andrade Acosta[1], Leidy N. Ostos Ramírez[2], Marialejandra Uzcátegui Bacco[3], Marisabel Bor[4]

Resumen

Se desarrolló y se realizaron la evaluación y la selección de la mejor formulación de tabletas de ketorolaco trometamina de 20 mg, utilizando diferentes agentes desintegrantes. El objetivo principal fue identificar la formulación con las mejores características de calidad que cumpliera con las especificaciones de la USP 47 y fuera apta para la fabricación a gran escala. Para ello, se diseñaron y elaboraron seis formulaciones distintas mediante el método de compresión directa, variando el tipo de desintegrante (Croscarmelosa sódica y almidón de maíz pregelatinizado) y sus concentraciones de uso. Posteriormente, se compararon exhaustivamente las propiedades y características tanto de las mezclas previas como de las tabletas resultantes. Las evaluaciones incluyeron análisis granulométricos, densidades, humedad, ángulo de reposo, apariencia, fuerza de ruptura, friabilidad, tiempo de desintegración, datos como la uniformidad de peso y el contenido de principio activo, y perfiles de disolución. Los hallazgos revelaron diferencias significativas en el rendimiento de los desintegrantes. La croscarmelosa sódica demostró ser más efectiva en la desintegración y mejoró la dureza y la friabilidad a mayores concentraciones, destacando la formulación con 10% (CF3) por su perfil equilibrado. Aunque el almidón pregelatinizado mostró buena uniformidad de peso y baja friabilidad, sus tiempos de desintegración fueron más prolongados. La evaluación comparativa permitió seleccionar la formulación que cumple con los estándares de calidad y es apta para la producción a gran escala, lo que proporcionó información valiosa para la optimización de procesos.

Palabras clave: Ketorolaco trometamina, tabletas, preparaciones farmacéuticas, excipientes, agentes desintegrantes, carboximetilcelulosa sódica, almidones

Abstract

It was developed and performed the evaluation and selection of the best formulation of Ketorolac Tromethamine 20 mg tablets, using different disintegrating agents. The main objective was to identify the formulation with the best quality characteristics that complied with USP 47 (Jun 2024) and was suitable for large-scale manufacturing. To achieve this, six formulations were designed and prepared by direct compression, varying the type of disintegrant (Croscarmellose Sodium and Pregelatinized Corn Starch) and their concentrations. Subsequently, the properties and characteristics of both the premixes and the resulting tablets were thoroughly compared. Evaluations included particle size analysis, densities, moisture, angle of repose, appearance, breaking strength, friability, disintegration time, and data such as weight uniformity, active ingredient content, and dissolution profiles. The findings revealed significant differences in the performance of the disintegrants. Croscarmellose sodium was more effective in disintegration and improved hardness and friability at higher concentrations, with the 10% (CF3) formulation standing out for its balanced profile. Although the pregelatinized starch offered good weight uniformity and low friability, its disintegration time was longer than that of the pregelatinized starch. The comparative evaluation enabled the selection of a formulation that meets quality standards and is suitable for large-scale production, providing valuable information for process optimization.

Keywords: Ketorolac Tromethamine, tablets, pharmaceutical preparations, excipients, disintegrating agents, carboxymethylcellulose sodium, starches

Facultad de Farmacia "Dr. Jesús María Bianco", Mención Tecnología Industrial Farmacéutica. Laboratorio de Análisis de Medicamentos. Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. Correspondencia: chachi.uzcategui@gmail.com

Orcid: [1]0009-0004-3994-5316 [2]0009-0000-5247-6586
[3]0009-0005-7182-1214 [4]0009-0009-4422-9054

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.18
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 22/10/2025
Aprobación: 04/11/2025

Introducción

Las tabletas representan la forma farmacéutica sólida más prevalente en la industria debido a su conveniencia, costo-efectividad y facilidad de administración (USP 42, 2024; Aulton, 2018). Sin embargo, su éxito terapéutico y la seguridad dependen críticamente de la selección optimizada de excipientes, que determinan la velocidad y la extensión de la liberación del principio activo. De hecho, la importancia de esta selección constituye un factor crítico para la eficacia clínica (Niazi, 2004).

El presente estudio se centra en el desarrollo de formulaciones de Ketorolaco Trometamina de 20 mg, un potente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) utilizado para el manejo del dolor moderado a severo (Sweetman. Martindale, 2017). Dada su elevada potencia, la garantía de una liberación rápida y de una biodisponibilidad predecible resulta crucial, especialmente al considerar la adaptación posológica en poblaciones vulnerables. Este principio activo, perteneciente a los AINEs, tiene una acción analgésica potente, comparable a la de los opioides leves, pero sin sus efectos sedantes. Por ello, su formulación debe garantizar una liberación inmediata y una absorción consistente para evitar fluctuaciones plasmáticas que puedan comprometer la seguridad, especialmente en pacientes sensibles. Así, el estudio de Brocks (1992) destacó que el ketorolaco tiene una biodisponibilidad oral cercana al 100%, lo que implica que pequeñas variaciones en la dosis o en la liberación pueden tener efectos clínicos significativos. En Venezuela el ketorolaco está clasificado como medicamento vital para el tratamiento del dolor agudo, según el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INH, 2022. https://inhrr.gob.ve/fichasfarma/archivos/20240606083958_1550.pdf), lo que subraya la necesidad de asegurar la bioequivalencia de los productos genéricos a través de rigurosos ensayos *in vitro* e *in vivo* (Farzana y col., 2017; Aroca, 2024). En tal sentido, este trabajo tiene como objetivo comparar directamente el impacto de los agentes desintegrantes sobre las características fisicoquímicas y los perfiles de disolución. Este enfoque representa un cambio importante en el desarrollo de tabletas por compresión directa, donde el objetivo principal es garantizar una desintegración rápida y consistente que favorezca la liberación inmediata del principio activo, como el ketorolaco trometamina. La metodología actual se diferencia de estudios previos como el de Villafuerte Robles (2011) al centrarse en el papel crítico de los desintegrantes, evaluando croscarmelosa sódica (superdesintegrante de alta capacidad de hinchamiento) y almidón pregelatinizado(desintegrante convencional), en diversas concentraciones para optimizar la liberación del fármaco. La elaboración se realiza mediante el eficiente método de compresión directa, cuya preferencia en la industria farmacéutica radica en su estabilidad y economía, lo cual ha sido documentado por Aulton y Taylor (2017) (Desai y col., 2016). La justificación de este estudio radica en la necesidad de identificar la formulación óptima que garantice la calidad, cumpla con los estándares farmacopeicos (USP) y permita una bioequivalencia fiable, mejorando así la disponibilidad de un medicamento esencial.

Materiales y Métodos

Materiales y Equipos

Materias Primas: Se utilizó Ketorolaco Trometamina (Acromax Laboratorio Químico Farm.) como principio activo. Los agentes desintegrantes fueron Croscarmelosa Sódica (Blanver Farmoquimica Ltda.) y Almidón de Maíz Pregelatinizado (Pharmetique Labs S.A.), ambos de grado farmacéutico. El resto de los excipientes incluyó celulosa microcristalina (Avicel® PH-102), lactosa monohidratada, talco, dióxido de titanio y estearato de magnesio.

Equipamiento Principal: Los equipos utilizados abarcaron una tableteadora rotativa Stokes RB2 Modelo 900-512-1, equipos para tamizado (Tyler) y equipos específicos para los ensayos como desintegrador, durómetro manual y friabilador (Van-Kel Industries Inc.).

Diseño Experimental

Se desarrollaron seis formulaciones (peso teórico objetivo: 150 mg) mediante la variación del tipo y la concentración del agente desintegrante, manteniendo constante la dosis de Ketorolaco Trometamina (20 mg por tableta) (Pinillos y Lopera, 2009). Las formulaciones se dividieron en dos series:

Serie CF (Croscarmelosa Sódica): CF1 (2%), CF2 (5%) y CF3 (10%).

Serie AF (Almidón Pregelatinizado): AF1 (5%), AF2 (7.5%) y AF3 (10%).

Las concentraciones seleccionadas corresponden al rango de uso común de estos excipientes.

Elaboración y Estudios de Preformulación

Proceso de Manufactura

La elaboración de las tabletas se realizó mediante el método de compresión directa, preferido por su eficiencia y estabilidad. Para ello, todas las materias primas se pesaron individualmente. Los componentes, a excepción del estearato de magnesio (tamizado a través de malla #100), se tamizaron a través de una malla #30. Los componentes se mezclaron inicialmente por 10 minutos.

Posteriormente, se añadió el lubricante (estearato de magnesio) y se realizó una mezcla final suave durante 3 minutos.

Estudio de Preformulación de las Mezclas de Polvo

Las propiedades de flujo y compresibilidad de las mezclas se evaluaron con métodos convencionales:

Densidad Aparente y Compactada: Determinadas para calcular el Índice de Carr y el Índice de Hausner (métodos clásicos).

Análisis Granulométrico: Realizado por tamizado en seco para establecer la distribución del tamaño de partícula.

Ángulo de Reposo: Medido por el método del embudo fijo para evaluar la fluidez del polvo.

Compresión

Las mezclas de polvo se comprimieron en la tableteadora rotativa mediante punzones cóncavos de 8 mm. La compresión se ajustó para obtener un

peso de 150 mg ± 10% y una fuerza de ruptura objetivo de 4-8 Kp.

Evaluación, Caracterización y Comparación

Las tabletas obtenidas fueron sometidas a ensayos fisicoquímicos para verificar el cumplimiento de los estándares de calidad.

Evaluación Fisicoquímica de Tabletas

Uniformidad de Peso: Determinada según la USP, Capítulo General ⟨905⟩ (Método de Variación de Peso), evaluando 10 tabletas por lote y calculando el peso promedio.

Diámetro, Espesor y Fuerza de Ruptura: Medidos en 10 tabletas por triplicado utilizando un vernier digital y un durómetro manual, respectivamente.

Friabilidad: Evaluada en aproximadamente 40 tabletas (o equivalente a 6,5000 g) en un friabilador (100 revoluciones/4 minutos). El límite de pérdida de peso no debía exceder el 1,0% (USP 47, Capítulo General ⟨1216⟩) (https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-chapter/g06_pf_ira_32_2_2006.pdf).

Contenido de Humedad: Determinado por la Pérdida por Secado (LOD).

Contenido de Principio Activo y Disolución

Contenido de Principio Activo (Valoración): El Ketorolaco Trometamina fue cuantificado en 10 tabletas de las formulaciones más prometedoras, mediante el método analítico descrito en la USP 47. El rango de aceptación fue del 90,0 % al 110,0 %.

Perfiles de Disolución: Se realizó un estudio de disolución comparativa frente a un producto de referencia comercial, siguiendo el método de la USP 47 para Tabletas de Ketorolaco Trometamina (Capítulo General ⟨711⟩). La cuantificación del fármaco liberado se realizó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (por sus siglas en inglés, *High-Performance Liquid Chromatography*).

Análisis Estadístico y Criterio de Selección

El análisis estadístico de los perfiles de disolución se realizó utilizando el método de modelo independiente recomendado por la FDA (1997), calculando el Factor de Diferencia (f1) y el Factor de Similitud (f2):

Factor de Diferencia (f1): Aceptación $0 \leq f1 \leq 15$.

Factor de Similitud (f2): Aceptación $50 \leq f2 \leq 100$.

La formulación se consideró estadísticamente similar (bioequivalente *in vitro*) si cumplía con ambos criterios. La selección de la formulación óptima se basó en el cumplimiento de todas las especificaciones de calidad farmacopeicas y la demostración de un perfil de disolución bioequivalente al del producto de referencia, el cual fue el de marca comercial fabricado y distribuido en Venezuela por un reconocido laboratorio nacional.

Resultados

Evaluando el desempeño de seis formulaciones de tabletas de Ketorolaco Trometamina de 20 mg, divididas en dos series: tres formulaciones con Croscarmelosa Sódica (CF1, CF2, CF3) y tres con Almidón Pregelatinizado (AF1, AF2, AF3) como desintegrantes, se obtuvieron los siguientes resultados:

Ensayos de preformulación de mezclas de polvos

Densidad aparente y compactada, Índice de Carr y Hausner:

Las formulaciones con almidón de maíz pregelatinizado (Serie AF) mostraron una robustez más consistente en estos parámetros, lo que sugiere características de flujo y compresibilidad superiores en comparación con la Serie CF.

Análisis Granulométrico

Hubo variabilidad en la distribución del tamaño de partícula entre las seis formulaciones. AF2 y CF2, en particular, presentaron una concentración favorable de partículas de tamaño medio (Figuras 1 y 2).

Ángulo de Reposo (Fluidez)

La adición del lubricante (estearato de magnesio) afectó negativamente la fluidez en la mayoría de las formulaciones (especialmente en CF2, CF3 y en toda la Serie AF), lo que indica una posible interacción o una concentración subóptima del lubricante.

Contenido de Humedad

El contenido de humedad aumentó directamente con la concentración de ambos desintegrantes, lo que refleja su naturaleza higroscópica. La uniformidad entre los lotes fue buena, pero los niveles elevados pueden afectar la fluidez y la estabilidad.

Controles en proceso y producto terminado

Control de Peso

Formulación de Croscarmelosa sódica

La formulación CF3 (Croscarmelosa sódica al 10 %) mostró una excelente uniformidad de peso, con un peso promedio de 0,150 g, que coincidió con el objetivo (Tabla I). Todas las tabletas individuales se mantuvieron dentro de

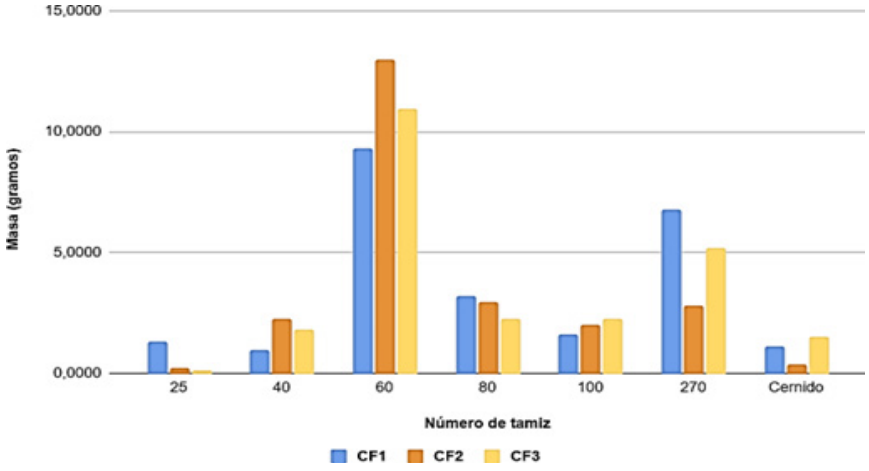


Figura 1. Gráfico de distribución granulométrica de las mezclas CF1, CF2 y CF3.
Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales.

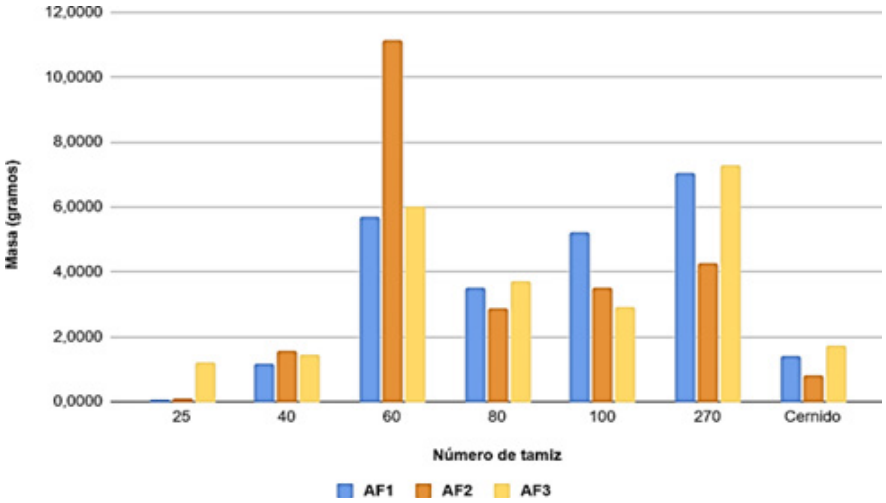


Figura 2. Gráfico de distribución granulométrica de las mezclas AF1, AF2 y AF3.
Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

un estrecho rango de aceptación de ±3,13 % (Figuras 3, 4 y 5).

Formulación de almidón de maíz pregelatinizado

La Formulación AF2 (Almidón Pregelatinizado 7,5%) mostró una muy buena uniformidad de peso dentro del lote, pero su peso promedio (0,161 g) fue notablemente superior al objetivo (0,150 g), lo que indica la necesidad de ajustar la calibración del equipo (Tabla II). En general, todas las formulaciones estuvieron dentro de los límites de

Tabla I.
Resultados de control de peso para las tabletas de CF1, CF2 y CF3

Tableta	CF1 - FORMULACIÓN CROSCARMELOSA SÓDICA (2%) - CONTROL DE PESO (mg)			CF2 - FORMULACIÓN CROSCARMELOSA SÓDICA (5%) - CONTROL DE PESO (mg)			CF3 - FÓRMULACIÓN CROSCARMELOSA SÓDICA (10%) - CONTROL DE PESO (mg)		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
1	160,40	154,80	160,40	143,30	146,00	150,20	150,40	157,50	153,00
2	145,00	156,90	151,70	153,80	142,70	149,40	148,00	150,20	151,30
3	155,10	156,40	156,50	144,10	143,70	149,10	150,20	151,30	151,60
4	165,00	157,50	155,50	143,80	145,00	152,30	147,60	151,30	154,50
5	147,60	157,90	156,90	146,10	142,50	149,20	149,90	151,60	151,30
6	147,50	148,60	158,10	141,40	142,80	148,80	143,80	152,90	152,40
7	159,10	154,50	151,60	140,50	144,50	148,00	149,30	152,80	152,00
8	155,60	157,10	158,80	147,70	146,10	150,40	146,30	153,10	151,40
9	162,10	147,80	158,50	142,00	144,50	151,20	146,50	153,90	150,40
10	156,10	151,80	152,70	141,60	143,90	151,20	149,20	150,20	152,20
Promedio (mg)	**155,35**	**154,33**	**156,07**	**144,43**	**144,17**	**149,98**	**148,12**	**152,48**	**152,01**
DE (mg)	**6,73**	**3,70**	**3,12**	**3,97**	**1,30**	**1,32**	**2,11**	**2,16**	**1,13**
Varianza (mg)	**45,31**	**13,72**	**9,76**	**15,73**	**1,68**	**1,74**	**4,46**	**4,65**	**1,28**

Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

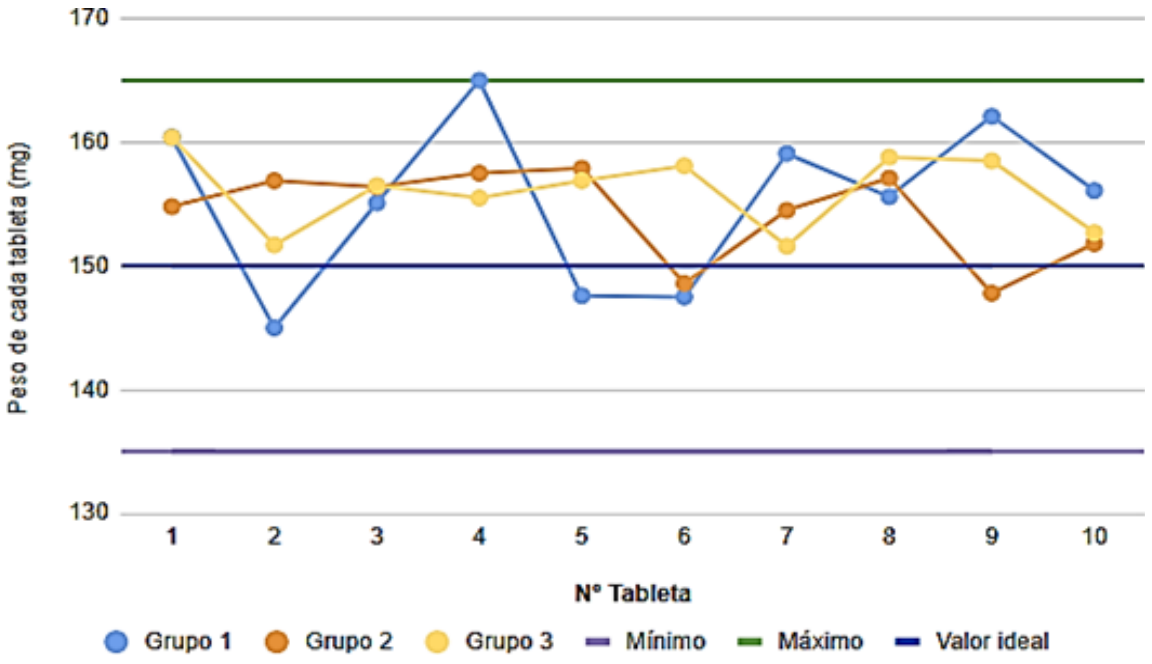


Figura 3. Gráfico de control de peso de la mezcla CF1.
Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

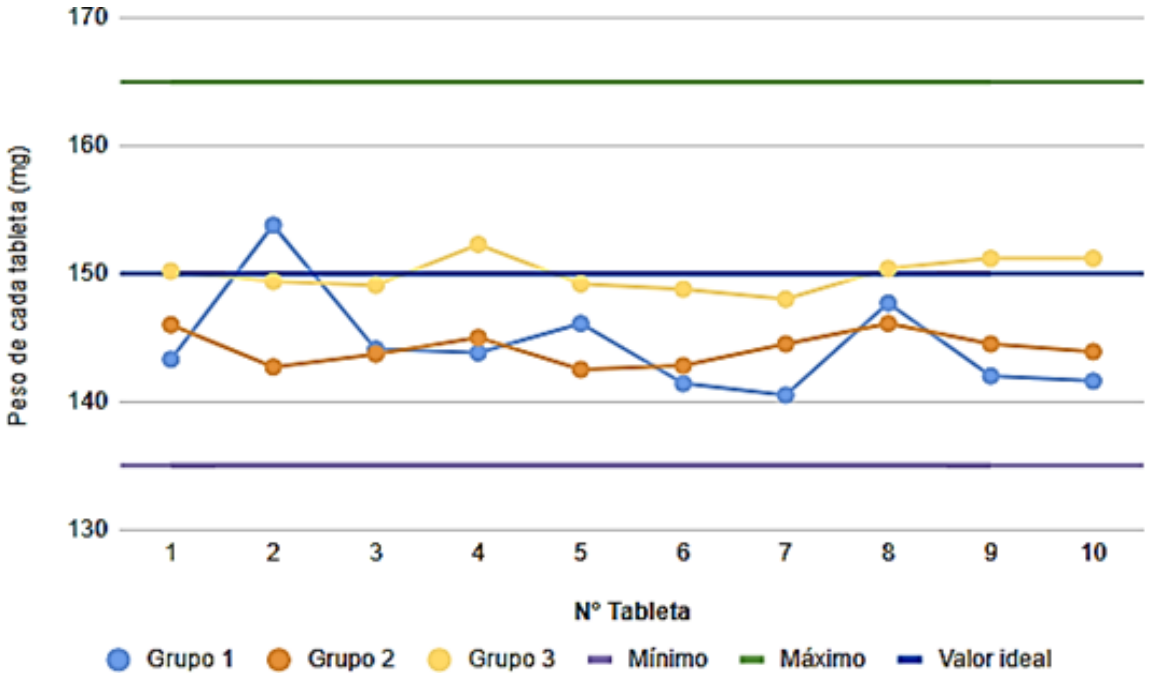


Figura 4. Gráfico de control de peso de la mezcla CF2.
Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

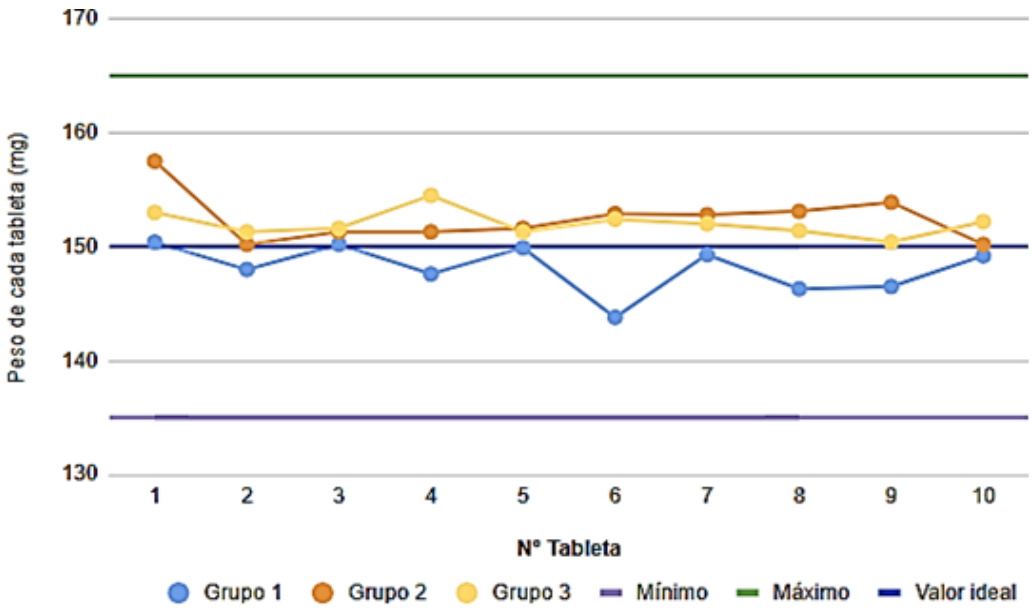


Figura 5. Gráfico de control de peso de la mezcla CF3. Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

aceptación de la USP para la uniformidad de peso (Figura 6, 7 y 8).

Diámetro y espesor

Las formulaciones con almidón pregelatinizado (Serie AF) mostraron una uniformidad de diámetro superior. En contraste, las formulaciones con croscarmelosa sódica, aunque generalmente uniformes, mostraron una variabilidad puntual en CF2. En cuanto al espesor, en CF se obtuvieron tabletas más delgadas a mayor concentración de desintegrante debido a la compresibilidad de la croscarmelosa, mientras que para AF resultó en tabletas más gruesas por el mayor volumen del almidón. El proceso de compresión directa aseguró una

Tabla II.

Resultados de control de peso para las tabletas de AF1, AF2 y AF3

Tableta	AF1 (5%) - CONTROL DE PESO (mg)			AF2 (7,5%) - CONTROL DE PESO (mg)			AF3 (10%) - CONTROL DE PESO (mg)		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
1	153,50	155,00	155,50	157,20	160,90	160,20	156,10	161,80	161,80
2	153,20	153,60	154,50	156,70	161,70	158,20	157,30	162,80	158,50
3	153,60	154,60	151,40	157,60	160,70	158,50	159,10	161,20	159,90
4	154,00	154,60	154,80	157,40	159,70	160,50	158,50	162,20	161,40
5	153,20	156,30	153,70	158,70	160,00	161,50	157,50	158,10	160,40
6	154,30	155,90	150,70	157,40	161,70	161,90	150,80	157,80	161,80
7	154,00	154,00	154,40	158,00	160,30	160,90	159,40	160,80	159,70
8	154,80	152,40	153,40	159,40	158,00	160,10	151,70	160,60	161,20
9	153,10	154,10	156,30	158,10	159,10	158,50	157,90	159,70	160,60
10	154,70	154,20	151,10	158,80	160,30	160,40	158,90	159,40	161,50
Promedio (mg)	**153,84**	**154,47**	**153,58**	**157,93**	**160,24**	**160,07**	**156,72**	**160,44**	**160,68**
DE (mg)	**0,59**	**1,11**	**1,92**	**0,79**	**1,13**	**1,28**	**2,89**	**1,68**	**1,07**
Varianza (mg)	**0,385**	**1,242**	**3,704**	**0,696**	**1,287**	**1,647**	**9,304**	**2,814**	**1,153**

Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

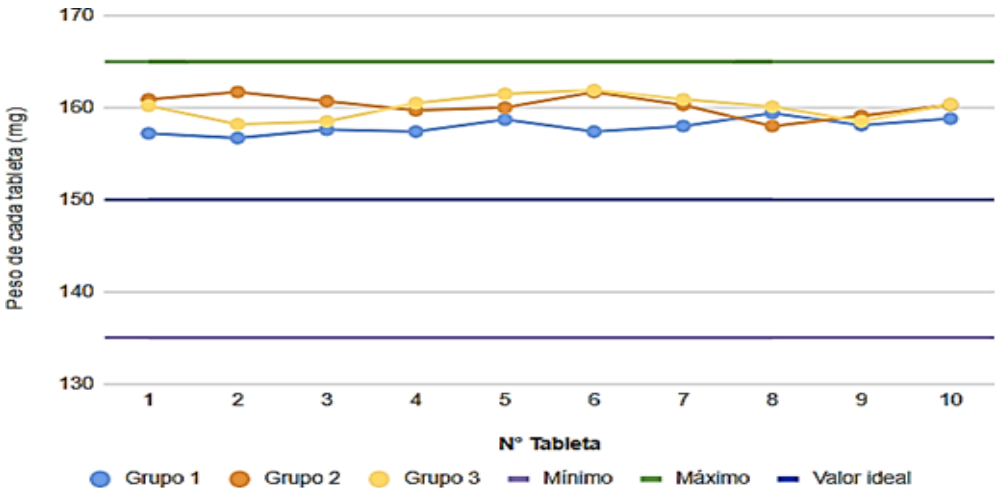


Figura 6. Gráfico de control de peso de la mezcla AF1.
Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

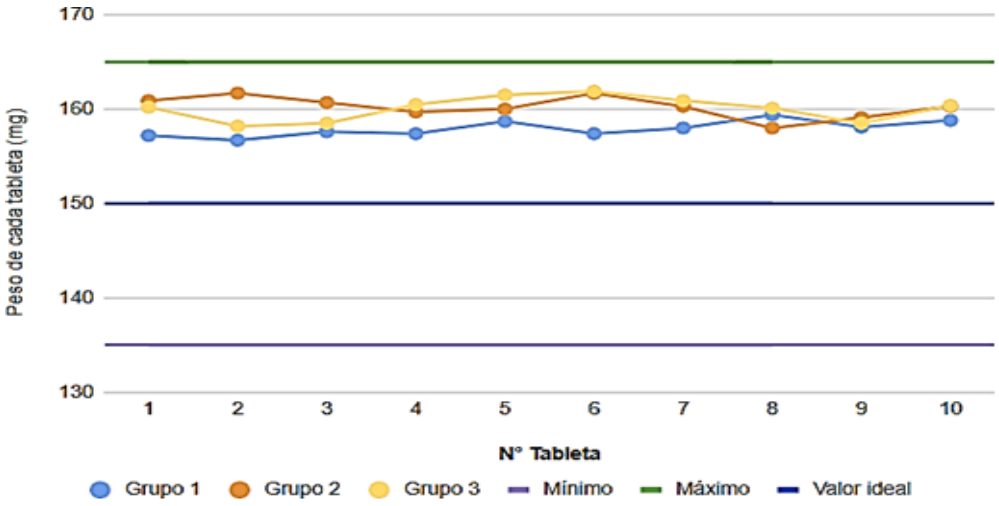


Figura 7. Gráfico de control de peso de la mezcla AF2.
Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

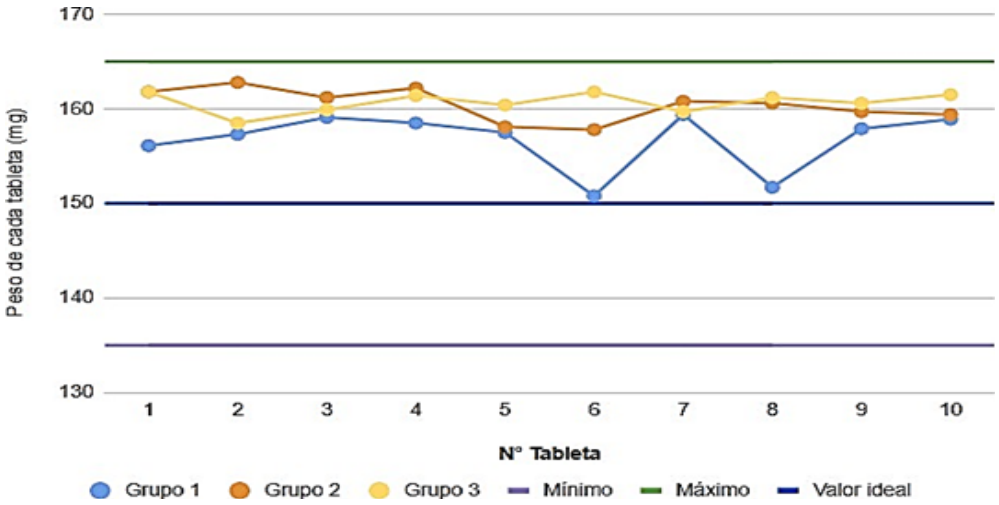


Figura 8. Gráfico de control de peso de la mezcla AF3.
Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

alta uniformidad del espesor en cada formulación.

Evaluación de Propiedades Físicas de las Tabletas

Apariencia: Todas las tabletas producidas presentaron una apariencia consistente. Se obtuvieron tabletas redondas, biconvexas, de color blanco uniforme, no recubiertas y sin ranura, con un diámetro de 8 mm.

Tiempo de Desintegración: La croscarmelosa sódica (Serie CF) fue significativamente más efectiva como desintegrante, con CF3 presentando el tiempo de desintegración más rápido y consistente. Las formulaciones con almidón pregelatinizado (Serie AF) presentaron tiempos de desintegración más prolongados y una mayor variabilidad, lo que indica menor eficiencia.

Fuerza de Ruptura (Dureza): La Croscarmelosa sódica (Serie CF) mostró una relación directa y positiva con la dureza al aumentar su concentración, con CF3 ofreciendo la mayor resistencia y buena uniformidad. Las formulaciones con almidón pregelatinizado presentaron una relación menos lineal, y AF3, la de mayor concentración, mostró la menor dureza general.

Friabilidad: Todas las formulaciones produjeron tabletas dentro de los límites de friabilidad aceptables. Las formulaciones AF destacaron por su consistencia y su baja friabilidad en todo el rango de concentración. Las formulaciones CF, aunque con mayor friabilidad inicial en CF1, mejoraron drásticamente a dosis elevadas (CF2 y CF3).

Uniformidad de Contenido

- La formulación CF3 (Croscarmelosa sódica 10%) exhibió una uniformidad de contenido con un promedio de 19,9 mg, con un %RSD de 1,33%, muy cercano al objetivo de 20 mg
- La Formulación AF2 (Almidón Pregelatinizado 7,5 %) mostró uniformidad de contenido, con un promedio de 20,72 mg y un %RSD de 2,67 %, aunque con una dispersión ligeramente mayor.

Perfiles de Disolución y Bioequivalencia in vitro

Se compararon los perfiles de disolución de CF3 y AF2 frente a un producto de referencia (Tabla III).

Formulación CF3 vs. Referencia

- Similitud alcanzada en Buffer Acetato pH 4,5, Buffer Fosfato pH 6,8 y Agua Purificada ($f1 < 15$ y $f2 > 50$)
- No fue similar en HCl 0,1N ($f1 > 15$ y $f2 < 50$)

Formulación AF2 vs. Referencia

- Similitud solo alcanzada en Buffer Acetato pH 4,5 ($f1 < 15$ y $f2 > 50$)
- No fue similar en HCl 0,1N, Buffer Fosfato pH 6,8 ni Agua Purificada.

CF3 vs. AF2

- Similitud solo en HCl 0,1N
- No fueron similares en Buffer Acetato pH 4,5, Buffer Fosfato pH 6,8 ni Agua Purificada.

Tabla III.
Factores de diferencia y similitud en los cuatro medios comparativos de las muestras de Ketorolaco Trometamina CF3, AF2 y referencia

Factor F1 y F2 para las formulaciones CF3 y AF2				
Medio de Disolución	**Comparación**	**Factor f1 (Límite ≤ 15)**	**Factor f2 (Límite ≥ 50)**	**Similares**
HCl 0.1N	CF3 vs Ref	24.67	35,11	NO
Buffer Acetato pH 4.5	CF3 vs Ref	3,36	77,73	SI
Buffer Fosfato pH 6.8	CF3 vs Ref	6,16	63,77	SI
Agua purificada	CF3 vs Ref	4,14	73,22	SI
HCl 0.1N	AF2 vs Ref	27,86	32,58	NO
Buffer Acetato pH 4.5	AF2 vs Ref	9,80	54,18	SI
Buffer Fosfato pH 6.8	AF2 vs Ref	13,99	41,34	NO
Agua purificada	AF2 vs Ref	19,36	38,41	NO
HCl 0.1N	CF3 vs AF2	4,23	77,12	SI
Buffer Acetato pH 4.5	CF3 vs AF2	12,96	48,15	NO
Buffer Fosfato pH 6.8	CF3 vs AF2	16,64	40,38	NO
Agua purificada	CF3 vs AF2	17,98	40,33	NO

Leyenda: F1: Factor de diferencia; F2: Factor de similitud; Ref: Producto de referencia

Los resultados de disolución sugieren que CF3 presenta un perfil *in vitro* más consistente con el de referencia en múltiples medios, en comparación con AF2.

Discusión

El desarrollo de formulaciones de ketorolaco trometamina mediante compresión directa implica una cuidadosa elección de excipientes, especialmente del desintegrante, que facilita la ruptura de la tableta en el tracto gastrointestinal. Esto permite que el principio activo se libere rápidamente, un factor crítico para la bioequivalencia, lo cual resulta esencial en medicamentos de acción rápida, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los ensayos de preformulación revelaron que el proceso de compresión directa fue viable, aunque la adición de lubricante afectó negativamente la fluidez en varias mezclas, lo que constituye un aspecto a considerar en la optimización industrial. El rendimiento de las tabletas mostró la superioridad de la croscarmelosa sódica (Serie CF) frente al almidón de maíz pregelatinizado (Serie AF). La formulación CF3 (10 % de croscarmelosa sódica) presentó el tiempo de desintegración más rápido y la mayor dureza, sin comprometer la friabilidad, lo que confirma el beneficio de emplear un superdesintegrante en este tipo de formulación. En contraste, las formulaciones con almidón pregelatinizado presentaron tiempos de desintegración más prolongados.

El perfil de disolución fue el criterio determinante, ya que es una herramienta *in vitro* que permite anticipar el comportamiento del fármaco *in vivo*. La formulación CF3 mostró ser similar al producto de referencia en tres de los cuatro medios farmacopeicos evaluados (pH 4,5, pH 6,8 y agua purificada). Una similitud en al menos tres medios farmacopeicos sugiere que las condiciones fisiológicas no alterarán significativamente la liberación del fármaco. Esta consistencia entre tres medios fortalece la previsibilidad de la bioequivalencia, aunque se requerirían estudios clínicos para confirmarla. La Formulación CF3 se selecciona como la óptima, cumpliendo con los estándares de calidad de la USP y mostrando el mejor desempeño en la fabricación a gran escala.

Conclusiones y recomendaciones

El desarrollo y la evaluación de las formulaciones de Ketorolaco Trometamina revelaron diferencias clave entre los desintegrantes estudiados, lo que culminó en la selección de la Formulación CF3 (Croscarmelosa Sódica 10%) como la de mejor desempeño. Esta formulación exhibió, en cuanto a la evaluación de sus propiedades físicas, una rápida desintegración, lo cual es esencial para la pronta liberación del fármaco, y una alta fuerza de ruptura, así como una baja friabilidad, lo que asegura la integridad y robustez de la tableta durante su manipulación. Se obtuvo uniformidad en el contenido del principio activo, con una dispersión muy baja, lo cual es indispensable para asegurar la precisión de la dosis en cada tableta. Además, su perfil de disolución *in vitro* fue altamente similar al del producto de referencia en la mayoría de los medios, lo que constituye un indicador crucial para predecir la bioequivalencia.

En cuanto a la granulometría, la Formulación CF2 (Croscarmelosa sódica 5%) destacó por su distribución deseable de tamaño de partícula, lo que favorece una mejor fluidez y empaquetamiento, mientras que la AF3 (Almidón Pregelatinizado 10%) fue la más desafiante por su alta proporción de polvos finos. A pesar de que la Croscarmelosa Sódica en CF3 presentó desafíos iniciales de fluidez durante la preformulación al añadir el lubricante, sus propiedades superiores en la tableta final, particularmente su eficiencia como desintegrante, demuestran el gran potencial de este excipiente.

En contraste, las formulaciones con almidón pregelatinizado (Serie AF), si bien ofrecieron buena fluidez y friabilidad en etapas preliminares, requieren una optimización considerable de sus tiempos de desintegración y de la fuerza de ruptura. Esto es fundamental para que puedan competir con el rendimiento integral y la precisión que se logra con la croscarmelosa sódica.

Este estudio enfatiza la importancia de comprender a fondo cómo los excipientes interactúan y afectan el rendimiento del producto a lo largo de todo el proceso de desarrollo de las formulaciones. Es importante considerar estas interacciones desde las etapas de preformulación, para diseñar tabletas que no solo sean estables, sino que también liberen el fármaco de manera efectiva. Para avanzar con la formulación CF3 y optimizar el proceso de desarrollo de ketorolaco trometamina, se recomienda estudiar la interacción entre el lubricante y la croscarmelosa

sódica. Un estudio detallado sobre las concentraciones y los tiempos de mezclado del estearato de magnesio es vital para resolver los problemas de fluidez observados en las mezclas, que afectan la uniformidad de peso y otras propiedades físicas. Dado su perfil, el siguiente paso es evaluar el escalado industrial de CF3 para llevar este desarrollo a una producción a mayor escala, ajustando los parámetros de compresión y asegurando la consistencia dimensional entre los equipos. Finalmente, se deben realizar estudios de estabilidad completos para la Formulación CF3. Esto incluirá pruebas aceleradas y naturales a largo plazo para confirmar la integridad tanto de la tableta como la estabilidad del fármaco a lo largo del tiempo, bajo diversas condiciones de almacenamiento, monitoreando continuamente su uniformidad de contenido y sus propiedades físicas clave.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Marisabel Bor y al profesor José David de Sousa por su guía, apoyo y dedicación. Igualmente se agradece a la Coordinación Académica, Coordinación de Extensión, el Instituto de Investigaciones Farmacéuticas y al Laboratorio de Procesos Industriales por hacer posible la fase experimental; al Laboratorio Megalabs Venezuela por la donación del principio activo y a los laboratorios Pharmetique, Vargas, Ponce & Benzo y Biofina por la donación de los excipientes empleados durante el proceso de formulación.

Conflicto de Interés

Las coautoras declaran que no existe ningún conflicto de interés, ya sea financiero, personal, académico o de cualquier otra índole, que haya influido en los resultados, la interpretación o la presentación de este estudio.

Esta investigación se ha llevado a cabo con total independencia y objetividad, adhiriéndose a los más altos estándares éticos y de rigor científico. Todas las fuentes de donación y apoyo institucional han sido debidamente reconocidas en la sección de agradecimientos y no han condicionado de ninguna manera el diseño del estudio, la recolección, el análisis e interpretación de los datos, ni la redacción del manuscrito.

Referencias Bibliográficas

Alderborn G, Frenning G. 2018. Tablets and compaction. En: Aulton ME, Taylor KMG, editores. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5ª ed. Edimburgo: Elsevier. p. 517-563. Alarcón González E. 2017.

Aroca Sevillano EDA, Castillo Saavedra EF, Coronel Vega VY, Reyes Alfaro CE. 2024. Recursos tecnológicos para mejorar la solubilidad en comprimidos (trabajo fin de grado). Madrid: Universidad Complutense de Madrid.

Brocks DR. Jamali F. 1992. Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine. Clinical Pharmacokinetics 22(4):343-356.

Desai PM, Liew CV, Heng PWS. 2016. Review of disintegrants and the disintegration phenomena. J Pharm Sci. 105(9):2545-55.

Farzana H, Ataur R, Sohanoor R, Nasrin A, Nayeema AH. 2017. Formulation development of Ketorolac Tablets compared to the Innovator formulation and evaluation via an *in vitro* bioequivalence study for product

interchangeability. Eur J Pharm Med Res 4(10):450-454.

FDA – Center for Drug Evaluation and Research (CDER).1997. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Disponible: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion

Niazi SK. 2004. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation. Compressed Solid Products. Vol. 1. New York: CRC Press LLC.

Pinillos MJF, Lopera GCM. 2009. Elaboración de una formulación farmacéutica mediante un diseño experimental de mezclas. (Monografía Especialización) 16(3):338-353.

Sweetman SC, editor. 2017. Martindale: The Complete Drug Reference. 39th ed. London: Pharmaceutical Press. United States Pharmacopeial Convention 2024.

USP 42. Farmacopea de los Estados Unidos de América (). *USP Monographs, Ketorolaco Trometamina, Tabletas*. USP-NF. Rockville, MD: Farmacopea de los Estados Unidos de América. https://doi.org/10.31003/USPNF_M44009_01_02

Villafuerte Robles L. 2011. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Rev Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 41(1):18-36.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Exosomas vegetales de *Centella asiática*: Un enfoque biotecnológico novedoso para el rejuvenecimiento facial

Plant-derived exosomes from *Centella asiática*: A novel biotechnological approach to facial rejuvenation

Anamilena Selle Arocha[1], Diana Fernández Paiva[2], Dayanna Mujica Alvarado[3], Abril Carrillo Carpio[4], Luisa Bucarito[5], María Contreras[6], Albin Romero[7]

Resumen

En la búsqueda de estrategias antiedad innovadoras, los exosomas han emergido como una herramienta biotecnológica prometedora en cosmética por su capacidad para transportar y liberar activos con alta precisión. Sin embargo, la aplicación tópica de exosomas vegetales, específicamente de *Centella asiática*, demandan una validación científica rigurosa. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de un sérum antiedad formulado con exosomas de *Centella asiática* para el contorno de ojos. Se diseñó un ensayo clínico controlado de 28 días con 14 mujeres voluntarias, divididas en dos grupos: grupo activo con exosomas (n=11) y grupo control (n=3). Además, ambos grupos recibieron un jabón neutro y un protector solar para estandarizar el cuidado diario. Semanalmente se evaluó la hidratación cutánea mediante corneometría, el eritema mediante mexametría y la atenuación de líneas de expresión mediante análisis fotográfico digital estandarizado. Los resultados mostraron que el grupo tratado con exosomas presentó un incremento significativo de la hidratación del 14,3 % ($p<0,05$), acompañado de una disminución del eritema y de una reducción visible de las líneas de expresión. En contraste, el grupo control no mostró mejoras en ninguno de los parámetros evaluados. Este estudio valida el potencial de los exosomas vegetales de *Centella asiática* como ingrediente antiedad, lo que impulsa el desarrollo de productos cosméticos innovadores y eficaces.

Palabras clave: *Centella asiática*, exosomas, preparaciones cosméticas, hidratación de la piel, eritema, arrugas como signo

Abstract

In search of innovative anti-aging strategies, exosomes have emerged as a promising biotechnological tool in cosmetics, thanks to their ability to deliver active ingredients with high precision. However, the topical application of plant-derived exosomes, particularly from *Centella asiática*, requires rigorous scientific validation. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of an anti-aging serum formulated with *Centella asiática* exosomes for use around the eye contour. A 28-day controlled clinical trial was conducted with 14 female volunteers, divided into two groups: an active group receiving the exosome serum (n=11) and a placebo group (n=3). Both groups were additionally provided with a neutral cleanser and sunscreen to standardize daily skincare routines. Skin hydration was assessed weekly using corneometry, Mexametry measured erythema, and wrinkle reduction was evaluated through standardized digital photography. Results showed a significant increase in hydration of 14.3% ($p<0.05$) in the exosome group, along with a reduction in erythema and a visible decrease in expression lines. In contrast, the placebo group showed no improvements in any of the evaluated parameters. These findings support the potential of *Centella asiática* plant-derived exosomes as an effective and safe anti-aging ingredient, promoting the development of innovative and evidence-based cosmetic products.

Keywords: *Centella asiática*, exosomes, cosmetic preparations, skin hydration, erythema, wrinkles as sign

Mención Tecnología Cosmética de la Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela, Caracas – Venezuela. Correspondencia: anamilenaselle.33@gmail.com

Orcid: [1]0009-0003-7924-1156 [2]0009-0006-1693-0650
[3]0009-0009-1446-2058 [4]0009-0007-6121-5055
[5]0009-0000-4522-5121 [6]0009-0002-0506-5615
[7]0009-0000-6634-1084

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.19
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 17/10/2025
Aprobación: 29/10/2025

Introducción

La piel, además de ser uno de los órganos más extensos del cuerpo humano, tiene la particularidad de reflejar con claridad el paso del tiempo. El envejecimiento cutáneo, aunque natural e inevitable, afecta directamente la apariencia y puede influir en la autoestima y la percepción personal. Por ello, se ha convertido en uno de los mayores retos para la ciencia cosmética, que busca responder a esta necesidad mediante soluciones eficaces y seguras, capaces de mantener la piel saludable, firme y luminosa durante más tiempo.

El deterioro progresivo de la matriz extracelular, la disminución en la síntesis de colágeno y ácido hialurónico, y el aumento del estrés oxidativo son factores clave que alteran la firmeza, la hidratación y la uniformidad de la piel, dando lugar a la aparición de arrugas, pérdida de elasticidad y otros signos visibles del envejecimiento (Ganceviciene y col., 2012; Shin y col., 2019). Para contrarrestar estos efectos, la industria cosmética ha evolucionado hacia soluciones cada vez más sofisticadas, integrando principios activos funcionales capaces de retardar, revertir o prevenir los signos visibles del envejecimiento mediante tecnologías de liberación inteligente. Adicionalmente, las expectativas de los consumidores actuales se centran en productos naturales, sostenibles y altamente funcionales (Sanchidrián, 2017; Sriram, 2023).

En este contexto emergen los exosomas, vesículas extracelulares de tamaño nanométrico (30–150 nm), delimitadas por una bicapa lipídica que encapsula proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y otras biomoléculas con actividad biológica. Estas estructuras participan en la comunicación intercelular y han demostrado potencial terapéutico y cosmético debido a su capacidad de modular procesos regenerativos, inflamatorios y antioxidantes (Kalluri y LeBleu, 2020). Son producidos de forma natural por organismos humanos, animales y vegetales, y son capaces de modular funciones fisiológicas, como la regeneración tisular (Yousefian y col., 2024). Gracias a su reducido tamaño (30–150 nm), su membrana lipídica biocompatible y su capacidad de penetración transepidérmica, los exosomas —especialmente los de origen vegetal— han emergido como una herramienta innovadora para la liberación dirigida de activos cosméticos. Estas vesículas extracelulares permiten transportar compuestos bioactivos de manera eficiente hacia las capas profundas de la piel, optimizando su biodisponibilidad y potenciando sus efectos regeneradores, antiinflamatorios o antioxidantes según su composición molecular. Su afinidad con la fisiología cutánea los convierte en vehículos ideales para formulaciones orientadas a zonas sensibles o con requerimientos específicos de absorción controlada (Sreeraj y col., 2024).

Entre los exosomas de origen vegetal, destacan los derivados de *Centella asiática*, obtenidos a partir de cultivos *in vitro* de células madre vegetales. Estas nanovesículas extracelulares, de tamaño nanométrico (30–150 nm), encapsulan compuestos bioactivos como asiaticósido, madecasósido, ácido madecásico y ácido asiático. Dichas moléculas han demostrado capacidad para inhibir la expresión de metaloproteinasas como MMP-9, responsables de la degradación

de la matriz extracelular, al tiempo que estimulan la proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágenos tipo I y III, y la producción de ácido hialurónico y de acuaporinas. Esta sinergia molecular contribuye significativamente a la regeneración cutánea, mejorando la firmeza, elasticidad e hidratación de la piel, lo que posiciona a los exosomas de *Centella asiática* como activos estratégicos en formulaciones dermocosméticas orientadas al rejuvenecimiento y la reparación tisular (Expósito y col., 2024).

A pesar del creciente interés científico y comercial en los exosomas como vehículos de liberación inteligente en cosmética, su aplicación tópica sigue siendo relativamente reciente. La evidencia clínica que respalde su eficacia directa sobre parámetros cutáneos específicos aún es limitada. Esta brecha es particularmente evidente en el caso de los exosomas de origen vegetal, que, si bien presentan alta biocompatibilidad y un perfil molecular prometedor, han sido escasamente evaluados en estudios controlados. La falta de ensayos clínicos robustos que evalúen variables como la hidratación, la seguridad (ausencia de irritación) y la reducción de líneas de expresión dificulta la validación científica de sus beneficios cosméticos. Esta situación subraya la necesidad de investigaciones sistemáticas que integren modelos *in vitro, ex vivo,* así como ensayos clínicos con diseño doble ciego, para establecer con mayor precisión su perfil de eficacia y tolerancia cutánea, en estudios controlados que evalúen parámetros clave como la hidratación, la seguridad (ausencia de irritación) y la reducción de líneas de expresión.

Ante esta situación, resulta fundamental realizar estudios rigurosos que permitan evaluar la eficacia y la seguridad de los exosomas vegetales en formulaciones cosméticas. En particular, se eligieron los exosomas de *Centella asiática* debido a la amplia documentación sobre las propiedades antienvejecimiento de esta planta y a la hipótesis de que sus metabolitos bioactivos podrían estar presentes en dichas vesículas, lo que podría potenciar su eficacia al liberarse de manera más dirigida en la piel.

Para ello, el uso de metodologías instrumentales no invasivas, como la corneometría (para evaluar hidratación), la mexametría (para medir el eritema), y el registro fotográfico estandarizado (para analizar la atenuación de líneas de expresión), permite generar datos objetivos y reproducibles, contribuyendo al diseño de productos cosméticos más eficaces, seguros y científicamente respaldados (Silva y Berardo, 2009; Constantin y col., 2014).

Por ello, el presente estudio tiene como finalidad evaluar clínicamente un sérum formulado con exosomas vegetales de *Centella asiática*, aplicado en el contorno de ojos, mediante un estudio controlado en voluntarias, utilizando herramientas consolidadas en la evaluación dermocosmética. Con ello, se busca aportar conocimiento sobre una tecnología emergente con gran potencial en el campo del antienvejecimiento, y respaldar su incorporación en el desarrollo de nuevas formulaciones cosméticas. Con el fin de alcanzar dicho objetivo, se procedió a 1. Formular un sérum antiedad con exosomas vegetales de *Centella asiática*; 2. Caracterizar el sérum antiedad mediante exosomas vegetales de *Centella asiática*; 3, Evaluar la capacidad hidratante del sérum antiedad con exosomas vegetales de

Centella asiática; 4. Evaluar la seguridad del sérum antiedad con exosomas vegetales de *Centella asiática*; 5. Evaluar la atenuación de las líneas de expresión en la zona periorbital después del uso del sérum antiedad con exosomas vegetales de *Centella asiática*.

Metodología

Formulación de un sérum antiedad con exosomas vegetales de *Centella asiática*

Se formuló el sérum antiedad mediante la metodología de ensayo y error, ajustando las concentraciones de los ingredientes según los resultados experimentales. Las materias primas y sus cantidades fueron seleccionadas de acuerdo con la revisión bibliográfica previa.

Caracterización del sérum antiedad con exosomas vegetales de *Centella asiática*

A fin de garantizar la reproducibilidad del sérum, se procedió a su caracterización. Para ello, se determinaron propiedades organolépticas (color, olor y apariencia) y fisicoquímicas (pH, gravedad específica, viscosidad y comportamiento reológico). Todas las medidas se realizaron bajo control de temperatura en el Laboratorio de Tecnología Cosmética de la Universidad Central de Venezuela.

Determinación de pH: se determinó según el método establecido en la USP 47, en el capítulo <791> pH. Para ello se utilizó un pH-metro con electrodo de vidrio, modelo DM-23 de la marca Digimed®. Las mediciones se realizaron por triplicado.

Gravedad Específica: Se determinó siguiendo el método establecido en la USP 47, en el capítulo <841> Gravedad Específica. Para ello se utilizó un picnómetro calibrado de 50 mL a temperatura ambiente (˚C). El cálculo se realizó utilizando la siguiente fórmula:

$$gravedad\ especifica\ = \frac{(mx - m0)}{(m1 - m0)}$$

m0: Peso del picnómetro vacío.

m1: Peso del picnómetro lleno de agua a t ambiente (˚C).

mx: Peso del picnómetro lleno de muestra a t ambiente (˚C).

Los resultados se expresan en "g/mL" indicando la temperatura en ˚C. Las mediciones se realizaron por triplicado.

Viscosidad: Se determinó según el método establecido en la USP 47, en el capítulo <912> Viscosidad. Para ello se utilizó un reómetro de la marca Brookfield®, modelo DV-III Ultra, con geometría cono/plato. La medición se realizó a temperatura ambiente (˚C), a una velocidad de 0,3 rpm durante 30 segundos, registrando el valor en centipoise (cP). Las mediciones se realizaron por triplicado.

Comportamiento Reológico: Se determinó según el método establecido en la USP 47, en el capítulo <1911> Reometría. Para ello se utilizó un reómetro de la marca Brookfield®, modelo DV-III Ultra, con geometría cono/plato. El análisis se realizó con el software Rheocalc, utilizando la aguja CP40 a temperatura ambiente (˚C). Las mediciones se realizaron por triplicado.

Evaluación de la efectividad del sérum antiedad con exosomas vegetales de *Centella asiática*

Para evaluar la efectividad de la formulación, se seleccionaron voluntarias para participar en el estudio.

Los **criterios de inclusión fueron**: personas sanas; sexo femenino; edad comprendida entre 40 y 65 años; presentar líneas de expresión y/o arrugas en el área periorbital; tener un tipo de piel correspondiente a los fototipos II, III, IV o V según la Clasificación de Fitzpatrick; haber recibido información detallada del estudio, aceptar voluntariamente su participación y firmar el consentimiento informado.

Los **criterios de exclusión** fueron: ser menor de edad; estar embarazada o en período de lactancia; tener diagnóstico de cáncer; presentar reacciones alérgicas conocidas a cualquiera de los componentes de la formulación; haber recibido cualquier tratamiento antienvejecimiento en el área periorbital en los tres meses previos al estudio; presentar enfermedades dermatológicas al momento de la evaluación.

La evaluación de las voluntarias se realizó con el apoyo de un médico dermatólogo, quien verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. El procedimiento se llevó a cabo conforme a los lineamientos de bioética aplicables, avalados por el Centro Nacional de Bioética (CENABI).

Protocolo de aplicación del tratamiento

Una vez seleccionadas y evaluadas, a las voluntarias se les entregó un kit que incluyó: jabón líquido neutro para la limpieza facial; sérum con exosomas de *Centella asiática* (debidamente dosificado en un gotero plástico calibrado); protector solar para uso diario; y un instructivo.

Las evaluaciones se llevaron a cabo en cuatro etapas: días 0, 7, 14 y 28, con el fin de evaluar la evolución del tratamiento. Las mediciones del día cero (0) sirvieron de referencia para documentar el estado inicial de cada voluntaria. Los datos obtenidos fueron registrados en los formatos adecuados para su análisis. Adicionalmente, se incluyó un grupo de control compuesto por tres (3) voluntarias. Este grupo sirvió como punto de comparación para evaluar la efectividad real del activo cosmético.

Evaluación de la capacidad hidratante del sérum antiedad

Para determinar el efecto hidratante del sérum, se empleó un Corneometer® CM 825, modelo Courage y Khazaka, un dispositivo conocido por su precisión, rapidez y carácter no invasivo. Su funcionamiento se basa en la medición de la capacitancia eléctrica del estrato córneo. Cuanto mayor sea el contenido de agua en la capa superficial de la piel, mayor será la capacitancia detectada por el instrumento (Constantin y col., 2014). Las lecturas se expresan en unidades arbitrarias (U.A.), dentro de un rango de sensibilidad de 20 a 120 U.A. (Ferrer y Rojas, 2015). Las mediciones se llevaron a cabo en el área periorbital de cada voluntaria, siguiendo un protocolo estandarizado en el que se identificó y delimitó la zona de aplicación del producto; se presionó suavemente el sensor del Corneometer® sobre la piel; se realizaron las mediciones en cuatro etapas (días 0, 7, 14 y 28); y cada medición se realizó por triplicado.

Evaluación de la atenuación de líneas de expresión de la zona periorbital después del uso del sérum antiedad

Se realizó un registro fotográfico estandarizado de la zona periorbital para evaluar los cambios visibles en la piel, específicamente la atenuación de las líneas de expresión, tras la aplicación del sérum antiedad. Las fotografías permiten documentar de forma objetiva los efectos del tratamiento antes, durante y después de su aplicación. Para garantizar la fiabilidad y precisión de estas pruebas visuales, las fotografías se tomaron siguiendo un protocolo estandarizado que minimizó las variaciones externas y aseguró la comparabilidad de los resultados a lo largo del tiempo (Ferrer y Rojas, 2015), modificándose únicamente el modelo de cámara y el tipo de iluminación a emplear. Las fotografías se tomaron en las cuatro etapas del estudio los días 0, 7, 14 y 28.

Evaluación de la seguridad del sérum antiedad

Se evaluó la seguridad del sérum antiedad con exosomas vegetales de *Centella asiática* por medio de la cuantificación del eritema. Para este propósito, se utilizó el Mexámetro MX 16®, de las marcas Courage y Khazaka. Este instrumento emplea el principio de absorción y reflexión de la luz para cuantificar, de forma no invasiva y en tiempo real, los dos principales componentes responsables del color de la piel: la melanina (pigmentación) y la hemoglobina (eritema). Las lecturas se expresan en unidades arbitrarias (U.A.), dentro de un rango de sensibilidad de 0 a 999 U.A. (Medina y col., 2015). Las mediciones se llevaron a cabo en el área periorbital de cada voluntaria, siguiendo un protocolo estandarizado en el que se identificó y delimitó la zona de aplicación del producto; se presionó suavemente el sensor del Corneometer® sobre la piel; se realizaron las mediciones en cuatro etapas (días 0, 7, 14 y 28); y cada medición se realizó por triplicado.

Resultados y Discusión

Formulación de un sérum antiedad con exosomas vegetales de *Centella asiática*

La fórmula cuali-cuantitativa del sérum se presenta en la Tabla I y está expresada según la nomenclatura INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*), en cumplimiento de las regulaciones internacionales. Las propiedades organolépticas se presentan en la Tabla II y en la Tabla III, se observan las propiedades fisicoquímicas.

En el reograma se representa la relación entre la viscosidad (expresada en centipoise, cps) y la velocidad de corte (expresada en revoluciones por minuto, rpm) (Tabla IV). El perfil obtenido revela un comportamiento típico de un fluido pseudoplástico no newtoniano, caracterizado por una disminución de la viscosidad a medida que aumenta la velocidad de corte. El comportamiento pseudoplástico se debe a la deformación de las moléculas por el efecto del cizallamiento. A bajas velocidades de corte, las moléculas se encuentran desordenadas y ofrecen mayor resistencia al flujo, lo que se traduce en una alta viscosidad. Al aumentar la velocidad de corte, las moléculas se alinean en la dirección del flujo, lo que disminuye la resistencia y, por tanto, la viscosidad.

Tabla I.
Formulación del sérum antiedad

Fase	Ingrediente (INCI)	Cantidad (% p/p)
A	Aqua	50
	Hydroxyethyl cellulose	0,64
B	Aqua	43,26
	Xanthan Gum	0,1
C	Ethylhexylglycerin	0,3
	PPG-20 Methyl Glucose Ether	0,5
D	Aqua	2
	Sodium Benzoate	0,2
E	Water (and) 1,2 Hexanediol (and) Centella asiatic extract	3

Fuente: datos propios

Tabla II.
Propiedades organolépticas

Propiedad organoléptica	Resultado
Color	Incoloro
Apariencia	Gel fluido
Olor	Característico

Fuente: datos propios

Tabla III.
Propiedades fisicoquímicas
(Temperatura de: 25˚C)

Propiedad fisicoquímica	Resultado
pH	5,41 ± 3,14
Gravedad Específica	1,0024 g/mL ± 1,7
Viscosidad (RPM: 0,3 / Husillo: CP40)	842,33 cps ± 1,9
Comportamiento Reológico	Fluido No newtoniano, pseudoplástico

Fuente: datos propios

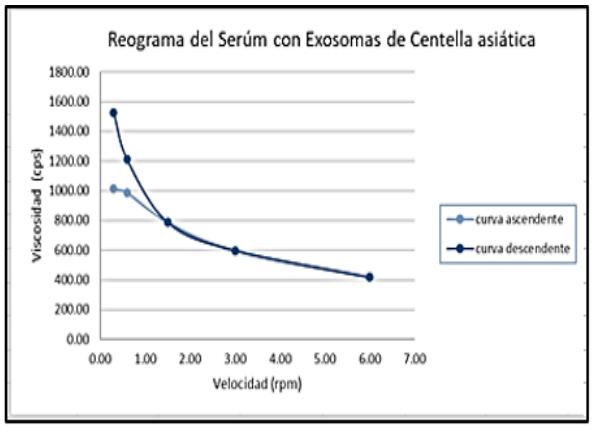
Evaluación de la capacidad hidratante del sérum antiedad con exosomas vegetales de *Centella asiática*

Se registraron los datos obtenidos en las cuatro etapas del estudio (días 0, 7, 14 y 28), realizándose cada medición por triplicado y promediando los resultados tanto en el ojo izquierdo como en el derecho. Los valores de hidratación (en U.A.) y de incremento de hidratación para cada tiempo para el sérum con exosomas de *Centella asiática* se presentan en las Tablas V y VI.

Se evaluó la eficacia del sérum mediante la comparación de los valores de capacitancia eléctrica registrados en el día 0 (T0) y en los días 7, 14 y 28 posteriores a la aplicación (T1, T2 y T3), con la medición basal como referencia. Se calculó la diferencia entre cada punto de evaluación y el valor inicial, expresando los resultados tanto en unidades arbitrarias (U.A.) como en porcentaje de incremento de hidratación. Los datos obtenidos se promediaron para determinar el comportamiento general del grupo y se resumieron en la Tabla VII.

Los resultados de este estudio demuestran una mejora significativa en la hidratación de la piel tras la aplicación diaria del sérum formulado con exosomas vegetales de *Centella asiática*. A lo largo de los 28 días de evaluación, se observó un incremento progresivo en los niveles de hidratación, con una media de aumento de

Tabla IV.
Datos de viscosidad y velocidad de corte



Velocidad (rpm)	Viscosidad 0 (cps)	Viscosidad 1 (cps)	Viscosidad 2 (cps)	Promedio Viscosidad (cps)	DS
0.3	1090	1079.1	872	1013.7	± 122.84
0.6	915.6	1090	959.2	988.27	± 90.76
1.5	824.04	821.86	723.76	789.89	± 57.28
3	589.69	609.31	591.87	596.96	± 10.75
6	422.92	427.28	401.67	417.29	± 13.70
3	611.49	603.86	578.79	598.05	± 17.11
1.5	863.28	839.3	660.54	787.71	± 110.78
0.6	1242.6	1242.6	1149.95	1211.72	± 53.49
0.3	1667.7	1504.2	1406.1	1526	± 132.16

Fuente: datos propios

11,86 unidades arbitrarias (U.A.) al día 28, lo que representa un incremento del 14,31 % respecto al valor inicial. En contraste, el grupo control (sérum sin exosomas) no solo mostró una ausencia de mejora, sino incluso una disminución media de -1,67 U.A., equivalente a un descenso del 1,76%, lo que sugiere que la base por sí sola no fue suficiente para mantener la hidratación cutánea (Gráfico I).

Estos datos sugieren que los compuestos presentes en los exosomas de *Centella asiática*, como el asiaticósido y el madecasósido, favorecen la retención de agua en el estrato córneo. Este comportamiento destaca la capacidad de los exosomas vegetales no sólo como transportadores eficientes, sino también como activos funcionales con acción hidratante, gracias a su valiosa composición y contenido. Estos resultados están en línea con lo que se sabe sobre la *Centella asiática*: Centella asiática es conocida por sus propiedades cicatrizantes, antiinflamatorias y

Tabla V.
Valores de hidratación (en U.A.) y de incremento de hidratación para cada tiempo (sérum con exosomas de *Centella asiática*)

NUMERO DE VOLUNTARIO	T0	T1	T2	T3	T1 -T0	T2 -T0	T3 -T0	T1 -T0 % INCREMENTO	T2 -T0 % INCREMENTO	T3 -T0 % INCREMENTO
1	91.33	95.67	96.83	96.50	4.33	5.50	5.17	4.74	6.02	5.66
2	86.33	98.17	97.50	97.17	11.83	11.17	10.83	13.71	12.93	12.55
3	97.50	89.67	89.00	105.17	-7.83	-8.50	7.67	-8.03	-8.72	7.86
4	87.83	93.33	89.00	101.17	5.50	1.17	13.33	6.26	1.33	15.18
5	93.50	99.17	98.83	106.67	5.67	5.33	13.17	6.06	5.70	14.08
6	76.17	99.67	104.83	96.67	23.50	28.67	20.50	30.85	37.64	26.91
7	79.67	91.67	91.33	94.33	12.00	11.67	14.67	15.06	14.64	18.41
8	89.83	85.17	96.67	97.67	-4.67	6.83	7.83	-5.19	7.61	8.72
9	95.83	93.67	101.17	104.00	-2.17	5.33	8.17	-2.26	5.57	8.52
10	73.17	87.67	74.17	92.50	14.50	1.00	19.33	19.82	1.37	26.42
11	75.33	87.33	90.67	85.17	12.00	15.33	9.83	15.93	20.35	13.05
				MEDIA	6.79	7.59	11.86	8.81	9.49	14.31
				DS	9.23	9.45	4.90			

(Prueba t-student, $p<0,05$) Fuente: datos propios

Tabla VI.
Valores de hidratación (en U.A) y de incremento de hidratación para cada tiempo (sérum sin exosomas de *Centella asiática*)

NUMERO DE VOLUNTARIO	T0	T1	T2	T3	T1 -T0	T2 -T0	T3 -T0	T1 -T0 % INCREMENTO	T2 -T0 % INCREMENTO	T3 -T0 % INCREMENTO
1	99.33	102.67	94.83	95.33	3.33	-4.50	-4.00	3.36	-4.53	-4.03
2	97.00	99.33	93.83	98.67	2.33	-3.17	1.67	2.41	-3.26	1.72
3	89.67	81.33	86.83	87.00	-8.33	-2.83	-2.67	-9.29	-3.16	-2.97
				MEDIA	-0.89	-3.50	-1.67	-1.18	-3.65	-1.76
				DS	6.47	0.88	2.96			

(Prueba t-student, p<0,05) Fuente: datos propios

Tabla VII.
Comparación de los incrementos de hidratación (en U.A) y del % de incremento de hidratación

	INCREMENTO EN LA HIDRATACIÓN (U.A)			% INCREMENTO EN LA HIDRATACIÓN		
PRODUCTO	T1 (7 días)	T2 (14 días)	T3 (28 días)	T1 (7 días)	T2 (14 días)	T3 (28 días)
SERUM CON EXOSOMAS CENTELLA ASIATICA	6.79	7.59	11.86	8.81	9.49	14.31
SERUM SIN EXOSOMAS CENTELLA ASIATICA	-0.89	-3.50	-1.67	-1.18	-3.65	-1.76

(Prueba t-student, p<0,05) Fuente: datos propios

antioxidantes, y ha sido ampliamente utilizada en dermatología y cosmética. Su perfil fitoquímico destaca por la presencia de asiaticósido, madecassósido y ácido asiático, compuestos triterpénicos que estimulan la síntesis de colágeno tipo I y III, favoreciendo la reparación dérmica, mejoran la elasticidad y firmeza cutánea y reducen el estrés oxidativo inducido por radicales libres, protegiendo la matriz extracelular. La innovación actual se centra en vehiculizar estos compuestos mediante exosomas vegetales, pequeñas vesículas extracelulares que actúan como transportadores naturales de información bioactiva.

Evaluación de la seguridad del sérum antiedad respecto de la producción de eritema

Se registraron los datos obtenidos en las cuatro etapas del estudio (días 0, 7, 14 y 28), realizándose cada medición en triplicado y promediándose los resultados tanto en el ojo izquierdo como en el derecho (Tablas VIII y IX).

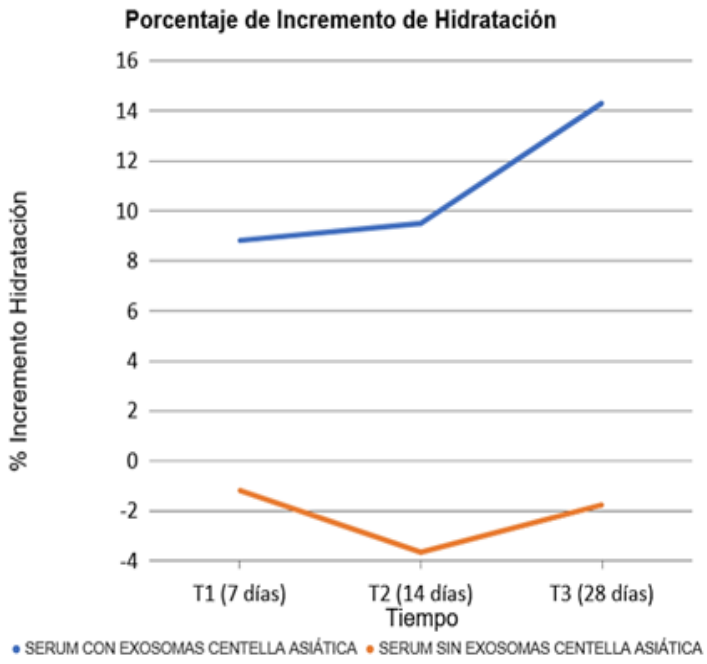


Gráfico I. Porcentaje de incremento de hidratación.
Fuente: datos propios

Se evaluó la seguridad del sérum mediante la comparación de los valores de reflectancia registrados en el día 0 (T0) y en los días 7, 14 y 28 posteriores a la aplicación (T1, T2 y T3), con la medición basal como referencia. Se calculó la diferencia entre cada punto de evaluación y el valor inicial, y se expresaron los resultados tanto en unidades arbitrarias (U.A.) como en porcentaje de incremento del eritema. Los datos obtenidos se promediaron para determinar el comportamiento general del grupo (Tabla X).

Como se observa en el Gráfico II, el sérum con exosomas el sérum con exosomas vegetales de *Centella asiática* fue bien tolerado por la

Tabla VIII.
Valores de eritema (en U.A) y de incremento de eritema para cada tiempo (sérum con exosomas de *Centella asiática*)

NUMERO DE VOLUNTARIO	T0	T1	T2	T3	T1 -T0	T2 -T0	T3 -T0	T1 -T0 % INCREMENTO	T2 -T0 % INCREMENTO	T3 -T0 % INCREMENTO
1	581.83	580.67	591.00	583.33	-1.17	9.17	1.50	-0.20	1.58	0.26
2	595.17	613.83	582.00	599.33	18.67	-13.17	4.17	3.14	-2.21	0.70
3	575.50	575.17	574.00	576.17	-0.33	-1.50	0.67	-0.06	-0.26	0.12
4	603.17	584.00	601.33	603.33	-19.17	-1.83	0.17	-3.18	-0.30	0.03
5	580.67	584.00	574.17	571.67	3.33	-6.50	-9.00	0.57	-1.12	-1.55
6	593.83	589.83	595.00	607.83	-4.00	1.17	14.00	-0.67	0.20	2.36
7	567.17	548.50	553.33	550.00	-18.67	-13.83	-17.17	-3.29	-2.44	-3.03
8	577.50	563.67	577.67	572.00	-13.83	0.17	-5.50	-2.40	0.03	-0.95
9	564.50	557.67	564.17	568.33	-6.83	-0.33	3.83	-1.21	-0.06	0.68
10	591.50	567.33	585.50	586.33	-24.17	-6.00	-5.17	-4.09	-1.01	-0.87
11	606.00	602.67	599.33	611.17	-3.33	-6.67	5.17	-0.55	-1.10	0.85
				MEDIA	-6.32	-3.58	-0.67	-1.08	-0.61	-0.13
				SD	12.19	6.62	8.28			

(Prueba t-student, p<0,05) Fuente: datos propios

Tabla IX.
Valores de eritema (en U.A) y de incremento de eritema para cada tiempo (sérum sin exosomas de *Centella asiática*)

NUMERO DE VOLUNTARIO	T0	T1	T2	T3	T1 -T0	T2 -T0	T3 -T0	T1 -T0 % INCREMENTO	T2 -T0 % INCREMENTO	T3 -T0 % INCREMENTO
1	573.17	587.00	568.67	571.17	13.83	-4.50	-2.00	2.41	-0.79	-0.35
2	589.33	569.67	596.17	593.50	-19.67	6.83	4.17	-3.34	1.16	0.71
3	577.33	568.50	580.00	578.17	-8.83	2.67	0.83	-1.53	0.46	0.14
				MEDIA	-4.89	1.67	1.00	-0.82	0.28	0.17
				SD	17.09	5.73	3.09			

(Prueba t-student, p<0,05) Fuente: datos propios

Tabla X.
Tabla comparativa de los incrementos de eritema (en U.A.) y el % de incremento de eritema

	INCREMENTO EN ERITEMA (U.A)			% INCREMENTO EN ERITEMA		
PRODUCTO	T1 (7 días)	T2 (14 días)	T3 (28 días)	T1 (7 días)	T2 (14 días)	T3 (28 días)
SERUM CON EXOSOMAS CENTELLA ASIATICA	-6.32	-3.58	-0.67	-1.08	-0.61	-0.13
SERUM SIN EXOSOMAS CENTELLA ASIATICA	-4.89	1.67	1.00	-0.82	0.28	0.17

(Prueba t-student, p<0,05) Fuente: datos propios

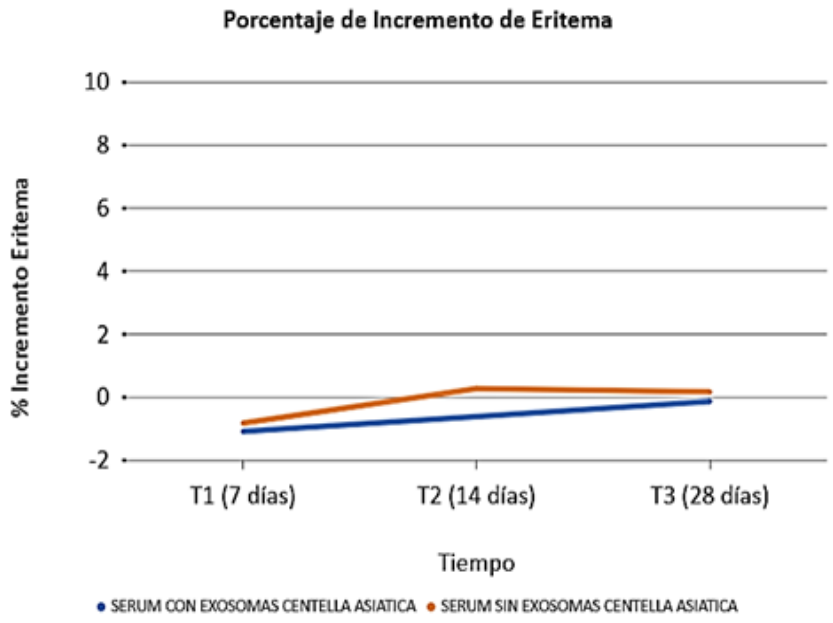


Gráfico 2. Porcentaje de incremento de eritema. Fuente: datos propios

piel, sin irritación significativa durante el periodo de evaluación. Desde el inicio del tratamiento hasta el día 28, se observó una disminución progresiva de los niveles de eritema, con una media de -0,67 U.A. al día 28. Estos valores corresponden a un descenso porcentual acumulado del 0,13 %, lo que indica una reactividad cutánea muy baja. Por el contrario, el grupo control mostró una leve tendencia al aumento del eritema, con un incremento de +1,00 U.A. (equivalente al 0,17 %) al día 28.

Los resultados obtenidos indican que, además de no inducir irritación, la incorporación de exosomas podría ejercer una acción calmante leve, posiblemente atribuible a la presencia de compuestos bioactivos como el madecasósido y el ácido asiático. Estos metabolitos, ampliamente reconocidos por su capacidad para mitigar procesos congestivos y promover la homeostasis cutánea, refuerzan el perfil de seguridad de los exosomas derivados de *Centella asiática* en formulaciones cosméticas. Su aplicación resulta especialmente prometedora en áreas sensibles como el contorno periocular, donde la tolerancia

y la eficacia antiinflamatoria son criterios críticos clave.

Evaluación de la atenuación de las líneas de expresión de la zona periorbital después del uso del sérum antiedad

La Figura 1 presenta el registro fotográfico frontal de las voluntarias, seleccionadas para mostrar los casos más representativos de atenuación de las líneas de expresión en la zona periorbital, en los días 0 y 28 del estudio.

Como se evidenció en ambos casos, el uso continuo del sérum condujo a una disminución visible de la profundidad y la definición de las líneas de expresión. Este efecto puede atribuirse a la acción regeneradora de los exosomas derivados de *Centella asiática*, en particular debido a la presencia de asiaticósido y madecasósido. Estos compuestos bioactivos han demostrado la capacidad de estimular la síntesis de colágenos tipo I y III, así como de favorecer la reorganización de la matriz extracelular, lo que contribuye a mejorar la firmeza y la elasticidad cutáneas. Tales hallazgos respaldan el potencial de los exosomas como activos dermo-regeneradores en formulaciones antiedad, especialmente en zonas de alta movilidad facial como el contorno de ojos y labios.

Si bien la evaluación fotográfica es de carácter cualitativo, sus resultados complementan de manera coherente los datos instrumentales obtenidos mediante corneometría y mexametría, confirmando la eficacia del producto en parámetros clave del envejecimiento cutáneo.

Conclusiones

- El sérum con exosomas de *Centella asiática* mostró una mejora significativa en la hidratación cutánea ($p < 0,05$), con un incremento promedio de 11,86 unidades arbitrarias (U.A.), equivalente a un 14,31 % al día 28. El

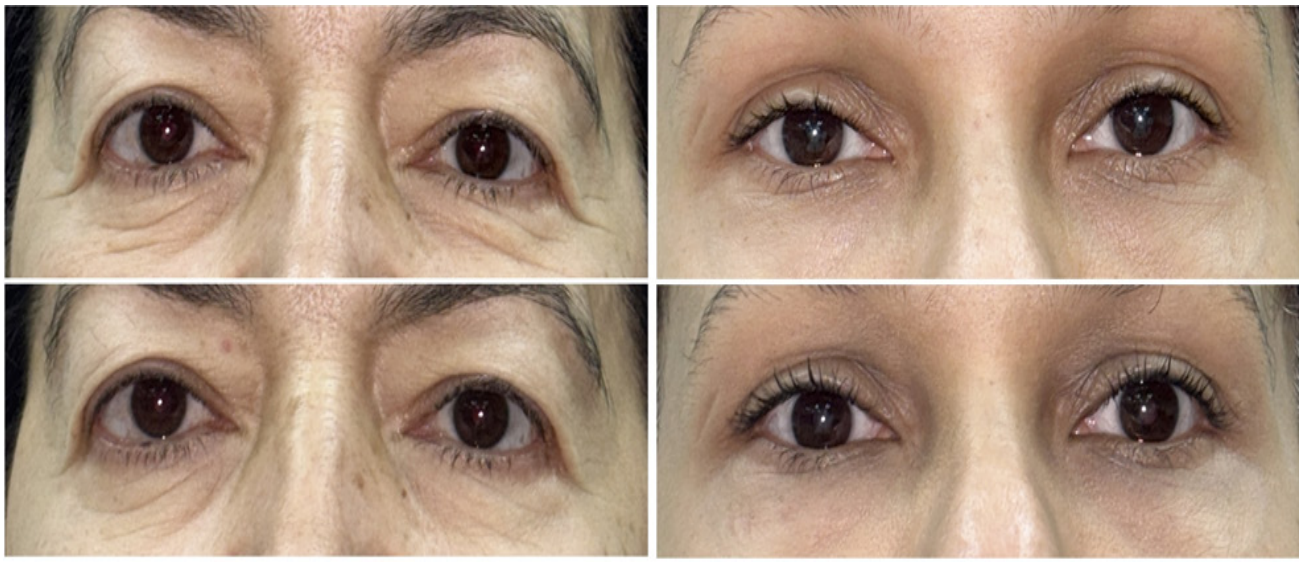


Figura 1. Registro fotográfico frontal antes y después del tratamiento con el sérum antiedad. La imagen superior muestra el estado inicial (día 0) y la inferior el resultado tras 28 días de aplicación. Fuente: datos propios

grupo control no mostró diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hidratación a lo largo del estudio ($p > 0,05$). Sin embargo, se observó una leve disminución media de -1,67 U.A. (-1,76 %).

- El sérum con exosomas de *Centella asiática* mostró una excelente tolerabilidad cutánea, ya que no provocó eritema durante el estudio ($p > 0.05$). De hecho, se observó una disminución promedio de 0,67 U.A. (0,13 %), lo que sugiere un posible efecto calmante.

- El análisis fotográfico estandarizado evidenció una atenuación visible de las líneas de expresión en la zona periorbital al día 28.

- En conjunto, los resultados respaldan a los exosomas vegetales como activos multifuncionales, con eficacia comprobada en hidratación, seguridad y mejora de la estética, lo que los posiciona como una tecnología innovadora y efectiva en cosmética antiedad.

Recomendaciones

- Ampliar la muestra y la duración del estudio para mejorar la validez estadística y observar efectos a largo plazo.

- Aplicar el producto dos veces al día en futuros ensayos para evaluar posibles mejoras adicionales en su eficacia.

- Incluir nuevos parámetros de evaluación, como la elasticidad y la despigmentación, para ampliar la evidencia funcional del sérum.

- Realizar estudios de estabilidad que garanticen la conservación de las propiedades del producto a lo largo de su vida útil.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestras tutoras, profesoras Albin Romero, Carolina Bucarito y María Elena Contreras, por su invaluable guía y compromiso. Expresamos nuestro reconocimiento a la Universidad Central de Venezuela.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

Constantin MM, Poenaru E, Poenaru C, Constantin T. 2014. Skin hydration assessment through modern non-invasive bioengineering technologies. Maedica (Bucur) 9(1):33-8.

Expósito Ó, Buchholz M, Guirado A, Gallego A, Mas M, Riera P, Luna D, Laplana S, Ruiz T, Ruiz S, Gibert M, VYTRUS BIOTECH S.A 2024. Exosomas vegetales naturales: una nueva generación de activos cosméticos para el cuidado avanzado de la piel y el cabello. Noticias de Cosmética y Perfumeria 399.

Ferrer S, Rojas J. 2015. Evaluación de la efectividad de una crema antiedad contorno de ojos a base del extracto de amaranto (amaranthus dubius) como activo cosmético. Saber UCV. (Tesis especialista) http://saber.ucv.ve/bitstream/10872/10382/1/T026800011942-0-EVALUACION_DE_LA_EFECTIVIDAD_DE_UNA_CREMA_ANTIEDAD_CONTORNO_DE_OJOS_A_BASE_DEL__EXTRACTO_DE_AMARANTO_Amaranthus_dubius_C1-000.pdf

Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. 2012. Skin

anti-aging strategies. Dermatoendocrinol 4(3):308-19.

Kalluri R, LeBleu V. 2020. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science 367:eaau6977.

Medina-Arango ÁP, Valencia-Quintero LJ, Arredondo-Ossa MI. 2015. Evaluación de la eficacia de un producto despigmentante en gel en voluntarios diagnosticados con melasma. CES Med 29(1): 07-21.

Sanchidrián CE. 2017. Qué es un cosmético "natural" u "orgánico. Normas que los regulan. Noticias de Cosmética y Perfumería 355.

Shin J-W, Kwon S-H, Choi J-Y, Na J-I, Huh Ch-H, Park K-C. 2019. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. MDPI. Int J Mol Sci 20(9):2126.

Silva Gonçalves M, Berardo Gonçalves PM, Campos M. 2009. Aplicação de métodos de biofísica no estudo da eficácia de produtos dermocosméticos. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 45:1-10.

Harsha Sreeraj, R. AnuKiruthika, K.S. Tamilselvi, D. Subha. 2024. Exosomes for skin treatment: Therapeutic and cosmetic applications, Nano TransMed 3:100048.

Sriram R, Gopal V. 2023. Aging Skin and Natural Bioactives that Impede Cutaneous Aging: A Narrative Review. Indian J Dermatol 68(4):414-424.

USP 47-FN 42. 2024. Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario Nacional. Compendio de normas oficiales. Rockville MD.

Yousefian F, Espinoza L, Yadlapati S, Lorenc ZP, Gold M. 2024. A comprehensive review of the medical and cosmetic applications of exosomes in dermatology. J Cosmet Dermatol 23(4):1224-1228.

Revista Facultad de Farmacia, UCV

Competencias matemáticas en estudiantes del área de la salud en Venezuela: diagnóstico, brechas y estrategias para la trascendencia en contexto

Mathematical competencies in Venezuelan healthcare students: diagnosis, gaps, and strategies for advancement in context

Jorge L. Rodríguez P.

Resumen

La formación en ciencias de la salud requiere un sólido dominio de las competencias matemáticas para comprender procesos fisiológicos, farmacocinéticos, epidemiológicos y bioestadísticos. Se analizan las competencias matemáticas requeridas por los estudiantes que ingresan a las carreras del área de la salud en el contexto venezolano actual. A partir de un diagnóstico de las debilidades prevalentes - asociadas a factores sistémicos como la crisis del sistema educativo preuniversitario, la migración docente y la desconexión curricular - se identifican brechas críticas en razonamiento lógico, álgebra, cálculo y estadística básica. Este texto propone un marco de intervención pedagógica que integra la contextualización clínica, el aprendizaje activo y el uso de tecnologías accesibles para trascender dichas limitaciones, con el objetivo de formar a profesionales capaces de fundamentar sus decisiones en un análisis cuantitativo riguroso.

Palabras clave: Educación médica, competencias matemáticas, contexto venezolano, ciencias básicas, bioestadística, razonamiento cuantitativo

Abstract

Education in the health sciences requires a solid understanding of mathematical competencies to comprehend physiological, pharmacokinetic, epidemiological, and biostatistical processes. This article analyzes the mathematical competencies required for students entering healthcare degree programs within the current Venezuelan context. Based on a diagnosis of prevalent weaknesses—associated with systemic factors such as the crisis in the pre-university education system, teacher migration, and curricular disconnection—critical gaps are identified in logical reasoning, algebra, calculus, and basic statistics. This text proposes a framework for pedagogical intervention that integrates clinical contextualization, active learning, and the use of accessible technologies to overcome these limitations. The ultimate goal is to train professionals capable of basing their decisions on rigorous quantitative analysis.

Keywords: Medical education, mathematical competencies, Venezuelan context, basic sciences, biostatistics, quantitative reasoning

Profesor de Matemáticas y Física, Cátedra de Matemática, Física y Bioestadística. Departamento de Formación General y Complementaria, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas- Venezuela. Correspondencia: jolis1796@gmail.com
Orcid: 0009-0004-4513-9863

DOI: 10.54305/RFFUCV.2025.88.2.20
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 27/10/2025
Aprobación: 10/11/2025
Rev. Fac. Farmacia 88(2): 385-391. 2025

Introducción

La matemática es el lenguaje de la ciencia y, en el área de la salud, su dominio es un pilar no negociable para alcanzar la excelencia profesional. Desde el cálculo de las dosificaciones farmacológicas y la interpretación de las pruebas de laboratorio hasta el análisis de datos epidemiológicos y la comprensión de los modelos de crecimiento tumoral, las competencias matemáticas subyacen a la práctica clínica y a la investigación biomédica (Hoyles y col., 2001).

En Venezuela, sin embargo, existe una desconexión alarmante entre las competencias matemáticas con las que ingresan los estudiantes a la Educación Superior y las exigidas por los rigurosos planes de estudio de las carreras de la salud. Este desfase no es atribuible únicamente al esfuerzo individual del estudiante, sino que es el resultado de un conjunto de factores estructurales que han impactado profundamente el sistema educativo nacional. Este artículo tiene como objetivo a) definir las competencias matemáticas esenciales para un estudiante del área de la salud, b) diagnosticar la situación actual en el entorno venezolano, c) identificar las brechas de aprendizaje y d) proponer estrategias pedagógicas viables para trascenderlas.

Competencias matemáticas esenciales en el área de la salud

En el ámbito de las ciencias de la salud, las competencias matemáticas no buscan formar expertos en teoría matemática, sino profesionales capaces de aplicar el pensamiento cuantitativo en la toma de decisiones clínicas, el análisis de datos biomédicos y la interpretación de resultados experimentales. Para ello, las competencias clave incluyen:

Aritmética y álgebra avanzada: porcentajes, proporciones, razones, regla de tres, despeje de variables y resolución de ecuaciones lineales. Esta competencia es fundamental para el cálculo de dosis (mg/kg), la preparación de soluciones y diluciones.

Funciones y modelado: comprensión de funciones lineales, exponenciales y logarítmicas. Aplicación en farmacocinética (vida media de un fármaco, modelo de eliminación), en el crecimiento bacteriano y en las curvas dosis-respuesta (Neuhauser, 2004).

Estadística descriptiva e inferencial básica: cálculo e interpretación de medidas de tendencia central y dispersión, comprensión de correlación, sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Es la base para la Medicina Basada en Evidencias (MBE) y la lectura crítica de la literatura científica.

Análisis gráfico e interpretación de datos: capacidad de extraer información relevante de gráficos, histogramas y diagramas de caja, comunes en artículos de investigación y en resultados de laboratorio.

Lógica y resolución de problemas: habilidad para traducir un problema clínico en un modelo matemático, resolverlo e interpretar el resultado en su contexto.

Diagnóstico del entorno venezolano: factores que inciden en las competencias actuales

El perfil del estudiante de nuevo ingreso en programas de salud debe comprenderse en una realidad sociopolítica y educativa compleja, marcada por múltiples factores que inciden directamente en el desarrollo de competencias académicas, científicas y profesionales. Entre los más relevantes se encuentran:

Crisis del sistema educativo preuniversitario: la masificación sin garantías de calidad, la escasez de docentes especializados (agravada por la diáspora profesional) y la infraestructura deteriorada han generado una formación deficiente en ciencias básicas. Los contenidos de bachillerato, especialmente en matemáticas, se presentan de forma superficial y con poca ejercitación.

En Venezuela se requieren alrededor de 256 mil docentes para cubrir el déficit actual de maestros, producto del abandono y de la migración profesional (*El Diario*, 2025). Además, 69% de los colegios presentan vulnerabilidades graves en la infraestructura, entre ellas la falta de laboratorios y de electricidad (*DW*, 2022). Los resultados de la UCAB (2025) revelan que 7 de cada 10 bachilleres reprobaron una prueba de matemática, con una calificación promedio de 7,51 sobre 20, lo que evidencia una deficiente preparación en ciencias básicas. Otro factor de incidencia en la educación preuniversitaria venezolana es la aplicación del denominado horario mosaico, tal como se cita: «En Venezuela, en lugar de asistir a clases los cinco días de la semana, los estudiantes solo asisten dos o tres días (...) esta modalidad irregular de asistencia a clases ha traído consecuencias negativas para la calidad de la educación.» (*PolitikaUCAB*, 2025, p. 1). «La mayoría de las escuelas públicas se ven obligadas a reducir sus clases de cinco a sólo tres días a la semana (...) los niños venezolanos pierden hasta el 40 % de su horario escolar.» (*Confirmado*, 2025).

Desconexión curricular: existe una brecha entre el currículo de matemáticas de bachillerato (a menudo abstracto y descontextualizado) y las necesidades específicas de las ciencias de la salud. Los estudiantes no perciben la relevancia de lo que aprenden. El estudio de la UCAB (2025) subraya que la enseñanza de matemáticas en Venezuela se mantiene centrada en contenidos aritméticos descontextualizados, alejados de la realidad práctica y científica.

Factores psicosociales: el estrés asociado a la situación país, la precariedad económica y la necesidad de muchos estudiantes de trabajar mientras estudian, merman su capacidad de concentración y dedicación al estudio. Según *DW* (2022), más del 56% de los estudiantes venezolanos reportaron vulnerabilidad alimentaria y uno de cada cinco jóvenes afirma que debe trabajar para continuar sus estudios.

Digital y de recursos: aunque la penetración móvil es alta, el acceso a computadoras, a internet estable y a bibliografía actualizada es limitado, lo que dificulta el uso de software educativo y de plataformas de aprendizaje en línea. De acuerdo con *DPL News* (2022), el 56 % de los estudiantes en Venezuela carece de conectividad suficiente para acceder a la educación en línea. Córdoba y Rodríguez (2024) destacan que la inequidad

tecnológica constituye un obstáculo significativo para la equidad educativa y para el desarrollo de competencias digitales.

Identificación de brechas y puntos de mejora

En la práctica docente universitaria se observan recurrentemente las siguientes brechas:

Razonamiento lógico: Una de las barreras más frecuentes en el desarrollo del razonamiento lógico-matemático en estudiantes de ciencias de la salud es la dificultad para abstraer problemas prácticos y plantearlos en términos matemáticos. Esta limitación se manifiesta, por ejemplo, en la incapacidad para determinar qué operación realizar ante un problema de dosificación, como calcular la cantidad de medicamento a administrar según el peso del paciente o la concentración disponible. Este tipo de error no suele deberse a la falta de conocimientos aritméticos, sino a la desconexión entre el contexto clínico y el pensamiento cuantitativo. El estudiante puede conocer la fórmula de dosis (dosis = peso × dosis/kg), pero no identificar a quién debe aplicarla si el problema no está formulado explícitamente en términos matemáticos (Kelal y col., 2021).

Álgebra básica: En el contexto de la formación en ciencias de la salud, las deficiencias en álgebra básica —especialmente en el despeje de incógnitas, el manejo de fracciones y potencias— representan un obstáculo recurrente para la resolución de problemas cuantitativos. Estas dificultades no solo limitan el desempeño académico, sino que comprometen la capacidad de aplicar conocimientos matemáticos en situaciones clínicas reales, lo que, por ejemplo, impide calcular la concentración final de una solución (Colina y Romero, 2022).

Comprensión estadística: En la formación científica, especialmente en áreas como la salud, la estadística debería entenderse como una herramienta de interpretación y toma de decisiones, no como un conjunto de fórmulas a aplicar sin reflexión. Sin embargo, persiste una visión "calculadora" de la estadística (Universidad Católica Andrés Bello, 2025) en la que se aplican procedimientos como el cálculo de la desviación estándar o el valor de p sin comprender su significado conceptual, se interpreta erróneamente la significancia estadística como sinónimo de relevancia clínica o causalidad, omite el análisis crítico de supuestos estadísticos, como la normalidad de los datos o la independencia de las observaciones. Esta aproximación superficial conduce a errores frecuentes en la interpretación de los resultados.

Contextualización: el conocimiento matemático se encuentra en un compartimento estanco, sin conexión con la fisiología, la farmacología o la salud pública (Colina y Romero, 2022). En muchos programas de formación en ciencias de la salud, el conocimiento matemático se presenta de forma aislada, sin conexión explícita con disciplinas como la fisiología, la farmacología o la salud pública. Esta fragmentación genera una brecha entre el aprendizaje teórico y su aplicación práctica, lo que limita el desarrollo de competencias cuantitativas integradas.

Estrategias para trascender las brechas: un marco de acción

La superación de estas deficiencias requiere un enfoque proactivo, realista y contextualizado por parte de la universidad y el docente.

Nivelación contextualizada inicial: implementar un curso o taller de nivelación al ingreso, pero no como una repetición de bachillerato. Debe ser "Matemáticas para Ciencias de la Salud", en el que los ejercicios estén basados en escenarios reales (cálculo de índice de masa corporal, ajuste de dosis en insuficiencia renal, interpretación de un gráfico de prevalencia). Los cursos y talleres realizados por la UPC (2011) y la UNCOMA (2023) constituyen ejemplos evidentes de esta nivelación.

Integración horizontal curricular: trabajar en conjunto con los departamentos de Morfología, Fisiología y Farmacología para diseñar problemas interdisciplinarios. El departamento de Matemáticas no puede ser una isla. Esta integración está respaldada por estudios sobre el diseño curricular interdisciplinario y las experiencias de cursos de salud integrados (Mirbahai y col., 2024; Nakakoji y col., 2020).

Metodologías de aprendizaje activo

Las metodologías de aprendizaje activo promueven la participación activa del estudiante en la construcción de su conocimiento, desplazando el enfoque tradicional centrado en la transmisión pasiva de contenidos. En el **ámbito** de la salud, estas estrategias permiten desarrollar competencias clínicas, comunicativas, éticas y cuantitativas mediante experiencias significativas. Algunas de las más relevantes incluyen:

Aprendizaje basado en problemas (ABP): Los estudiantes enfrentan casos clínicos reales o simulados que requieren investigación, análisis y resolución colaborativa. Favorece el desarrollo del razonamiento clínico y la integración interdisciplinaria.

Aula invertida (Flipped Classroom): El estudiante revisa contenidos teóricos fuera del aula (videos, lecturas, guías) y utiliza el tiempo presencial para resolver problemas, discutir casos o aplicar conceptos, para explicar conceptos teóricos, y dedicar el tiempo de clase exclusivamente a la resolución de problemas y dudas. Esto es clave para lidiar con grupos numerosos y heterogéneos (Persky y Hew, 2017; Hew y Lo, 2018).

Uso de tecnologías accesibles (TIC): aprovechar la alta penetración de *smartphones* mediante aplicaciones gratuitas para gráficos (GeoGebra) y estadística (como applets básicos) y plataformas como *Google Classroom o Moodle* para distribuir material y realizar evaluaciones formativas, mitigando la falta de textos físicos. Hay evidencia abundante sobre el uso de smartphones y *apps* educativas en la formación médica, así como sobre la disponibilidad de herramientas gratuitas como *GeoGebra* (Latif y col., 2019; *GeoGebra*, s. f.; Izquierdo y col., 2024).

Evaluación formativa y feedback constante: En el contexto de la educación en ciencias de la salud, la evaluación formativa representa un cambio de paradigma respecto de los modelos

tradicionales centrados en exámenes memorísticos. Este enfoque privilegia el seguimiento continuo del proceso de razonamiento, la identificación de errores conceptuales y el fortalecimiento de las competencias cognitivas, comunicativas y éticas. Proporcionar retroalimentación detallada y personalizada es crucial para un aprendizaje significativo (Black y Wiliam, 1998).

Fortalecimiento de la tutoría académica: establecer un sistema de tutorías en el que estudiantes de semestres avanzados, o el propio profesor, brinden apoyo específico a quienes presenten mayores dificultades, para crear de esta manera una red de soporte. Esta estrategia está respaldada por revisiones sobre la eficacia del tutoring y por estudios sobre el peer *tutoring* en educación superior (White y col., 2022; Topping, 1996).

Conclusiones

La formación de un profesional de la salud en Venezuela exige, hoy más que nunca, superar el déficit en competencias matemáticas. Este desafío no es insalvable, pero requiere un cambio de paradigma: pasar de lamentar las carencias del sistema preuniversitario a asumir la responsabilidad de la nivelación desde la universidad mediante estrategias innovadoras, contextualizadas y sensibles a la realidad del estudiante. Al integrar las matemáticas de manera significativa en el currículo de la salud, mediante metodologías activas y aprovechando los recursos disponibles, no solo se cerrarían brechas académicas, sino que también se contribuiría a la formación de profesionales más críticos, autónomos y capaces de salvar vidas con base científica.

Agradecimiento

A los Profesores Henry A. Delfin. B. y María Gabriela Matos por su valioso apoyo en la gestión.

Conflicto de interés

El autor declara que no existe conflicto de interés.

Referencias Bibliográficas

Black P, Wiliam D. 1998. Inside the Black Box: Raising Standards through Classroom Assessment. Phi Delta Kappan 80(2):139-148.

Colina P, Romero Y. 2022. Una tipología general de errores matemáticos para los estudiantes de ingeniería. Encuentro Educacional. https://doi.org/10.5281/zenodo.8195698

Confirmado. 2025. Niños venezolanos pierden hasta un 40% de su horario escolar por crisis educativa. https://confirmado.com.ve/ninos-venezolanos-pierden-hasta-un-40-de-su-horario-escolar-por-crisis-educativa/

Córdoba R, Rodríguez G. 2024. Brecha digital en la enseñanza: la imperiosa necesidad de formación tecnológica docente para la educación del siglo XXI. Línea Imaginaria 22. https://doi.org/10.56219/lneaimaginaria.v1i22.4152

Deutsche Welle. 2022. La crisis del sistema educativo en Venezuela. https://www.dw.com/es/la-crisis-del-sistema-educativo-en-venezuela/a-63989657.

DPL News. 2020. Brechas digitales impiden la educación online de 56 % de los estudiantes en Venezuela. https://dplnews.com/brechas-digitales-impiden-la-educacion-online-de-56-de-los-estudiantes-en-venezuela/

El Diario. 2025. Venezuela necesita 256 mil docentes para cubrir déficit educativo en Venezuela. https://eldiario.com/2025/01/30/venezuela-necesita-256-mil-docentes-deficit/

GeoGebra (s/f). GeoGebra — Free math tools for teaching and learning. https://www.geogebra.org/

Hew KF, Lo CK. 2018. Flipped classroom improves student learning in health professions education: A meta-analysis. BMC Medical Education 18:38.

Hoyles C, Wolf A. Molyneux-Hodgson S, Kent P. 2001. Mathematical Skills in the Workplace. London: The Science, Technology and Mathematics Council. https://www.researchgate.net/publication/242612337_Mathematical_Skills_in_the_Workplace_Final_Report_to_the_Science_Technology_and_Mathematics_Council

Izquierdo-Condoy J, Arias-Intriago M, Nati-Castillo HA, Gollini-Mihalopoulos R, Cardozo-Espínola CD, Loaiza-Guevara V, Dalel-Gómez W, Villamil J, Suárez-Sangucho IA, Morales-Lapo E, Tello-De-la-Torre A, Hall C, Ortiz-Prado E. 2024.

Kelal Saltos MN, Cruz Álvarez Y, Barzaga Sablón O. 2021. Factores que inciden en el bajo nivel de razonamiento lógico-matemático de los estudiantes de décimo año. Rev Cognosis Extra 6:97-110.

Latif MZ y col. 2019. Use of Smart Phones and Social Media in Medical Education. Cureus https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6688444/

Mirbahai L, Noordali F, Nolan H. 2024. Designing an Interdisciplinary Health Course: A Qualitative Study of Undergraduate Students' Experience of Interdisciplinary Curriculum Design and Learning Experiences. Journal of Medical Education and Curricular Development 11:23821205241260488.

Nakakoji Y, Wilson R. 2020. Interdisciplinary Learning in Mathematics and Science: Transfer of Learning for 21st Century Problem Solving at University. Journal of Intelligence 8(3):32.

Neuhauser C. 2004. Calculus for Biology and Medicine. Pearson Education. https://faculty.ksu.edu.sa/sites/default/files/%5BClaudia_Neuhauser%5D_Calculus_For_Biology_and_Medicine%281%29-2%20%281%29.pdf

Persky A, McLaughlin J. 2017. The Flipped Classroom - From Theory to Practice in Health Professional Education. American Journal of Pharmaceutical Education 81(6):118.

PolitikaUCAB. 2025. El "horario mosaico": se agranda la brecha educativa en Venezuela. https://politikaucab.net/2025/05/01/el-horario-mosaico-se-agranda-la-brecha-educativa-en-venezuela/

Scheaffer RL, Watkins AE, Cobb GW. 2008. Statistics in Action: Understanding a World of Data. Key Curriculum Press. https://www.scribd.com/doc/294910285/Statistics-in-Action

Topping KJ. 1996. The effectiveness of peer tutoring in further and higher education: A review. Studies in Higher Education 21(3):275–291.

Universidad Católica Andrés Bello (UCAB). 2025. Estudio revela falta de competencias mínimas en matemática en bachilleres venezolanos. ALnavío. https://alnavio.es/estudio-revela-falta-de-competencias-minimas-en-matematica-en-bachilleres-venezolanos/

Universidad Católica Andrés Bello (UCAB). 2025. UCAB: 70 % de los estudiantes venezolanos «raspan» en matemáticas y habilidad verbal. Tal Cual. https://talcualdigital.com/ucab-70-de-los-estudiantes-venezolanos-raspan-en-matematicas-y-habilidad-verbal/

Universidad Nacional del Comahue — FACIAS. 2023. Cuadernillo — Taller de Matemática (Ingreso 2024). https://faciasweb.uncoma.edu.ar/wp-content/uploads/2023/12/Cuadernillo-Taller-de-Matematica-Ingreso-2024-FACIAS.pdf

White S, Groom-Thomas L, Loeb S. 2022. Undertaking complex but effective instructional supports for students: A systematic review of research on high-impact tutoring planning and implementation (Informe). ERIC. https://files.eric.ed.gov/fulltext/ED625876.pdf

Whittington K, Roy T. 2022. Utilizing a Flipped Classroom Approach to Facilitate Learning in the Health Sciences: A Systematic Review of Literature. Medical Research Archives 10(12).

La *Revista de la Facultad de Farmacia* de la Universidad Central de Venezuela, publica trabajos originales, dirigidos a profesionales de Farmacia, Medicina o especialidades conexas. Al ser una publicación arbitrada y semestral, garantiza el rigor académico y la calidad de los artículos publicados, lo que la convierte en una valiosa referencia para profesionales de la salud. La Revista está adscrita al Instituto de Investigaciones Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia y se publica bajo el auspicio del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) de la UCV.

La Revista de la Facultad de Farmacia es una de las publicaciones pioneras en Venezuela en el campo farmacéutico, siendo editada de manera ininterrumpida por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Venezuela desde el año 1959.

Todos los números de la Revista de la Facultad de la Facultad de Farmacia están accesibles en el portal Saber UCV, en el sistema *Open Journal System* (OJS), estando accesibles en línea inmediatamente después de su publicación, sin cargos o barreras de registro. Cada artículo se le adjudica un número de DOI (*Digital Object Identifier*) que le proporciona una identificación única y permanente para cada artículo, facilitando su localización y citación en investigaciones futuras. Además, mejora la visibilidad y accesibilidad de los trabajos publicados, lo que es clave para la difusión académica. La Revista está indizada en REVENCYT, Base de datos LILACS producida por BIREME y LATINDEX, e incluida en el Registro de Publicaciones Científicas y Tecnológicas del FONACIT y de ASEREME.

Los manuscritos enviados a la Revista de la Facultad de Farmacia —escritos en español o en inglés—, son revisados por el Comité Editorial y si reúnen la calidad científica y cumplen con las normas de presentación necesarias, son sometidos a un proceso de arbitraje externo, doble ciego, por personas con competencias similares a las de los productores del trabajo (pares) para su debida evaluación, quienes evalúan la relevancia, originalidad y claridad del documento antes de su publicación. Los árbitros pueden recomendar aceptar el manuscrito, solicitar revisiones o rechazarlo si no cumple con los estándares científicos. Una vez finalizado el proceso de arbitraje el Comité Editorial le corresponde la tarea de tomar la decisión final con base en sus recomendaciones, equilibrando aspectos científicos y editoriales. Queda entendido que el Comité Editorial puede rechazar un manuscrito, sin necesidad de acudir al proceso de arbitraje, si se incumple con lo mencionado. Además, los autores tienen derechos sobre su trabajo, incluyendo la atribución y el uso bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es), lo que les permite compartir su investigación sin fines comerciales.

Forma y preparación de los manuscritos

Para la publicación de trabajos científicos en la Revista de la Facultad de Farmacia, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en revistas biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (2012, 2013[1]). Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki, y el Código de Bioética y Bioseguridad, 2da. edición, 2002,

[1] http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html; http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/vancouver_2012.pdf

del Ministerio de Ciencia y Tecnología y el Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Presentación y consignación del manuscrito

El autor principal debe remitir la carta de presentación, la primera hoja y el *corpus* del manuscrito en documentos separados, pero en un mismo archivo.

En carta dirigida al Editor de la Revista de la Facultad de Farmacia, los autores proponen la evaluación de los méritos del documento para ser publicado en la Revista de la Facultad de Farmacia. El autor(es) debe(n) declarar que la obra presentada no ha sido publicada, y que no está bajo consideración en otra publicación, periódica o no. Esta carta debe mencionar el título del estudio. Todo artículo de investigación en humanos o animales de experimentación debe ser consignado con la carta de aprobación del comité de ética de la institución donde fue llevado a cabo.

Los manuscritos deben ser enviados a los correos de contacto indicados en http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff/about/contact o directamente al correo del editor: astern88@gmail.com. Deben estar en formato Word, en hoja tamaño carta a doble espacio, con letra Arial 12. Asegúrese de que no haya dobles espacios en blanco a lo largo del texto.

Todas las páginas deben ser numeradas correlativamente, empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo superior derecho de cada página. Su longitud no debe exceder de veinte páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras, tablas y leyendas. Cada uno de los componentes del original deberá comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:

a. Página del título, nombre completo de(l) (los)autor(es), su filiación institucional y su email. Todo autor debe declarar su número ORCID[2].
b. Resumen y palabras clave.
c. Texto (Introducción, materiales y métodos, resultados, discusión, conclusiones y recomendaciones).
d. Agradecimientos. Se describirán los agradecimientos a personas e instituciones, así como los financiamientos.
e. Conflicto de interés. Debe declararse la existencia o no de conflicto de interés por el autor o los autores del estudio.
f. Referencias bibliográficas.
g. Tablas: cada una de las tablas en páginas aparte, completas, con título en la parte superior y llamadas al pie de la tabla.
h. Figuras: cada una en página aparte con su título en la parte inferior.
i. Leyenda de las figuras.

1. La **página del título** deberá contener: Título del artículo en español e inglés, conciso e informativo, no mayor de veinte palabras. Primer nombre e inicial del segundo nombre y apellido(s) de los autores (con una llamada para identificar al pie de página al autor responsable de la correspondencia, indicando su dirección electrónica). Afiliación

[2] https://orcid.org/

institucional y número de ORCID de cada uno de los autores.

2. La segunda página debe contener un resumen en español e inglés, con un máximo de 250 palabras. El texto debe dar una visión general del trabajo, señalar meramente el propósito, los métodos y los hallazgos. No se deben citar referencias. El resumen debe hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones. Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identificar como tales 3 a 10 palabras clave que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen; utilice los términos del encabezamiento temático [Medical SubjectHeading (Mesh)] del Index Medicus.

3. En cuanto al **texto**, debe dividirse en: Introducción, materiales y métodos, resultados, discusión, conclusiones y recomendaciones. La introducción debe contener lo esencial para situar el problema y la justificación del trabajo utilizando las referencias más relevantes. Los materiales y métodos deben contener la descripción breve y clara que permita la comprensión y la reproducibilidad del trabajo. En caso de técnicas y métodos clásicos ya publicados, se debe indicar sólo la referencia. Los resultados deben ser presentados en forma clara y precisa, con un mínimo de discusión o interpretación personal. Todas las figuras y tablas deben ser citadas en el texto. La discusión debe ser restringida a la interpretación de los resultados y eventualmente a comparar con los resultados de otros autores. Las conclusiones pueden ser incluidas dentro de la discusión; sin embargo, se puede hacer una sección aparte, indicando de forma clara y concisa los nuevos hallazgos. Se pueden incluir recomendaciones de aplicación práctica. Los agradecimientos deben hacerse a las personas o instituciones que han hecho contribuciones al estudio.

4. **Referencias bibliográficas: Serán citadas de acuerdo con el si**stema de citación correspondiente al estilo APA (American Psychological Association).

Las referencias mencionadas en el texto deben citarse de la siguiente manera:

Un autor: «...fueron publicadas por González (1968)» o bien, «Se han publicado las características de... (González, 1968)».

Dos autores: ...Álvarez y Martínez (1986),... (Álvarez y Martínez, 1987)

Tres o más autores: ...Martínez y col. (1986), ...(Martínez y col., 1986)

Use las letras para distinguir entre varios trabajos del mismo autor o autores y año: ...(González y Pérez, 1990a,b).

Utilice punto y coma para separar a los autores de diversos trabajos y colóquelos en orden cronológico: (Mijares, 1975; Brenes y Rodríguez, 1961; Zimermann y col., 2003).

La lista de referencias bibliográficas llevará por título «**Referencias bibliográficas**» y será ordena alfabéticamente por el apellido del primer autor, manteniendo las estructuras mostradas en los siguientes ejemplos, dependiendo del tipo de

bibliografía. Deberán citarse todos los autores de cada referencia.

Artículo en revista:

Ávila JL. 1983. New national approaches to Chagas disease chemotherapy. Interciencia 8: 405-417.

Ávila JL, Ávila A, Muñoz E. 1981. Effect of allopurinol on different strains of Trypanosomacrusi. Am J TropMed Hyg 39(3): 769-774.

Libros:

Hermanson G. Bioconjugate Techniques. 2da ed. Elsevier: San Diego, Ca, USA, 2008.

Capítulos en libros:

Peters W, Robinson B. Parasitic infection models. In: Handbook of antimalarial models of infection. Eds: Zak O, Sande M. Academic Press: London, 1999. pp. 757-773.

Berry EP. Croton. In: Flora of the Venezuelan Guayana. Vol. 5: Eriocaulaceae-Lentibulariaceae. Eds: Berry P, Yatskievich K, Holst B. Missouri Botanical Garden Press: USA, 1999. pp. 111-133.

Tesis o trabajos de ascenso:

Rodríguez Caballero RL. Contribución al estudio de targuá (Croton gossypiifolius Vahl). Tesis de Licenciatura. Universidad de Costa Rica, Facultad de Ciencias, San José, Costa Rica,1946.

Resúmenes en congresos:

Muelli M. Cosméticos ecológicos y naturales ¿garantía para los consumidores?. XVIII Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos. COLAMIQC, Guatemala, 2007.

5. **Tablas**: todas deben estar citadas en el texto, en mayúscula y sin abreviar (Ejemplo: Tabla I) deben presentarse en páginas separadas, a espacio sencillo, y numeradas correlativamente en números romanos con el título en la parte superior. No se debe duplicar material del texto o de las figuras. En caso necesario coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas o utilizadas; identifique claramente las variables tales como desviación estándar y error estándar de la media; cite cada tabla en orden correlativo dentro del texto; cite la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.

6. **Figuras**: todas deben estar citadas en el texto, en mayúscula y sin abreviar (Ejemplo: Figura 1, Figuras 2 y 3). Estas deben ser de buena calidad, incrustadas en el texto con su leyenda, o bien en archivos aparte en formato .jpg a una resolución de 300 ppp, en cuyo caso deberán estar identificadas con el número de la figura y el apellido del autor principal (Ejemplo: Figura 1-Matos.jpg). En este último caso las leyendas de las figuras deberán presentarse en página aparte a espacio sencillo colocando el número que corresponde a cada figura. Las fotografías de especímenes anatómicos, de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente los detalles importantes. En caso de fotografías de personas evite que el sujeto sea

identificable, o acompañe de la autorización escrita de la misma. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las figuras, identifíquelas y explique cada una en la leyenda. Si se trata de fotomicrografía, indique la escala e identifique el método de coloración.

7. **Fórmulas y ecuaciones**: deben presentarse claramente para su reproducción.

Lista de comprobación de preparación de envíos:

Como parte del proceso de envío, se les requiere a los autores que indiquen que su envío cumpla con todos los siguientes elementos, y que acepten que envíos que no cumplan con estas indicaciones pueden ser devueltos al autor.

1. La petición no ha sido publicada previamente, ni se ha presentado a otra revista (o se ha proporcionado una explicación en Comentarios al editor).
2. El fichero enviado está en formato Microsoft Word.
3. Se han añadido direcciones web para las referencias donde ha sido posible.
4. El texto tiene interlineado doble; el tamaño de fuente es 12 puntos; se usa cursiva en vez de subrayado (exceptuando las direcciones URL).
5. El texto cumple con los requisitos bibliográficos y de estilo indicados en las Normas para autores.

Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo-e introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.