



ORANGE JOURNAL

**ISSN: 2710-995X**

Periodicidad: semestral

**Volumen 6 Número 12**  
**Julio - Diciembre 2024**

Periodicidad: Semestral



**PRIMMATE**

# ORANGE JOURNAL

ISSN: 2710-995X

## Equipo editorial

### Editor en jefe

PhD. Idelsy Chil Núñez  
Universidad de Oriente, Cuba

PhD. Julio César Escalona Arranz

Universidad de Oriente, Cuba

PhD. Ivette Reyes Hernández

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México

PhD. Carlos Manuel Dutok Sánchez

Universidade Federal de Amapá, Brasil

PhD. Eduardo Saguier

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

PhD. Reyber Parra

Universidad del Zulia, Venezuela

PhD. Ania Ochoa Pacheco

Universidad de Oriente, Cuba

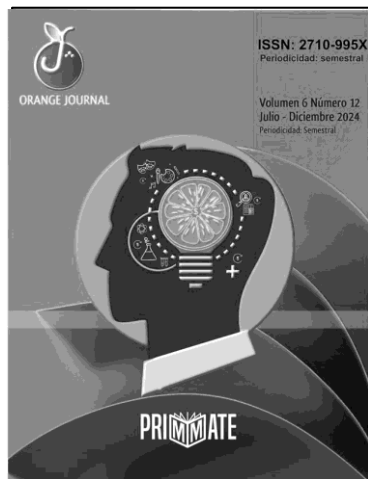


IMAGEN DE PORTADA

Diseño: Julie

Editado por:

**PRIMATE**

Bogotá - Colombia-Suramerica



## ORANGE JOURNAL

REVISTA CIENTIFICA VIRTUAL

<https://www.orangejournal.info>

VOLUMEN 6, NUMERO 12

### CONTENIDO

- 4-12 Folklore medicinal de la especie *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn (chancapiedra)**  
*Danay Verdecia Verdecia, Imilci Urdaneta Laffita, Lourdes Padro Rodriguez*
- 13-26 Consumo de antimicrobianos en la Farmacia Comunitaria U-621 del municipio Guantánamo**  
*Oneyda Clapé Laffita, Yakira Romero Turkaz, Yalina Rojas Turro, Marbelis Borges Laffita*
- 27-45 Calidad y estabilidad de tinturas de la hoja seca de *Citrus x aurantium L***  
*María de los Angeles Vega Fonseca, Ania Ochoa-Pacheco, Georgina Igarza-Vázquez, Yumisleydis López Martínez*
- 46-56 Evaluación preliminar del desempeño del proceso de formulación en el "Laboratorio Farmacéutico Oriente"**  
*Leydis Milenes Santos-Montoya, Enrry Guerra-Vera, Dania Del Toro-Alvarez, Arlobia Bosch-Rubio*



## ORANGE JOURNAL

### Periodicidad

Semestral

Creación: Enero de 2019

### Equipo editorial

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

### Comité científico

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

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

### Orange Journal está indexada en:



### Powered by:



DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2024.12.01>

Cómo citar:

Verdecia Verdecia, D., Urdaneta Laffita, I., & Padro Rodriguez, L. (2024). Folklore medicinal de la especie *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn (chancapiedra). *Orange Journal*, 6(12), 4-12. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2024.12.01>

## Folklore medicinal de la especie *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn (chancapiedra)

### Medicinal folklore of the species *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn. (chancapiedra)

Recibido: 22 de julio de 2024

Aceptado: 6 de octubre de 2024

Escrito por:

**Danay Verdecia Verdecia<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0003-3621-4708>**Imilci Urdaneta Laffita<sup>2</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-5047-5771>**Lourdes Padro Rodriguez<sup>3</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-1256-8547>

#### Resumen

**Introducción:** La medicina tradicional abarca el conjunto de conocimientos, prácticas y habilidades sanitarias basadas en experiencias, teorías y creencias culturales, destinadas a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades. *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn, conocida popularmente como chancapiedra, es una planta con reputación medicinal en el archipiélago; sin embargo, la evidencia científica que respalde estas afirmaciones es limitada. **Objetivo:** Este estudio buscó caracterizar el uso medicinal de *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn en el Consejo Popular “Victoria de Girón”, municipio Palma Soriano, provincia Santiago de Cuba. **Método:** Se realizó un estudio etnofarmacológico de la especie en la comunidad del municipio Palma Soriano, utilizando entrevistas como herramienta de recolección de datos. **Resultados:** Se entrevistaron 30 personas, con predominio del sexo femenino (67%) y del grupo etario de 55-64 años. El 100% de los participantes conocía la especie y su uso medicinal. Se identificaron tres usos, siendo la litiasis renal o vesicular el más frecuente. La parte aérea de la planta fue la más utilizada. El 80.55% de los entrevistados empleaba el método de decocción para preparar el remedio, utilizando la planta en estado fresco. La vía oral fue la forma de administración más reportada. **Conclusiones:** Se caracterizó el uso medicinal de la especie *Phyllanthus amarus* en el Consejo Popular “Victoria de Girón”, con el objetivo de fundamentar su potencial medicinal.

**Palabras claves:** Etnofarmacología, folklore medicinal, medicina herbaria, chancapiedra.

#### Abstract

<sup>1</sup> Fourth-year student, Bachelor of Pharmaceutical Sciences, Member of the Scientific-Student Group Pharmacy and Community, Department of Pharmacy, University of Oriente, Faculty of Natural and Exact Sciences, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [danay.verdecia@estudiantes.uo.edu.cu](mailto:danay.verdecia@estudiantes.uo.edu.cu)

<sup>2</sup> Master's in Industrial Biotechnology, Assistant Professor, Department of Pharmacy, University of Oriente, Faculty of Natural and Exact Sciences, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [iurdaneta@uo.edu.cu](mailto:iurdaneta@uo.edu.cu)

<sup>3</sup> Master's in Bioenergetic and Natural Medicine, Assistant Professor, Department of Pharmacy, University of Oriente, Faculty of Natural and Exact Sciences, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [lpadro@uo.edu.cu](mailto:lpadro@uo.edu.cu)





**Introduction:** Traditional medicine is the total sum of health skills, practices, and knowledge based on theories, native experiences, and beliefs of different cultures, with the purpose of preventing, diagnosing, and treating diseases. *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn, commonly known as "chancapiedra," is a very popular plant in our archipelago due to its diverse medicinal properties; however, there are no studies that support these claims. **Objective:** To characterize the medicinal use of the species *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn in the "Victoria de Girón" Popular Council, Palma Soriano municipality, Santiago de Cuba province. **Method:** An ethnopharmacological study of the species was carried out using the ethnopharmacological method in a community of the Palma Soriano municipality, Santiago de Cuba province, using an interview as material. **Results:** 30 people were interviewed, observing a predominance of the female sex (67%) and the age group between 55-64 years. 100% of the interviewees have knowledge of the species, and all know it for medicinal purposes. A total of three uses were reported, the most reported being renal or vesicular lithiasis. The aerial parts of the plant turned out to be the most used. 80.55% of the interviewees use the decoction method for the preparation of the medicinal preparation, using the plant in its fresh state. The most reported form of administration corresponded to the oral route.

**Keywords:** Ethnopharmacology, medicinal folklore, herbal medicine, chancapiedra.

## Introducción

La medicina tradicional, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la suma total de los conocimientos, habilidades y prácticas basadas en las teorías, experiencias autóctonas y creencias de las diferentes culturas, sean o no explicables; se ha utilizado desde la antigüedad en el mantenimiento de la salud (OMS, 2013). Se considera una práctica alternativa o popular transmitida de generación en generación para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades (Rosero & González, 2012; Sabini et al., 2019).

Las plantas medicinales poseen una amplia variedad de compuestos activos y constituyen fuentes indispensables en las preparaciones curativas dentro de la medicina tradicional de los seres humanos (Fernández Urdaneta et al., 2022). Entre los géneros del reino vegetal que se utilizan con múltiples fines — incluidos los usos medicinales, industriales, nutricionales e incluso ornamentales— se encuentra el género *Phyllanthus* de la familia Phyllanthaceae, compuesto por 1301 especies ampliamente distribuidas en las regiones tropicales y subtropicales de Asia, África, América y Australia (Lee et al., 2016; Husnunnisa et al., 2022; Verdecia-Verdecia et al., 2023).

La especie *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn (*P. amarus*), comúnmente conocida como "chancapiedra", "huevito escondido", "yerba de la niña" o "flor escondida", es una de las especies más representativas de este género. Es una planta notable debido a sus propiedades medicinales, con informes de su uso en el tratamiento de diversas enfermedades, debido a sus capacidades antiinflamatorias, antisépticas, diuréticas, antidiabéticas, sedantes, tónicas, hepatoprotectoras y antirreumáticas. También se emplea como litolítico, es decir, para eliminar pequeños cálculos renales y vesiculares (Kaur et al., 2017; Ribeiro et al., 2019; Bose Mazumdar Ghosh et al., 2022; Husnunnisa et al., 2022).

Aunque *P. amarus* tiene una historia que respalda su uso en la medicina tradicional o folclórica a nivel internacional (Maciel et al., 2019; Husnunnisa et al., 2022; Nagansurkar et al., 2024), los informes de estudios sobre el uso de la planta en las comunidades dentro de Cuba aún son escasos, a pesar de que sus habitantes la conocen y la utilizan para tratar diversas dolencias. Basándonos en estos planteamientos, se realiza este trabajo, que tiene como objetivo: Caracterizar el uso medicinal de la especie *P. amarus* en el Consejo Popular "Victoria de Girón" del municipio Palma Soriano, provincia Santiago de Cuba.

## Marco Teórico

**Folklore medicinal:** El término "folklore", compuesto de "folk" (pueblo popular) y "lore" (saber, conocimiento), fue propuesto para designar el saber tradicional de los pueblos. En cambio, la medicina popular, que recibe también los nombres de "folkmedicina", "etnomedicina" y "medicina tradicional", hace referencia al conjunto de prácticas y creencias relacionadas con la constitución física y psíquica de la





## ORANGE JOURNAL

persona a lo largo de su vida, las enfermedades y situaciones anómalas que pueden ocasionarle daño o muerte, así como los remedios que les permitan restablecer y mantener la salud (Ganeshmoorthy et al., 2022).

**Medicamentos herbarios:** Incluyen las hierbas, preparaciones y productos herbarios que contienen sustancias activas presentes en los diferentes órganos de la planta, como las hojas, flores, tallos, raíces o la combinación de estos, utilizados con fines terapéuticos (OMS, 2024).

### Metodología

#### Características generales de la investigación

Se realizó un estudio etnofarmacológico en una comunidad del Consejo Popular “Victoria de Girón” del municipio Palma Soriano, provincia Santiago de Cuba, con el objetivo de caracterizar el uso medicinal de la especie *P. amarus*. La investigación se desarrolló entre los meses de julio y agosto del año 2023.

#### Universo y muestra de estudio

El universo de estudio estuvo conformado por los pobladores del Consejo Popular “Victoria de Girón”. La muestra se seleccionó a través de un muestreo aleatorio no probabilístico, constituida por personas de ambos sexos y con edades superiores a los 35 años, que incluyeron trabajadores, jubilados, amas de casa y conocedores de plantas de la comunidad en estudio.

#### Recogida de la información

Para la recogida de la información, se usó una entrevista apoyada en una encuesta etnofarmacológica semiestructurada que establece el Programa de Investigación Aplicada a la Medicina Popular del Caribe (TRAMIL, 2018), con algunas modificaciones que responden al estudio. Se tuvo en cuenta la disposición de los informantes para cooperar con la investigación.

#### Procesamiento de la información

Se realizó la distribución del número total de entrevistados teniendo en cuenta el sexo y la edad, nivel de escolaridad, ocupación, conocimiento de la especie en estudio, usos de la misma, partes de la planta empleada, forma de utilización, método de preparación y vía de administración. El procesamiento de la información se efectuó mediante el análisis porcentual, y los resultados del estudio fueron mostrados en tablas y gráficos.

### Resultados y Discusión

#### Características Sociodemográficas

Se entrevistaron 30 pobladores pertenecientes al área objeto de estudio. El total de informantes fue caracterizado atendiendo al sexo y la edad, observándose un predominio del sexo femenino con un 67%, mientras que el sexo masculino representó un 33%. Los participantes se agruparon en cinco grupos de edades (35-44; 45-54; 55-64; 65-74 y mayores de 75 años), prevaleciendo el grupo comprendido entre los 55-64 años con un 27% (ocho personas), seguido por los grupos de 65-74 años con el 23% (siete personas) y los del rango de 45-54 años con un 20% (seis pobladores). Resaltan el nivel escolar de secundaria básica (40%) y los jubilados (40%) en la muestra de estudio.

Estos resultados coinciden con reportes de otros estudios etnomedicinales donde se refiere que las mujeres poseen una estrecha relación con el uso tradicional de las plantas medicinales (Iberti-Manzanares, 2016; Heredia-Díaz et al., 2018; Fernández Urdaneta et al., 2022). El predominio de los jubilados en la investigación está en analogía con lo publicado por Ivonet Munder y Fariñas Vargas (2021), donde se informa que la provincia Santiago de Cuba cuenta con un alto predominio de personas con edades



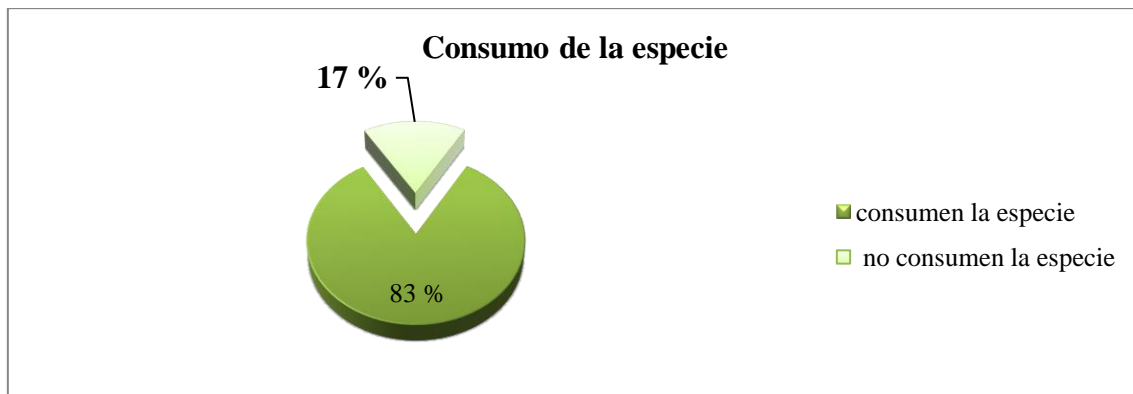
avanzadas y jubiladas. Es conocido que este grupo poblacional, con el transcurso de los años, ha adquirido un vasto conocimiento sobre los usos populares de especies vegetales, heredado de sus padres o a través de la experiencia personal, los cuales son transmitidos a los hijos u otras personas, conservando así este saber sobre los beneficios de las plantas medicinales en la salud humana.

Es importante destacar que en Cuba, la educación es un derecho del pueblo y es gratuita en todos los niveles de enseñanza, siendo de carácter obligatorio cursar la primaria y la secundaria básica, lo que justifica el predominio de este último nivel en la investigación. Existen otros niveles educativos elegidos por los jóvenes, donde nuestro estado mantiene un amplio sistema de becas para los estudiantes que las necesitan y proporciona, además, múltiples prioridades de estudio a los trabajadores a fin de alcanzar la universalización de la enseñanza (Jiménez Guethón & Verdecia Carballo, 2020).

### Conocimiento y uso de la especie vegetal

Al analizar el conocimiento y uso de la planta en el área de estudio, se evidenció que el 100% de los informantes (30 personas) resultaron conocedores de la especie *P. amarus* utilizada con fines medicinales.

Con respecto al uso o no de esta especie, el 83% (25 pobladores) la han empleado con fines medicinales, mientras que el 17% (5 personas) conocen sus usos medicinales, pero nunca la han consumido. En la Figura 1 se observa la distribución del total de entrevistados que consumen o no la especie vegetal. Estos resultados demuestran que la población, en busca de alternativas y opciones terapéuticas menos costosas, hace uso de las plantas medicinales para aprovechar el potencial farmacológico que se le atribuye a las mismas (Hechavarría et al., 2021).



**Figura 1.** Distribución de los entrevistados que consumen la especie con fines medicinales.

Fuente: elaborado por autores, según reportes del trabajo de campo

Es válido destacar, que esta especie es considerada como una de las plantas medicinales potenciales para el mantenimiento de la salud humana debido a su alto contenido de sustancias activas naturales que ayudan al alivio de los síntomas y tratar una variedad de dolencias, lo cual es corroborado en la literatura científica (Heredia-Díaz et al., 2018; Husnunnisa et al., 2022; Nagansurkar et al., 2024). En la tabla 1 se muestran los usos medicinales de *P. amarus* reportados por los informantes en la muestra de estudio, destacándose el de tratar la litiasis renal y vesicular con un total de 30 citaciones, que representa el 100 % de los entrevistados; seguido por el de tratar la diabetes mellitus con 27 informantes (90 %) y con el menor reporte (18), el uso para el tratamiento de la hipertensión arterial con un 60 % del total de los entrevistados.

**Tabla 1.**

Usos reportados para la especie vegetal

Usos medicinales reportados	Cantidad de pobladores que lo reportan
Litiasis renal y vesicular	30
Diabetes mellitus	27
Hipertensión arterial	18



*Fuente: elaborado por autores, según reportes del trabajo de campo*

Varios autores comparten el criterio, sustentado en evidencias científicas, que la especie *P. amarus* es el remedio más popular para eliminar cálculos y/o cristales; ya sean de oxalato de calcio o de ácido úrico, que pueden aparecer en la vejiga, riñón y vesícula, demostrando su efectividad no solo en el tratamiento de dicha afección sino también como preventivo de los mismos (Roig, 2012, Nagansurkar et al., 2024). Otros reportes de estudios han sugerido el uso de la especie para ayudar a regular los niveles de glucosa en sangre, lo que podría ser beneficioso para personas con diabetes o prediabetes (Roig, 2012; Husnunnisa et al., 2022, Pinheiro et al., 2024). Se piensa que esta planta medicinal puede mejorar la sensibilidad a la insulina y promover la absorción de glucosa por parte de las células, lo que ayuda a mantener los niveles de azúcar en la sangre en un rango saludable, según reportes de los autores Dranguet Aguilar et al., (2021).

La especie *P. amarus* también ha sido empleada en la medicina popular para el tratamiento de las enfermedades hepáticas, urticaria, eczemas y contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Es destacable su propiedad diurética lo que justifica su uso en la hipertensión arterial. Posee actividad antiinflamatoria, antiséptica, antidiabética, sedante, tónica, antirreumática e hipotensor; dichos efectos farmacológicos pueden estar justificado a la gran variedad de metabolitos secundarios que se reportan en la composición química de la especie, como los alcaloides, quinonas, saponinas, flavonoides, taninos, esteroides y/o triterpenoides, mucílagos y azúcares reductores; los que pudieran considerarse como los máximos responsables de la variedad de actividad biológica reportada para la especie. (Roig, 2012; Lee et al., 2016; Dahanayake, 2020, Okom et al., 2023; Pinheiro et al., 2024).

### Partes de la planta que se emplea

Las partes aéreas resultó ser la parte de la planta más reportada en la muestra de estudio; otros en menor medida, hacen uso solamente de la hoja. Lo que se corrobora con la literatura científica, donde se reporta que todas las partes de la especie *P. amarus* tienen propiedades farmacológicas, atribuibles a la variada composición química que presentan. No obstante, se recomienda el uso de las hojas, por ser el órgano vegetal que más abunda, más asequible, de fácil recolección y rápida regeneración, contribuyendo a la preservación de la especie vegetal, además de permitir su adecuado manejo y preservación. (Miranda & Cuéllar, 2001)

### Estado y forma de preparación

El estado más común de utilizar la chancapiedra, correspondió al fresco, coincidiendo con lo reportado en la literatura científica. (GuarÃ§oni et al., 2020). Por lo general, la población la obtiene a través de yerberos o la tienen sembradas en patios o jardines ya que es una planta silvestre, que se da con facilidad en tiempos lluviosos, y no requiere de muchos cuidados para prosperar. No obstante, resulta válido recordar que, durante el proceso de desecación del material vegetal, se pueden producir cambios notables, no siempre conocidos, los cuales con frecuencia pueden conllevar a la pérdida o disminución de los principios activos presentes en la planta. (Sharapin, 2000).

Las formas de preparación informadas por los consultados fueron la infusión y la decocción (de la planta completa), según se muestra en la tabla 2; donde se evidencia que la decocción resultó ser el método de mayor uso, referido por el 80,55 %. No obstante, debemos destacar que ambos métodos constituyen la primera vía de obtención que tienen los pobladores para obtener el principio activo a partir de una droga vegetal. (Miranda & Cuéllar, 2001).

**Tabla 2.**

*Distribución de las preparaciones medicinales*

Preparados Medicinales	Porcentaje (%)
Infusión	19,44
Decocción	80,55

*Fuente: elaborado por autores, según reportes del trabajo de campo*







## ORANGE JOURNAL

La decocción es un método fácil, consiste en hervir el agua junto a la planta por aproximadamente 15 minutos, retirar del fuego refrescar, colarla e ingerirla. Esta técnica constituye uno de los métodos de extracción de los principios activos de una planta (Miranda & Cuéllar, 2001, Fernández Urdaneta et al., 2022).

### Vías de administración

En cuanto a la vía de administración, se observó que la única reportada por la población fue la oral. La que constituye la vía de administración por excelencia para fitomedicamentos. Aunque cabe resaltar que también pueden ser administrados por vía tópica (a través de la mucosa oral), vía local a través de la piel o por vía inhalatoria. (Flórez et al., 2014).

### Cantidad y horario en el cual se consume el preparado

El 75 % de la muestra, informó administrarse una taza de cocimiento del preparado medicinal, dos veces al día, preferentemente en el horario de la mañana y la noche. El 25 % lo hizo a través de medio vaso, tres veces al día. En todos los casos refirieron el marcado sabor amargo que posee dicho preparado.

### Períodos en los cuales utiliza la especie

De los entrevistados, se reveló que el 76 % utilizan la especie durante los períodos de crisis de la enfermedad; el 24% refirió hacerlo por tiempo indefinido. Lo que resulta indicativo de que los informantes recomiendan y reconocen las propiedades beneficiosas de la especie; en la mayoría de los casos por decisión propia y sin consultárselo al facultativo. Tal vez tomando como referencia que estos son menos dañinos y tóxicos, en comparación con los medicamentos convencionales, y que las plantas medicinales exhiben gran popularidad y efectividad desde nuestros ancestros. (Heredia-Díaz et al., 2018, OMS, 2024).

### Obtención de información sobre la especie

A continuación (tabla 3) se muestra la distribución de cómo los informantes obtuvieron la noción sobre los usos y las propiedades beneficiosas de la planta. Nótese que son los familiares los que prevalecieron en relación a las restantes fuentes de indagación, representado por el 60 %.

**Tabla 3.**

*Distribución de la fuente de información*

Fuente de obtención	Porcentaje (%)
Familiares	60,0
Amigos	20,0
Yerberos	12,0
Revistas	8,0

*Fuente: elaborado por autores, según reportes del trabajo de campo*

En menor proporción, los amigos y yerberos ocuparon el segundo (20 %) y tercer (12 %) lugar, respectivamente. Lo que permite corroborar que el conocimiento sobre el uso de plantas medicinales está relacionado estrechamente no solo al tránsito a través de las generaciones familiares, sino también a la cultura que posee la población, fundamentada en la experiencia empírica sobre el uso de plantas medicinales como medio de prevención, promoción de salud y tratamiento. (Hernández-González et al., 2021).

A continuación, en la figura 2, se muestra un material divulgativo, donde se plasma las propiedades medicinales de la especie objeto de estudio, con la finalidad de brindar una información segura a la población, para que profundicen sus conocimientos sobre los potenciales beneficios de la misma. Tomado de reportes de estudios científicos que avalan una u otra actividad terapéutica de la especie. (Husnunnisa et al., 2022, Pinheiro et al., 2024, y Nagansurkar et al., 2024).



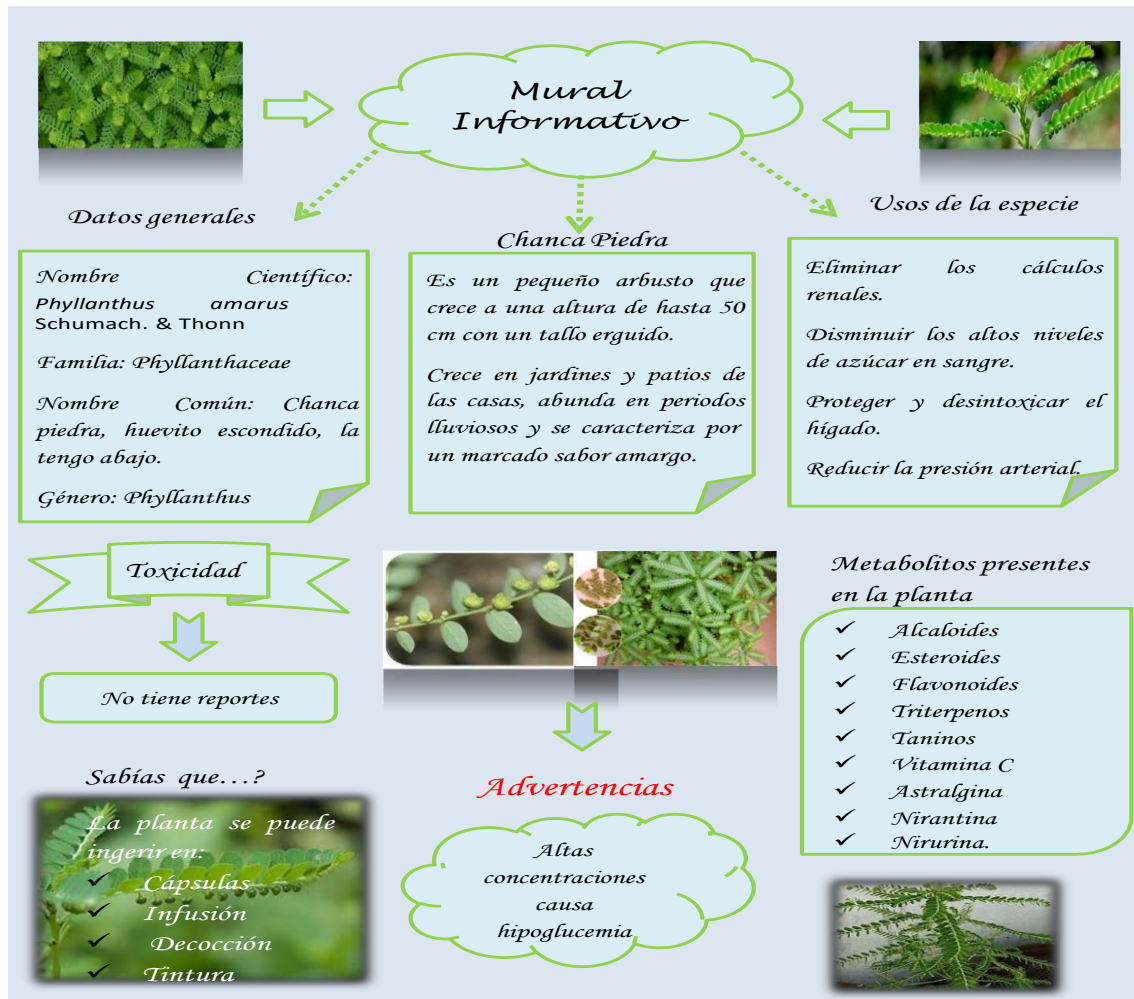


Figura 2. Material divulgativo sobre las propiedades medicinales de la especie *P. amarus*.

Fuente: elaborado por autores.

## Conclusiones

Se logró caracterizar el uso medicinal de la especie *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn en el Consejo Popular “Victoria de Girón”, del municipio Palma Soriano. El 100 % de los entrevistados manifestaron conocimiento del uso medicinal de la especie, reportándose tres usos, siendo el del tratamiento de la litiasis el más citado. La parte de la planta más empleada fue la aérea, en forma de decocción, administrada por la vía oral.

## Referencias Bibliográficas

- Bose Mazumdar Ghosh, A., Banerjee, A., & Chattopadhyay, S. (2022). An insight into the potent medicinal plant *Phyllanthus amarus* Schum. and Thonn. *The Nucleus*, 65(3), 437-472. <https://doi.org/10.1007/s13237-022-00409-z>
- Dahanayake, A. (2020). A mini-review on therapeutic potentials of *Phyllanthus amarus* Scumach & Thonn. *Trends phytochemical Research.*, 4(3), 101-108. <http://tpr.iau-shahrood.ac.ir>
- Dranguet Aguilar, D., Rodríguez Martínez, M., & García Rodríguez, Y. I. (2021). Plantas medicinales con propiedades antidiabéticas. *Fármaco Salud Artemisa 2021*. Conferencia llevada a cabo en la I Jornada Científica de Farmacología y Salud, Artemizam Cuba. 1-16. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1284586>



- Fernández Urdaneta, Y., López González, T., & Ochoa Pacheco, A. (2022). Folklore medicinal del culantro (*Eryngium foetidum* L.). *Orange Journal*, 4(7), 45-55. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.04>
- Flórez, J., Armijo, J., & Mediavilla, A. (2014). *Farmacología Humana*. Madrid, España: Editorial Masson.
- Ganeshmoorthy, T., Rama, M., & Karthiyayini, R. (2022). Polgalo Medicine's dream of a place in Pathinettamkottal Village, Sivaganga District, Tamil Nadu, India. *IJPSR*, 13(12), 5183-5189. [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13\(12\).5183-89](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13(12).5183-89)
- Guarãñoni, E. A. E., Costa, D. M. T., & Araujo, V. (2020). Estudio etnobotánico de plantas medicinales utilizadas en Quilombo Piratininga, municipio de Bacabal, Maranhão, Brasil. *Revista Cubana De Plantas Medicinales*, 25(3). Recuperado a partir de <https://revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/view/858>
- Hechavarría, T.M., García, C.M.E., & Tosar, P.M.A. (2021). Historical references of natural and traditional medicine for training the internal medicine resident. *Medisan*, 25(2), 489.
- Heredia-Díaz, Y., García-Díaz, J., López-González, T., Chil-Nuñez, I., Arias-Ramos, D., Escalona-Arranz, J. C., González-Fernández, R., Costa-Acosta, J., Suarez-Cruz, D., Sánchez-Torres, M., & Martínez-Figueroa, Y. (2018). Estudio etnobotánico de las plantas medicinales usadas por los habitantes de Holguín, Región Oriental, Cuba. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 17(2), 160-96. Recuperado a partir de <https://www.blacpma.ms-editions.cl/index.php/blacpma/article/view/41>
- Hernández-González, EA., Landrove-Escalona, EA., & Díaz-Calzada, M. (2021). Las plantas medicinales, medicina natural y tradicional cubana. *Jornada virtual de medicina familiar en Ciego de Ávila*. <https://mefavila.sld.cu/index.php/mefavila/2021/paper/download/171/228>
- Husnunnisa, H., Hartati, R., Mauludin, R., & Insanu, M. (2022). A review of the *Phyllanthus* genus plant: Their phytochemistry, traditional uses, and potential inhibition of xantine oxidase. *Pharmacia*, 69(3), 681-687. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e87013>
- Iberty-Manzanares, P. (2016). Los aportes de las mujeres rurales al conocimiento de plantas medicinales en México: Análisis de género. *Agricultura, sociedad y desarrollo*, 3(2), 139-153. Recuperado de <https://acortar.link/di5ufh>
- Ivonet Munder, M. D. L. M., & Fariñas Vargas, M. (2021). Envejecimiento demográfico en el municipio Santiago de Cuba. *Revista Novedades en Población*, 17(34), 279-306. Recuperado de <https://acortar.link/RLwjRK>
- Jiménez Guethón, R., & Verdecia Carballo, E. (2020). La educación cubana desde un prisma renovador. *Revista Estudios del Desarrollo Social: Cuba y América Latina*, 8(1), 7. Recuperado de <https://acortar.link/xsAxNI>
- Kaur, N., Kaur, B., & Sirhindi, G. (2017). Phytochemistry and Pharmacology of *Phyllanthus niruri* L.: A Review. *Phytotherapy Research*, 31(7), 980-1004. <https://doi.org/10.1002/ptr.5825>
- Lee, N. Y., Khoo, W. K., Adnan, M. A., Mahalingam, T. P., Fernandez, A. R., & Jeevaratnam, K. (2016). The pharmacological potential of *Phyllanthus niruri* L. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 68(8), 953-969. <https://doi.org/10.1111/jphp.12565>
- Macié, M. A. M., dos Anjos, G. C., Maurício, S., Revoredo, D. D. M. M. P., & Maia, H. M. (2019). Botanic, Phytochemistry and Pharmacological Aspects of *Phyllanthus Amarus* Schum. & Thonn. as Powerful Tools to Improve its Biotechnological Studies. *Ann Chem SciRes*, 1(2). DOI: 10.31031/ACSR.2019.01.000510
- Miranda, M., & Cuéllar, A. (2001). *Farmacognosia y Productos Naturales*. La Habana, Cuba: Editorial Félix Varela, p. 68-159.
- Nagansurkar, S. B., Bais, S. K., & Mane, K. (2024). REVIEW: OVERVIEW ON PHARMACOLOGICAL AND PHYTOCHEMICAL PROPERTIES OF PHYLLANTHUS AMARUS SCHUM & THONE. *International Journal of Pharmacy and Herbal Technology*, 2(1), 1369-1385. <https://ijprdjournal.com/myapp/uploads/79-1369-1385>
- Nagansurkar, S. B., Bais, S. K., & Mane, K. (2024). Resumen de las propiedades farmacológicas y fotoquímicas de *Phyllanthus amarus Schumach. & Thonn*. Facultad de Farmacia Fabtech, Sangola. *Revista Internacional de Farmacia y Herbolario Tecnología*, 2(1), 1369-1385. <https://ijprdjournal.com/myapp/uploads/79-1369-1385%20Kanchan%20mane.pdf>





- Okom, S., Ojugbeli, E., & Okpoghono, J. (2023). Safety and antimalarial therapeutic index of alkaloid-rich extract of *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn. in mice. *Heliyon*, 9(12), e23078. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23078>
- OMS. (2013). *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023*. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241506096>
- OMS. (2024). *Traditional, complementary and integrative medicine*. Disponible en: [https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab_1)
- Pinheiro, J. D. C., Ferreira, B. R., do Amaral, F. M. M., Varga, I. V. D., Godinho, J. W. L. da S., Firmo, W. da C. A., Vilanova, C. M., & Costa, G. A. P. (2024). Espécies vegetais utilizadas em comunidades Quilombolas: uma revisão integrativa. *Observatório de la economía latinoamericana*, 22(2), e3520. <https://doi.org/10.55905/oelv22n2-245>
- Ribeiro, A. M. B., de Sousa, J. N., Costa, L. M., de Alcântara Oliveira, F. A., Dos Santos, R. C., Nunes, A. S. S., ... & de Oliveira, A. P. (2019). Antimicrobial activity of *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn and inhibition of the NorA efflux pump of *Staphylococcus aureus* by Phyllanthin. *Microbial pathogenesis*, 130, 242-246. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.03.012>
- Rosero, R. A., & González, E. (2012). Conocimiento tradicional asociado a plantas medicinales en el resguardo indígena de Guambía, Colombia. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 17(4), 365-378.
- Roig, J. T. (2012). *Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba*. La Habana, Cuba: Editorial Científico Técnico.
- Sabini, M. C., Menis Candela, F., & Beoletto, V. G. (2019). Historia de las plantas medicinales. *Ministerio de Ciencia y Tecnología de la provincia de Córdoba*, 11-20 <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/126065>
- Sharapin, N. (2000). *Fundamentos de tecnología de productos fitoterapéuticos*. Área de Ciencia y Tecnología del Convenio Andrés Bello & Red iberoamericana de Productos Fitofarmacéuticos. CYTED. Colombia
- TRAMIL. (2018). *(Traditional Medicine in the Islands). Requerimientos de encuestas. Programa de investigación aplicada a la medicina popular del Caribe, República Dominicana*. Encuestas TRAMIL. Recuperado de: <http://www.tramil.net/es/content/modeloencuestas>
- Verdecia-Verdecia, D., Urdaneta-Laffita, I., Padró-Rodríguez, L., & Heredia-Díaz, Y. (2023). Elaboración de una tintura al 20 % a partir de la especie *Phyllanthus niruri* L. *Inmedsur*, 6(3), e241. Disponible en: <http://www.inmedsur.cfg.sld.cu/index.php/inmedsur/article/view/241>



DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2024.12.02>

Cómo citar:

Clapé Laffita, O., Romero Turkaz, Y., Rojas Turro, Y., & Borges Laffita, M. (2024). Consumo de antimicrobianos en la Farmacia Comunitaria U-621 del municipio Guantánamo. *Orange Journal*, 6(12), 13-26. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2024.12.02>

## Consumo de antimicrobianos en la Farmacia Comunitaria U-621 del municipio Guantánamo

### Consumption of antimicrobials in Community Pharmacy U-621 of the Guantánamo municipality

Recibido: 12 de septiembre de 2024

Aceptado: 10 de diciembre de 2024

Escrito por:

**Oneyda Clapé Laffita<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0009-0004-8982-3966>**Yakira Romero Turkaz<sup>2</sup>** <https://orcid.org/0009-0003-5255-4806>**Yalina Rojas Turro<sup>3</sup>** <https://orcid.org/0009-0000-4600-4267>**Marbelis Borges Laffita<sup>4</sup>** <https://orcid.org/0009-0001-9743-116X>

#### Resumen

El uso inadecuado de antimicrobianos conlleva repercusiones económicas y sanitarias, lo que convierte su control en una prioridad para todos los servicios farmacéuticos comunitarios. Si bien en Cuba existen numerosas investigaciones sobre el consumo de antimicrobianos, en el municipio Guantánamo no hay estudios previos que evalúen este consumo. El objetivo de este trabajo fue caracterizar el consumo de antimicrobianos en la Farmacia Comunitaria U-621 del municipio Guantánamo durante el año 2020. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal del tipo utilización de medicamentos de consumo, a partir de la revisión de las recetas prescritas. Se analizaron datos dependientes del prescriptor (procedencia de las recetas y especialidad del médico prescriptor), del paciente (sexo, edad y diagnóstico motivo de la prescripción), y del medicamento (nombre genérico, grupo y subgrupo farmacológico, forma farmacéutica y vía de administración). Predominó el consumo de antimicrobianos por las mujeres (56.00%) y en pacientes mayores de 40 años (32.99%). La mayoría de las recetas procedían de la atención primaria de salud (58.75%) y fueron prescritas principalmente por médicos generales integrales (42.61%). El antimicrobiano más consumido fue la azitromicina (24.47%), predominando la forma farmacéutica tableta (51.00%) y la administración por vía oral (62.49%). El diagnóstico de mayor prescripción fue la bronquitis (15.83%), entre otras enfermedades respiratorias, en correspondencia con las particularidades de la

<sup>1</sup> Graduated in Pharmaceutical Sciences, Master's in Bioenergetic and Natural Medicine in Primary Health Care, University of Oriente, Assistant Professor of the Department of Pharmacy, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [oclape@uo.edu.cu](mailto:oclape@uo.edu.cu)

<sup>2</sup> Graduated in Pharmaceutical Sciences, University of Medical Sciences of Guantánamo, Guantánamo, Cuba. Email: [yakira.romero@gmail.com](mailto:yakira.romero@gmail.com)

<sup>3</sup> Graduated in Pharmaceutical Sciences, University of Guantánamo, Pharmacy and Optics Company, Guantánamo, Cuba. E-mail: [yarotalejo@gmail.com](mailto:yarotalejo@gmail.com)

<sup>4</sup> Doctor in Medicine, Baracoa Branch of Medical Sciences, Assistant Professor, Guantánamo, Cuba. Email: [mborgeslaffita@gmail.com](mailto:mborgeslaffita@gmail.com)





## ORANGE JOURNAL

farmacia comunitaria. Se emitieron recomendaciones a los prescriptores y farmacéuticos comunitarios sobre el uso adecuado de los antimicrobianos.

**Palabras clave:** Antimicrobianos, azitromicina, bronquitis, farmacia comunitaria, consumo de medicamentos.

### Abstract

The inappropriate use of antimicrobials leads to economic and health repercussions, making their control a priority for all community pharmacy services. While numerous studies exist in Cuba regarding antimicrobial consumption, there are no prior studies in the Guantánamo municipality evaluating this consumption. The objective of this study was to characterize antimicrobial consumption in Community Pharmacy U-621 of the Guantánamo municipality during the year 2020. A retrospective, descriptive, and cross-sectional study of the drug utilization type was conducted, based on the review of prescribed prescriptions. Data related to the prescriber (prescription origin and prescriber's medical specialty), the patient (sex, age, and diagnosis for prescription), and the medication (generic name, pharmacological group and subgroup, pharmaceutical form, and route of administration) were analyzed. Antimicrobial consumption predominated in women (56.00%) and in patients over 40 years of age (32.99%). Most prescriptions originated from primary health care (58.75%) and were primarily prescribed by general practitioners (42.61%). Azithromycin was the most commonly consumed antimicrobial (24.47%), with tablets being the predominant pharmaceutical form (51.00%) and oral administration being the most common route (62.49%). The most frequently prescribed diagnosis was bronchitis (15.83%), among other respiratory diseases, consistent with the specific characteristics of the community pharmacy. Recommendations were issued to prescribers and community pharmacists regarding the appropriate use of antimicrobials.

**Keywords:** Antimicrobials, azithromycin, Bronchitis, Community pharmacy, Drug consumption.

### Introducción

Las farmacias comunitarias garantizan la igualdad en el acceso y dispensación, seguimiento farmacoterapéutico y el uso de los medicamentos a toda la población. En ellas existe la posibilidad de informar sobre las medidas de prevención de infecciones y recomendaciones sobre el uso correcto de los antimicrobianos (Howard et al., 2013; García-Jiménez & Urrusuno, 2018).

Los antimicrobianos son medicamentos indispensables en el tratamiento de los procesos infecciosos. Actualmente, uno de los mayores problemas en salud es la resistencia a los antimicrobianos cuyo principal factor es su consumo excesivo e inadecuado (Dellit et al., 2007; OMS, 2021). Su uso y abuso han producido un aumento de los microorganismos resistentes, con la pérdida de eficacia de estos fármacos, dada su disponibilidad, el costo generalmente bajo y su relativa seguridad. Los antimicrobianos son unos de los medicamentos que más se utilizan de forma incorrecta (Vacca et al., 2011).

La inadecuada utilización de los antimicrobianos trae consigo repercusiones económicas y sanitarias. Por ello los farmacéuticos comunitarios deben revisar cuidadosamente los certificados, indicaciones y métodos de todos los medicamentos, específicamente los antimicrobianos, orientando correctamente sobre su consumo y efectos adversos, en especial a las personas mayores de 60 años.

La OMS (2021) reconoce el papel de los farmacéuticos en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos, para educar en el cumplimiento de la pauta prescrita, no acumular estos medicamentos para evitar la automedicación y la detección de reacciones adversas. En este contexto se ha señalado el papel de la farmacia comunitaria para el uso racional de los antimicrobianos.

Los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) tienen como objetivo obtener información cuantitativa (cantidad de medicamento vendido, prescrito, dispensado o consumido) o cualitativa (calidad terapéutica del medicamento vendido, prescrito, dispensado o consumido) (Álvarez Luna, 2004). Así





## ORANGE JOURNAL

existen diferentes tipos de EUM, donde los estudios de consumo constituyen un método relativamente sencillo de seguimiento para identificar problemas potencialmente importantes, cuantitativamente, de inadecuación en la utilización de medicamentos en un primer nivel de análisis (Figueras et al., 2003).

A nivel internacional se destacan países altos consumidores de medicamentos como España, donde un estudio reciente demostró un mayor consumo de antibióticos para tratar infecciones del tracto respiratorio superior (29 %), seguidas de infecciones del tracto urinario (21 %), infecciones odontogénicas (18 %) e infecciones del tracto respiratorio inferior (15 %) (Gómez Martínez-Sagrera et al., 2020).

En Cuba existen numerosas investigaciones sobre el consumo de antimicrobianos, destacándose los antibacterianos como los más consumidos, prescritos o en automedicación (Lara Bastanzuri et al., 2003; Espino Hernández & Abín Vázquez, 2008). En particular, un estudio reciente en Cienfuegos muestra el alto consumo de antibióticos, su utilización en infecciones virales, la automedicación y el incumplimiento del tratamiento indicado; siendo prácticas irracionales que conllevan a efectos negativos de los antimicrobianos (Fernández Ruiz et al., 2021). En la provincia Guantánamo, en 2016 se desarrolló un estudio de revisión sobre la utilización de medicamentos, con vista a actualizar sobre la prescripción-indicación de fármacos antimicrobianos por los facultativos y el consumo por los pacientes en la comunidad (Carbonell & Rojas, 2016).

En el área de salud correspondiente a la U-621 del municipio Guantánamo no existen estudios precedentes que evalúen el consumo de antimicrobianos, lo cual junto a la teoría de que la terapéutica antimicrobiana empírica no siempre se realiza según las políticas terapéuticas establecidas, motivó a la realización de este estudio que permitirá contribuir al uso racional de los antimicrobianos prescritos más frecuentemente en esta farmacia comunitaria. Todo lo planteado anteriormente nos permite enunciar como Problema Científico:

La ausencia de evidencias referidas al consumo de medicamentos antimicrobianos, desde la Farmacia Comunitaria U-621 del municipio Guantánamo, provincia Guantánamo.

Objetivo general:

Caracterizar el consumo de antimicrobianos, en la Farmacia Comunitaria U-621 del municipio Guantánamo, durante el año 2020.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar la muestra objeto de estudio.
2. Determinar el consumo de antimicrobianos en la farmacia comunitaria.
3. Proponer recomendaciones a los prescriptores y farmacéuticos comunitarios sobre la adecuada utilización de estos medicamentos.

### Marco Teórico

Proceso infeccioso: representa la interacción de un microorganismo con un macroorganismo (en este caso el organismo humano). Este puede ser muy variable y depende de factores como las características del microorganismo, la cantidad del inóculo y factores dependientes del huésped, como la respuesta inmunitaria (Dellit et al., 2007).

Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM): Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), estos estudios tienen por objeto estudiar la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con énfasis en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. Estas investigaciones son la principal herramienta para detectar su inadecuada utilización, identificar los factores responsables, diseñar intervenciones efectivas de mejora, y evaluar los logros de esas intervenciones (Álvarez Luna, 2004).





## Metodología

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo y transversal, con la metodología de un EUM de consumo, para caracterizar el uso de antimicrobianos en la Farmacia Comunitaria U-621 del municipio Guantánamo, provincia Guantánamo, durante el año 2020. La revisión de la información se realizó en la etapa comprendida desde enero hasta junio del 2021.

El universo de estudio estuvo constituido por todas las recetas de los pacientes que acudieron durante el período a recibir antimicrobianos a la farmacia en estudio, independientemente de su procedencia. A partir de éste, la muestra estuvo conformada por las recetas válidas (con todos los datos completos y legibles, del paciente, del medicamento y del prescriptor).

Cumpliendo con la ética de la investigación clínica, se mantuvo la confidencialidad de los datos y la identidad de los pacientes y los prescriptores.

Metódica:

### Caracterización de la muestra objeto de estudio.

La muestra se caracterizó según las variables biosociales:

- Sexo (Masculino, Femenino).
- Edad (según lo establece el Programa Nacional de Medicamentos de Cuba) (MINSAP, 2014b):

Niños: 0- 15 años.

Adultos: 16-39 años, 40-59 años, 60 años y más (ancianos).

### Determinación del consumo de antimicrobianos en la farmacia comunitaria

Para determinar el consumo de cada antimicrobiano, se utilizó la cantidad de recetas dispensadas de cada uno de estos medicamentos en el año 2020; según su presentación.

De cada receta revisada se analizaron los siguientes elementos:

- Datos dependientes del prescriptor.
  - Procedencia de la receta (Policlínicos (incluye Consultorios del Médico de Familia), Hospitales u otras instituciones de salud).
  - Especialidad del médico prescriptor.
- Datos dependientes del medicamento.

Para cada antimicrobiano consumido se describieron las siguientes variables:

- Nombre genérico del (de los) principio(s) activo(s).
- Grupos y subgrupos farmacológicos al que pertenece, según la Clasificación-Terapéutica-Química (ATC) de los medicamentos
- Forma farmacéutica
- Vía de administración
- Diagnóstico motivo de prescripción
- Clasificación de las infecciones diagnosticadas, por sistemas de órganos (WHO, 2024).





### Recomendaciones a los prescriptores y farmacéuticos comunitarios sobre la adecuada utilización de estos medicamentos

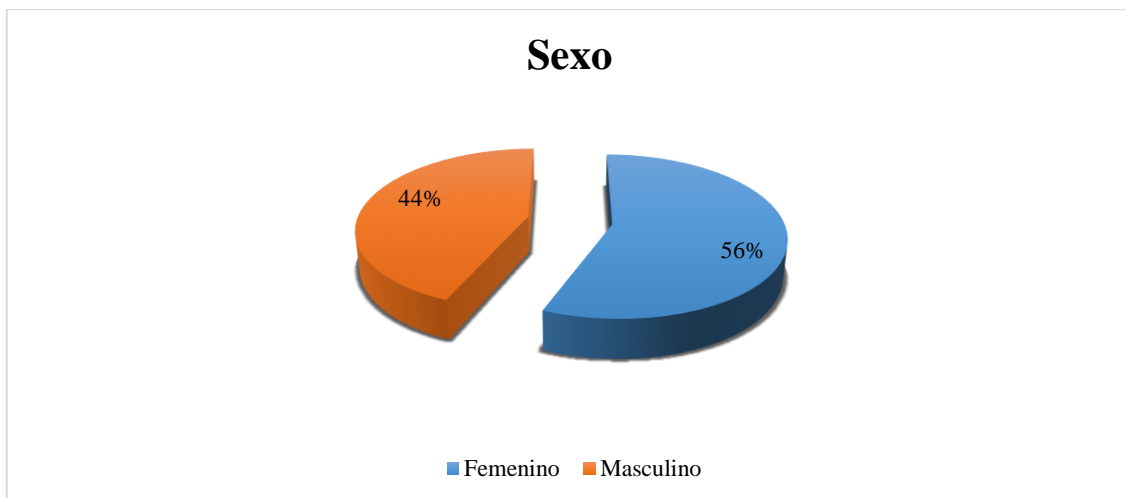
Para los tratamientos antimicrobianos con un consumo elevado se emitieron recomendaciones a los prescriptores y farmacéuticos del área, para mejorar la calidad de la prescripción de estos medicamentos a esta población. Para ello se definieron las necesidades de cada uno en función de los tratamientos antimicrobianos con un consumo inadecuado, analizando así los aspectos clínicos y terapéuticos a recomendar. De esta forma se diseñó un material divulgativo, tipo Hoja Informativa, que recogió información actualizada sobre el uso de dichos antimicrobianos.

### **Resultados y discusión**

Fueron revisadas 12876 recetas médicas archivadas en la farmacia en estudio, las cuales corresponden a los antimicrobianos dispensados durante todo el año 2020. Todas las recetas fueron válidas.

#### Caracterización de la muestra objeto de estudio

En la muestra predominaron las recetas dispensadas a pacientes del sexo femenino (56 %), según Figura 1.



**Figura 1.** Sexo de los pacientes según las recetas dispensadas.

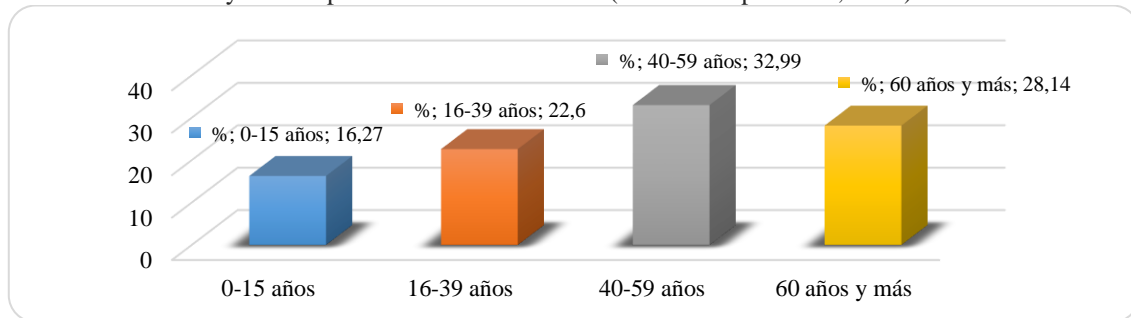
Fuente: Elaborada por los autores

En el sexo femenino la proporción de años sin morbilidad ha sido ligeramente inferior que en el masculino (aunque la esperanza de vida resulta superior para las mujeres adultas que para los hombres). Esto coincide con el reporte de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia en Cuba (UCNFV), referido a que las mujeres buscan mayor atención médica en los servicios de salud; y por tanto consumen más medicamentos que los hombres; por mayor probabilidad de diagnóstico o por una mayor prescripción. Además, en la provincia Guantánamo un estudio mostró que hasta el 2017 las mujeres habían sido más longevas entre los adultos mayores, con diferencias significativas (Jiménez López et al., 2006; Carbonell & Rojas, 2016).

Al analizar las recetas dispensadas según los grupos etáreos (Figura II), hubo mayor consumo de antimicrobianos en los pacientes con edades entre 40 y 60 años (32,99 %), seguido de los mayores de 60 años (28,14 %). Esta parte de la población económicamente activa (de 40 a 60 años), estuvo mayormente fuera de sus casas durante el periodo de estudio (correspondiente a la cuarentena por COVID-19), expuesta a factores de riesgo que conllevan a infecciones, acudiendo en elevada frecuencia a los servicios de salud.

Sigue en frecuencia de consumo el grupo de los ancianos, siendo conocido que el envejecimiento predispone a la aparición de enfermedades y con ello al consumo de medicamentos; estando demostrado que estos pacientes mayores de 60 años utilizan más medicamentos que el resto de la población. Así resulta

importante su uso racional en los ancianos para evitar problemas relacionados con estos medicamentos, lo cual es una realidad y un reto para los sistemas de salud (Jiménez López et al., 2006).



**Figura 2.** Edad de los pacientes según las recetas dispensadas.

Fuente: Elaborada por los autores

Determinación del consumo de antimicrobianos en la farmacia comunitaria

La Tabla 1 muestra el consumo de antimicrobianos según la procedencia de las recetas dispensadas, observándose mayor consumo (58,75 %) en las prescritas en la Atención Primaria de Salud (policlínicos).

**Tabla 1.**

*Procedencia de las recetas dispensadas en Farmacia Comunitaria U-621, Guantánamo*

Procedencia	Cantidad de recetas	
	No	%
Policlínicos	7565	58,75
Hospitales	4289	33,32
DMS	310	2,41
CE	298	2,31
UCM	182	1,41
CPHEM	178	1,38
DPS	54	0,42
Total	12876	100

Fuente: Recetas médicas

**Leyenda:** DMS-Dirección Municipal de Salud; CE-Clínica Estomatológica; UCM-Universidad de Ciencias Médicas;

DPS-Dirección Provincial de Salud; CPHEM-Centro Provincial de Higiene Epidemiología y Microbiología

Esto responde a que la Farmacia Comunitaria U-621 recibe mayormente a la población procedente del Policlínico Centro de la ciudad de Guantánamo, con todos sus Consultorios del Médico de Familia. Continúan en frecuencia las recetas que proceden de hospitales, por la ubicación de esta farmacia en un lugar intermedio entre dos hospitales del municipio Guantánamo (Hospital Pediátrico “Pedro Agustín Pérez” y Hospital General “Agostinho Neto”).

Un factor que puede influir en la cantidad de recetas procedentes de policlínicos es el hecho de la mayor posibilidad que tienen los Consultorios del Médico de Familia en Cuba, de emitir recetas de complacencia para el uso de antimicrobianos; y con esto el acaparamiento por la población en etapas de escasez de medicamentos esenciales (como fue el año 2020, influenciado además por el bloqueo estadounidense a Cuba, que limita la adquisición de materias primas para la industria médico-farmacéutica) (Carbonell & Rojas, 2016). Esto contribuye al elevado consumo de antimicrobianos, lo cual es conocido que predispone al incremento de la resistencia de tales fármacos (OMS, 2021).



Esto se corresponde además con los resultados de un estudio en la Comunidad de Madrid (España), donde la prescripción médica de antimicrobianos fue realizada mayormente por médicos de la Atención Primaria de Salud (Gómez Martínez-Sagrera et al., 2020).

La Tabla 2 muestra que los Médicos Generales Integrales (MGI) fueron los especialistas que mayormente prescribieron los antimicrobianos (42,61 %), en relación con lo ya explicado sobre el predominio de las recetas provenientes de policlínicos. Esto es similar a estudios de utilización de antimicrobianos en otras provincias de Cuba, con predominio de recetas de la Atención Primaria de Salud; aunque no especifican las especialidades de los médicos prescriptores (Fernández Ruiz et al., 2021; Calvo Díaz et al., 2021).

**Tabla 2.**

*Especialidad de prescriptores de antimicrobianos en Farmacia Comunitaria U-621, Guantánamo*

Especialidad	Cantidad de recetas	
	No	%
MGI	5486	42,61
EGI	3018	23,44
Ginecología y Obstetricia	966	7,50
Medicina Interna	685	5,32
Geriatría	418	3,25
Angiología	329	2,55
Neurología	310	2,40
Dermatología	302	2,35
Pediatría	302	2,35
Urología	264	2,05
Oftalmología	261	2,03
Otorrinolaringología	141	1,09
Podología	121	0,94
Psiquiatría	66	0,51
Cardiología	60	0,46
Alergia	54	0,42
Cirugía	49	0,38
Gastroenterología	24	0,19
Ortopedia	20	0,16
Total	12876	100

**Fuente:** Recetas médicas

La Tabla 3 describe los 17 antimicrobianos consumidos en la farmacia en estudio, destacándose la azitromicina (J01FA10) tableta, como el más consumido (24,47 %). Esta se prescribió en instituciones de atención primaria de salud a pacientes sospechosos de COVID-19 (con PCR negativo), por presentar síntomas respiratorios mantenidos. Además, fue prescrita a nivel comunitario, a convalecientes de la pandemia con sobreinfección bacteriana (pues formó parte del Protocolo Nacional de Actuación contra la COVID-19 (MINSAP, 2021). Un estudio en Italia también evidenció un elevado consumo de este antibacteriano en las primeras etapas de la pandemia, para el tratamiento de neumonías en la comunidad y otras enfermedades respiratorias, en pacientes sospechosos de COVID-19. (Gagliotti et al., 2021).

En Reino Unido más del 75 % de los pacientes que recibieron antimicrobianos tras egresar de hospitales por COVID-19, usaron macrólidos por sobreinfección bacteriana, en particular azitromicina (Ashiru-Oredope et al., 2021). Debe analizarse que el elevado consumo de este medicamento puede aumentar la resistencia de los microorganismos sensibles al mismo; además del riesgo de cardiotoxicidad por su uso (Gómez Martínez-Sagrera et al., 2020).

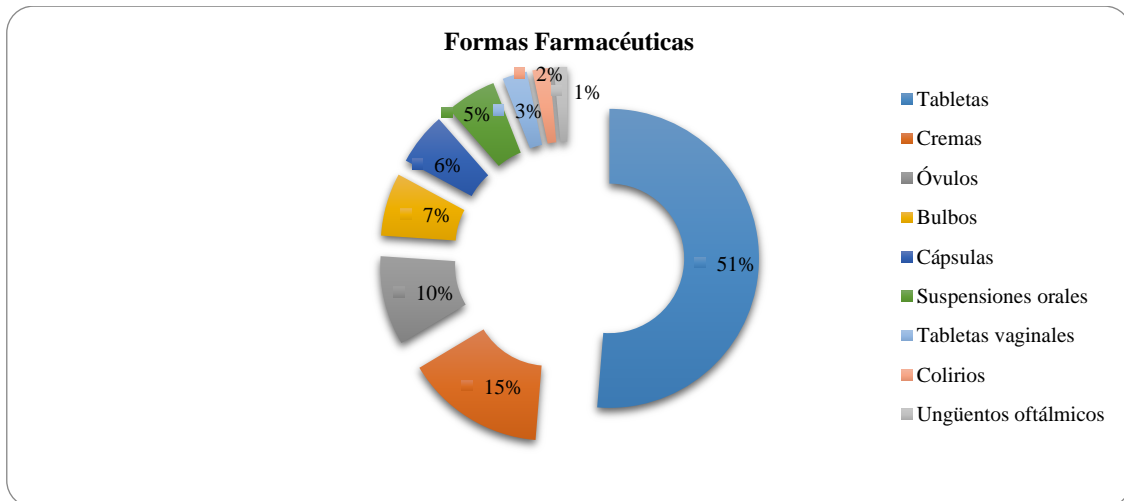


**Tabla 3.**

*Descripción de los antimicrobianos consumidos en Farmacia Comunitaria U-621, Guantánamo*

Nombre genérico	Clasificación ATC	Forma farmacéutica	Presentación	Recetas dispensadas	
				No	%
Azitromicina	J01FA10	Tabletas	500 mg	3150	24,47
		Suspensión oral	200 mg/5 ml	523	4,06
Gentamicina	D06A	Crema	0,1%/15 mg	1610	12,50
	S01AA11	Colirio	0,3%	86	0,67
Clotrimazol	G01AF02	Óvulo	500 mg	1243	9,65
	D01A	Crema	1 %	32	0,25
Mebendazol	P02CA01	Tableta	100 mg	1103	8,57
Ciprofloxacino	J01MA02	Tableta	250 mg	1087	8,44
	S01AX13	Colirio	0,3 %	102	0,79
Metronidazol	P01AB01	Tableta	250 mg	1052	8,17
	G01A	Tableta vaginal	500 mg	88	0,68
Penicilina cristalina Penicilina procaínica	J01CE09	Bulbo	200 000 U + 800 000 U	876	6,80
Amoxicilina	J01CA04	Cápsula	500 mg	524	4,07
		Suspensión oral	125 mg/5 ml	28	0,22
Nistatina	G01AA01	Tableta vaginal	100 000 U	255	1,98
	D01A	Crema	1,5 g	98	0,76
	A07AA02	Suspensión oral	500 000 U/5 ml	86	0,67
Cloranfenicol	S01AA01	Ungüento oftálmico	1 %	183	1,42
		Colirio	0,5 %	52	0,40
Cefalexina	J01DB01	Cápsula	500 mg	179	1,39
		Suspensión oral	250 mg/5 ml	29	0,23
Aciclovir	D06BB03	Crema	15 g	176	1,37
Fluconazol	J02AC01	Tableta	150 mg	123	0,96
Ketoconazol	J02AB02	Tableta	200 mg	52	0,40
Sulfametoxazol + Trimetoprim	J01EE01	Suspensión oral	100mg+20mg	40	0,31
		Tableta	400 mg + 80mg	39	0,30
Tetraciclina	J01AA07	Cápsula	100 mg	30	0,23
Nitrofurazona	D08AF	Crema	0,2%/25 g	30	0,23
Total				12876	100
Fuente: Recetas médicas					

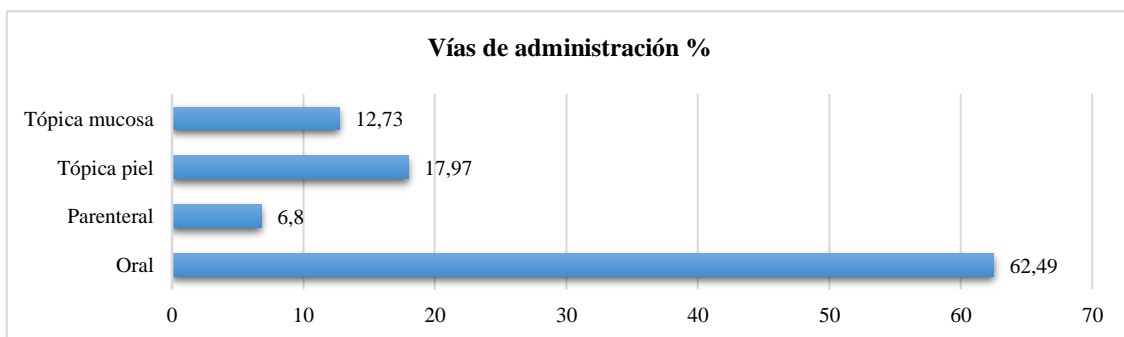
En la Figura 3 se observa el consumo de antimicrobianos según las formas farmacéuticas dispensadas, donde predominó en más de la mitad de la muestra el uso de las tabletas (51 %).



**Figura 3.** Formas farmacéuticas de los antimicrobianos consumidos.  
Fuente: Elaborada por los autores

Este resultado se corresponde con la presentación de la mayoría de los medicamentos de uso comunitario; y en particular de los antimicrobianos, cuyos esquemas de dosis por vía oral resultan más cómodos y de fácil cumplimiento para toda la población. Datos publicados en Japón en el período 2004-2016, concuerdan que las formas farmacéuticas orales se consumen en elevada proporción (Tsutsui et al., 2018). En Tanzania, durante el período 2017-2019, el mayor consumo de las formas farmacéuticas orales correspondió a la amoxicilina y la doxiciclina (Mbwasi et al., 2020). Un estudio anterior en Cali (Colombia) mostró un predominio en el consumo de la forma farmacéutica tableta, pero en antimicrobianos sin prescripción médica (Castro Espinosa et al., 2014).

La Figura 4 muestra las vías de administración en que fueron prescritos los antimicrobianos, siendo la vía oral la más utilizada (62,49 %). Estas cifras se corresponden con lo enunciado anteriormente sobre el mayor consumo de la forma farmacéutica tableta, que unido a las suspensiones orales consumidas, conforman las formas farmacéuticas administradas oralmente (la vía de administración más utilizada para los antimicrobianos consumidos). Esto se debe a la posibilidad que ofrece la vía oral para un mejor cumplimiento del tratamiento en la atención primaria de salud. Estos resultados también poseen similitud con lo publicado en Japón en el período 2004-2016, sobre el mayor consumo de antimicrobianos en las formas farmacéuticas orales (Tsutsui et al., 2018).



**Figura 4.** Vías de administración de los antimicrobianos consumidos  
Fuente: Elaborada por los autores

En la Tabla 4 aparecen los diagnósticos motivos de prescripción de los antimicrobianos dispensados, siendo la bronquitis el más representativo (15,83 %), seguido por las dermatitis infecciosas (11,09 %) y la candidiasis vaginal (10,94 %).

En el caso de la bronquitis este resultado puede responder a que esta infección respiratoria se adquiere en gran medida en la comunidad y posee un elevado consumo de recursos sanitarios (especialmente de antimicrobianos), así como el costo económico que genera su tratamiento (Borroto et al., 2013).

**Tabla 4.**

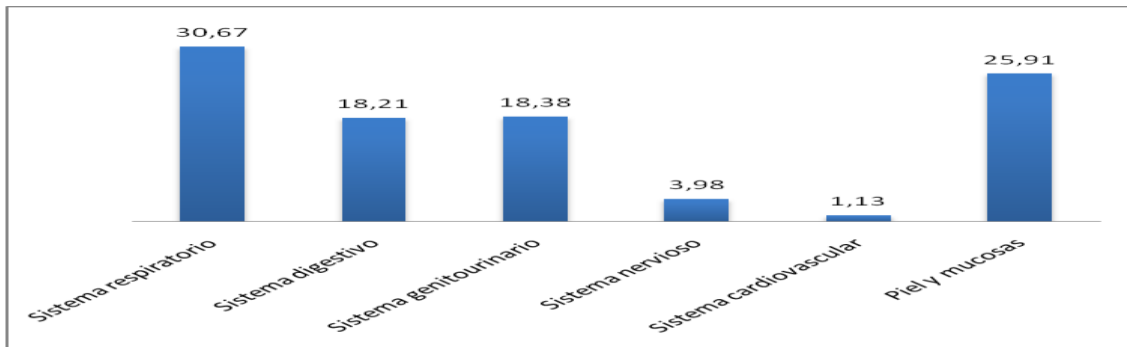
*Motivos de prescripción de antimicrobianos en Farmacia Comunitaria U-621, Guantánamo*

Diagnósticos	Prescripciones	
	No	%
Bronquitis	2038	15,83
Dermatitis infecciosas	1428	11,09
Candidiasis vaginal	1408	10,94
Amigdalitis	1154	8,96
Parasitismo intestinal	1150	8,93
Abscesos dentales	1051	8,16
Forunculosis	1007	7,82
Infecciones del tracto urinario	959	7,45
Neumonía	620	4,82
Linfangitis	446	3,46
Piodermitis	300	2,33
Conjuntivitis	318	2,47
Celulitis	199	1,55
Herpes simple	176	1,37
Vaginosis bacteriana	106	0,82
Otitis	89	0,69
Faringitis	79	0,61
Heridas infectadas	60	0,47
Sinusitis	58	0,45
Queratitis	50	0,39
Estomatitis	40	0,31
Orzuelo	32	0,25
Impétigo	32	0,25
Micosis infectada	29	0,23
Cataratas infectadas	23	0,18
Alveolitis	15	0,12
Gastritis	9	0,07
Total	12876	100

Fuente: Recetas médicas

El elevado porcentaje que ocupa la bronquitis se relaciona con el período en que se desarrolló esta investigación (año 2020); donde la ciudad de Guantánamo vivió un rebrote de COVID-19 y la mayoría de los sospechosos cursaron inicialmente con bronquitis, bronconeumonías y otras enfermedades respiratorias (incluso con pruebas de PCR negativo). Además, muchos convalecientes de la pandemia (luego de su egreso hospitalario) mientras se recuperaban en la comunidad tuvieron bronquitis y otras secuelas respiratorias.

La Figura V muestra los diagnósticos motivos de prescripción de los antimicrobianos dispensados en la farmacia comunitaria, según los sistemas de órganos a los que pertenecen. Predominan las infecciones del sistema respiratorio (30,67 %), seguidas de las infecciones en piel y mucosas (25,91 %).



**Figura 5.** Diagnósticos motivos de prescripción según el sistema de órganos.

Fuente: Recetas médicas

Estos resultados concuerdan con estudios en Cuba, referentes a que las infecciones respiratorias agudas son una de las primeras causas de solicitud de atención médica, y en particular de uso de antimicrobianos (MINSAP, 2014a; Herrera et al., 2016). Esto se corresponde con el elevado consumo de tabletas de azitromicina descrito anteriormente; lo cual responde al espectro de acción de este macrólido, para tratar infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior (bronquitis aguda y neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderadamente grave); del tracto respiratorio superior (sinusitis y faringitis/amigdalitis) y otitis media aguda; por su actividad contra bacterias Gram-positivas y patógenos atípicos; aunque también se indica para infecciones de piel y tejidos blandos (MINSAP, 2014c; Mandell, & Petri, 2019).

Lo anterior coincide con estudios internacionales que señalan a las infecciones del sistema respiratorio como unas de las principales enfermedades infecciosas con prescripción de antimicrobianos. Esto representa una alerta sobre el uso irracional de estos medicamentos para infecciones respiratorias, que contribuye al problema de la resistencia microbiana (Oliveira et al., 2020; Godman et al., 2020).

#### Propuesta de recomendaciones a los prescriptores y farmacéuticos comunitarios sobre el consumo de los antimicrobianos en la farmacia

Existen diversos aspectos referidos a la correcta prescripción de los antimicrobianos, que deben ser considerados por su efecto en la resistencia a tales medicamentos. Así resulta importante proponer recomendaciones a los prescriptores y farmacéuticos comunitarios relacionadas con la adecuada utilización de la terapéutica antimicrobiana (Montenegro Saldaña, 2019).

En este sentido se elaboró una Hoja Informativa (Anexo 1), que resume los principales aspectos señalados en la Farmacia Comunitaria U-621, con vista a reducir el consumo de azitromicina (para hacer un uso racional de este antibacteriano en infecciones respiratorias); así como la correcta utilización del clotrimazol (óvulos) y la adecuada prescripción de la nistatina (tabletas vaginales) en infecciones de la mucosa vaginal, aunque estas resultaron menos frecuentes.



**Anexo 1.** Hoja informativa para profesionales de salud sobre el uso adecuado de los antimicrobianos

Los agentes antimicrobianos son medicamentos utilizados para tratar las infecciones. Entre ellos, los antibacterianos ocupan la atención porque durante los últimos años su eficacia terapéutica se ha reducido; ya que algunas bacterias han presentado una resistencia parcial o total a muchos de ellos por ser usados de forma irracional, particularmente en infecciones virales. Este fenómeno, denominado resistencia a los antimicrobianos, preocupa cada vez más a la salud pública mundial.

La resistencia a los antimicrobianos constituye una grave amenaza para la salud mundial. Requiere de acciones multisectoriales para reducir su impacto y mitigar los efectos negativos de las bacterias, virus, hongos y parásitos resistentes que afectan a los seres vivos.

#### Azitromicina



Debe prescribirse sólo para infecciones por gérmenes sensibles a este antimicrobiano (NO PARA TODA INFECCIÓN BACTERIANA). Preferentemente debe ser la alternativa de primera elección para pacientes alérgicos a los B-lactámicos. Así evitamos la posibilidad de resistencia a este antibacteriano. Además, debe tenerse precaución antes los posibles efectos adversos cardiovasculares.

#### Clotrimazol (Óvulos) →

Es antifúngico; por tanto, su uso en vaginosis bacteriana es inadecuado



#### Nistatina



Debe prescribirse como tabletas vaginales (no como óvulos), porque no existe esta forma farmacéutica en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba; pues son dos formas farmacéuticas diferentes, aunque muy similares.



### Causas del uso inadecuado de los antimicrobianos por los profesionales de la salud

- Desconocimiento sobre infección, efectividad del antimicrobiano y relaciones sobre prescripción/resistencia.
- Incertidumbre sobre la etiología de las infecciones.
- Temor a la mala evolución de la enfermedad infecciosa (edades extremas del paciente).
- Incumplimiento en la utilización de las guías clínicas.
- Mala comunicación con el paciente y actitud complaciente al prescribir los antimicrobianos.

**Diseño: Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Oriente**

### Conclusiones

En la Farmacia Comunitaria U-621 del municipio Guantánamo, durante el año 2020 predominó el consumo de antimicrobianos por las mujeres, en pacientes mayores de 40 años, con recetas procedentes en su mayoría de la Atención Primaria de Salud y mayormente prescritas por Médicos Generales Integrales. El medicamento mas consumido fue la azitromicina, predominando la forma farmacéutica tableta y la administración por vía oral. El diagnóstico de mayor prescripción de antimicrobianos fue la bronquitis,





entre otras enfermedades respiratorias. Se emitieron recomendaciones a los prescriptores y farmacéuticos comunitarios sobre el uso adecuado de los antimicrobianos consumidos en la farmacia.

### Referencias Bibliográficas

- Álvarez Luna, F. (2004). Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. *Seguim Farmacoter*, 2(3), 129-136. <https://www.redalyc.org/pdf/690/69020301.pdf>
- Ashiru-Oredope, D., Kerr, F., Hughes, S., Urch, J., Lanzman, M., & Yau, T. (2021). Assessing the impact of COVID-19 on antimicrobial stewardship activities/programs in the United Kingdom. *Antibiotics*, 10(2), 110. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020110>
- Borroto, S., Acosta, B., Armas, L., Savón, C., Pinón, A., Valdés, O...& Goyenechea, A. (2013). Contribución del IPK en la vigilancia integrada de las IRA a partir de la epidemia de Influenza, SE 44-45, Cuba 2013. *BolIPK*, 23(46), 361-364. <https://revistaccuba.sld.cu>
- Calvo Díaz, M., López Aguilera, A.F., & Olano Tito, O. (2021). Uso de Antimicrobianos y Diagnósticos que lo motivan. Área de Salud Eléctrico. Arroyo Naranjo. 2019. *Jornada Científica Farmacología y Salud. Artemisa*. <https://farmasalud2021.sld.cu/index.php/farmasalud/2021/paper/view/189>
- Carbonell, N.A., & Rojas, T.Y. (2016). Estudio de utilización de medicamentos antimicrobianos, prescripción-indicación. *Revista información científica*, 95(3), 487-496. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=54290>
- Castro Espinosa, J., Arboleda Geovo, J. F., & Samboni Novoa, P. A. (2014). Prevalencia y determinantes de automedicación con antibióticos en una comuna de Santiago de Cali, Colombia. *Revista Cubana de Farmacia*, 48(1), 43-54. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152014000100006&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152014000100006&script=sci_arttext)
- Dellit, T.H., Owens, R.C., McGowan, J.E. Jr., Gerding, D.N., Weinstein, R.A., & Burke, J.P. (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical infectious diseases*, 44(2), 159-77. <https://doi.org/10.1086/510393>
- Espino Hernández, M., & Abín Vázquez, L. (2008). Hábitos de consumo de antimicrobianos en una población urbana de Ciudad de la Habana, Cuba. *Rev Panam Infectol*, 10(4), 24-9. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-544933>
- Fernández Ruiz, D. R., Pérez Meneses, Z., Cuevas Pérez, O. L., Quirós Enríquez, M., Barrios Romero, B., & Dueñas Pérez, Y. (2021). Utilización de antibióticos en una población del municipio Cienfuegos. *Medisur*, 19(1), 54-62. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2021000100054&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2021000100054&script=sci_arttext)
- Figueras, A., Vallano, A., & Narváez, E. (2003). *Fundamentos metodológicos de los EUM. Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario*. Barcelona: Fundación Instituto Catalá de Farmacología, 1-39.
- Gagliotti, C., Buttazzi, R., Ricchizzi, E., Di Mario, S., Tedeschi, S., & Moro, M.L. (2021). Community use of antibiotics during the COVID-19 lockdown. *Infectious Diseases*, 53(2), 142-144. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1834139>
- García-Jiménez, E., & Urrusuno, R. F. (2018). Aspectos clave en el abordaje de las infecciones desde la farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care España*, 20(4), 322-338. <http://pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/download/466/369>
- Godman, B., Haque, M., McKimm, J., Abu Bakar, M., Sneddon, J., Wale, J., ... & Hill, R. (2020). Strategies to improve the management of upper respiratory tract infections and reduce inappropriate antibiotic use particularly among lower and middle-income countries: findings and implications. *Current medical research and opinion*, 36(2), 301-327. <https://acortar.link/HztSSz>
- Gómez Martínez-Sagrera, P., Cárdenas, J. M., Martín, A., Gil Ortega, M., & Somoza, B. (2020). Estudio del consumo de antibióticos en pacientes de farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care España*, 22(1), 3-24. <https://www.pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/download/541/441>
- Herrera, C.I.J, Silva, R.M.M, Vega, M.M.E, & Rencurrell, M.J.E. (2016). Prescripción de antibacterianos en servicios de salud de la Escuela Latinoamericana de Medicina. La Habana, 2012-2013. *Panorama Cuba y Salud*, 11(1), 16-23. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66961>





- Howard, P., Ashiru-Oredope, D., & Gilchrist, M. (2013). Time for pharmacy to unite in the fight against antimicrobial resistance. *Pharmaceutical Journal*, 291, 537-8. <https://acortar.link/CTR9yq>
- Jiménez López, G., Debesa García, F., González Delgado, B., Ávila Pérez, J., & Pérez Peña, J. (2006). El Sistema Cubano de Farmacovigilancia: seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Revista Cubana de Farmacia*, 40(1). <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v40n1/far02106.pdf>
- Lara Bastanzuri, M. C., Cires Pujol, M., & García Miliam, A. J. (2003). Consumo de antimicrobianos en APS. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 19(4). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252003000400003&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252003000400003&script=sci_arttext&tlng=en)
- Mandell, G.L., & Petri, W.A. (2019). Fármacos antimicrobianos: Penicilinas, Cefalosporinas y otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos. En: A. Goodman, & L.L. Gilman. (13 Ed), *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (p.1023 -1035). Madrid: McGraw Hill Interamericana.
- Mbwasi, R., Mapunjo, S., Wittenauer, R., Valimba, R., Msovela, K., & Werth, B. (2020). National Consumption of Antimicrobials in Tanzania: 2017–2019. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 585553. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.585553/full>
- MINSAP. (2014a). *Atenciones médicas por enfermedades diarreicas agudas y respiratorias agudas según grupo de edad*. En: Anuario Estadístico de Salud del 2013. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Cuba: Ministerio de Salud Pública, 94. <https://acortar.link/ohNXNU>
- MINSAP. (2014b). *Programa Nacional de Medicamentos, Cuba*. La Habana: ECIMED. <http://www.ecimed.sld.cu>
- MINSAP (2014c). *Formulario Nacional de Medicamentos, Cuba*. La Habana: ECIMED. (4a Ed). <https://instituciones.sld.cu/hospmiguelenriquez/files/2018/01/Formulario-nacional-de-medicamentos.pdf>
- MINSAP. (2021). *Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19, versión 1.6. Cuba: 25-161*. <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-6.pdf>
- Montenegro Saldaña, R.V. (2019). *Efecto de una intervención educativa en profesionales prescriptores médicos del Centro de Salud El Bosque, sobre el uso racional de antimicrobianos, agosto-noviembre 2019*. Trujillo (Perú): Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación.
- Oliveira, I., Rego, C., Semedo, G., Gomes, D., Figueiras, A., & Roque, F. (2020). Systematic review on the impact of guidelines adherence on antibiotic prescription in respiratory infections. *Antibiotics*, 9(9), 546. <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/9/546>
- OMS. (2021). *Resistencia a los antimicrobianos*. Ginebra: OMS. 17 de noviembre, 2021. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Tsutsui, A., Yahara, K., & Shibayama, K. (2018). Trends and patterns of national antimicrobial consumption in Japan from 2004 to 2016. *Journal of infection and chemotherapy*, 24(6), 414-21. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X18300084>
- Vacca, C.P., Niño, C.Y., & Reveiz, L. (2011). Restricción de la venta de antibióticos en farmacias de Bogotá, Colombia: estudio descriptivo. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 30(6), 13. Recuperado de <http://www.scielosp.org/pdf/rps/v30n6/a15v30n6.pdf>
- WHO (2024). *Guidelines for ATC classification and DDD assignment/2024*. World Health Organization Collaboration Center for Drug Statistics Methodology. Oslo: Norwegian Institute of Public Health. (27 ed). [https://atcddd.fhi.no/filearchive/publications/2024\\_guidelines\\_\\_final\\_web.pdf](https://atcddd.fhi.no/filearchive/publications/2024_guidelines__final_web.pdf)



DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2024.12.03>

Cómo citar:

Vega Fonseca, M. de los A., Ochoa-Pacheco, A., Igarza-Vázquez, G., & López Martínez, Y. (2024). Calidad y estabilidad de tinturas de la hoja seca de *Citrus x aurantium* L. *Orange Journal*, 6(12), 27-45. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2024.12.03>


## Calidad y estabilidad de tinturas de la hoja seca de *Citrus x aurantium* L

### Quality and stability of tinctures of the dried leaf of *Citrus x aurantium* L.

Recibido: 11 de octubre de 2024

Aceptado: 22 de diciembre de 2024

Escrito por:

**María de los Angeles Vega Fonseca<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0009-0004-6611-2184>**Ania Ochoa-Pacheco<sup>2</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-1028-6626>**Georgina Igarza-Vázquez<sup>3</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-9965-4367>**Yumisleydis López Martínez<sup>4</sup>** <https://orcid.org/0009-0007-9792-0469>

#### Resumen

En la provincia de Santiago de Cuba, existen limitaciones en el suministro de la corteza seca del fruto de *Citrus x aurantium* L. (Naranja agria) para la elaboración de la tintura al 20% establecida en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos de Cuba. Por consiguiente, la producción de este fitomedicamento con acción flebotónica se ha visto afectada desde 2016. En el presente trabajo, se realizó la evaluación de la calidad y de la estabilidad física, físico-química y química de dos tinturas formuladas a partir de la hoja seca de esta especie vegetal, con el objetivo de sustituir la formulación a base de la corteza seca.

Se elaboraron tinturas al 20% y al 50%, ambas con etanol al 70% y por el método de percolación. Se les determinaron parámetros de control de la calidad físicos, físico-químicos, químicos cualitativos y cuantitativos según la Norma Ramal de Salud Pública de Cuba 312 y otras referencias. La evaluación de la estabilidad se realizó por un periodo de 180 días a temperatura ambiente, envasadas en frascos de vidrio de color ámbar.

Ambas tinturas son similares en cuanto a propiedades organolépticas, pH, análisis capilar, composición química cualitativa y estabilidad en 180 días. Sin embargo, difieren desde el punto de vista estadístico en el índice de refracción, densidad relativa, sólidos totales y concentración de fenoles totales, a tiempo cero y a los 180 días. La selección de la tintura al 50% estuvo determinada por la mayor semejanza a la tintura normada a partir de la corteza seca del fruto, reflejado en el aspecto y valores de densidad relativa, pH, presencia de flavonoides, aceites esenciales, fenoles y taninos, y principalmente en los sólidos totales, que solo este cumple con el límite establecido. Además, posee la mayor concentración de fenoles totales.

**Palabras claves:** Calidad, *Citrus x aurantium* L., composición química cualitativa, fenoles totales, sólidos totales y tintura.

<sup>1</sup> Bachelor's degree in Pharmacy, Provincial Pharmacy and Optical Company (OPTIMED), Specialist in Pharmaceutical Services and Medicinal Plants, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [maria.v@uo.edu.cu](mailto:maria.v@uo.edu.cu)

<sup>2</sup> Doctor in Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacy, Faculty of Natural and Exact Sciences, University of Oriente, Full Professor, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [aocchoap@uo.edu.cu](mailto:aocchoap@uo.edu.cu)

<sup>3</sup> MSc., OPTIMED, Technical-Commercial director, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [georginaigarza@infomed.sld.cu](mailto:georginaigarza@infomed.sld.cu)

<sup>4</sup> Bachelor's degree in Pharmacy, Provincial Pharmacy and Optical Company (OPTIMED), job-trained, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [yumisleydislopez73@gmail.com](mailto:yumisleydislopez73@gmail.com)





### Abstract

In the province of Santiago de Cuba, there are significant limitations in the supply of dried fruit peel from *Citrus x aurantium* L. (Sour orange) for the preparation of the 20% tincture established in the National Formulary of Phytopharmaceuticals and Apipharmaceuticals of Cuba. Consequently, the production of this phlebotonic phytomedicine has been affected since 2016. In this work, the quality and physical, physicochemical, and chemical stability of two tinctures formulated from the dried leaves of this plant species were evaluated, with the aim of replacing the formulation based on the dried peel.

Tinctures at 20% and 50% were prepared, both using 70% ethanol and the percolation method. Physical, physicochemical, qualitative, and quantitative chemical quality control parameters were determined according to the Cuban National Public Health Standard 312 and other references. The stability evaluation was performed for a period of 180 days at room temperature, packaged in amber glass bottles.

Both tinctures are similar in organoleptic properties, pH, capillary analysis, qualitative chemical composition, and stability over 180 days. However, they differ statistically in refractive index, relative density, total solids, and total phenol concentration at both time zero and 180 days. The selection of the 50% tincture was determined by its greater similarity to the standard tincture made from dried fruit peel, reflected in the appearance and values of relative density, pH, presence of flavonoids, essential oils, phenols, and tannins, and mainly in total solids, which only this one meets the established limit. Furthermore, it possesses the highest concentration of total phenols.

**Keywords:** Quality, *Citrus x aurantium* L., qualitative chemical composition, total phenols, total solids and tincture.

### Introducción

Las enfermedades venosas son comunes a nivel mundial, afectando a amplios sectores de la población. Diversos artículos en la literatura científica reportan la mortalidad por enfermedades circulatorias dentro del patrón de mortalidad de cada país (Seuc et al., 2004). Entre las enfermedades que pueden afectar al sistema venoso, destacan por su frecuencia e importancia la insuficiencia venosa crónica, cuya principal manifestación son las varices, y la trombosis venosa profunda (Moñux, 2007). La insuficiencia venosa está presente entre un 10% y un 50% de la población adulta del mundo desarrollado (Rodríguez et al., 2014).

Estas enfermedades adquieren gran importancia a nivel global, debido a su elevada frecuencia, la repercusión laboral derivada de las molestias que producen a quienes las padecen y el gasto médico que generan (Moñux, 2007).

En Cuba, se calcula que del 10% al 15% de la población adulta padece varices y entre un 1% y un 2% sufre de úlceras flebotómicas. La flebitis y la tromboflebitis ocupan el octavo lugar como causa básica de muerte en la población cubana dentro del grupo de afecciones circulatorias periféricas (Gallardo et al., 2005). La importancia de la trombosis venosa profunda se debe a su potencial gravedad por la posibilidad de dar lugar a una embolia pulmonar, situación que puede resultar mortal (Moñux, 2007). Las enfermedades vasculares periféricas, motivo frecuente de consulta a nivel de la atención primaria y en los servicios de angiología, tienen un importante impacto socioeconómico en la población cubana y se han convertido en un problema de salud pública, que se pone de manifiesto por la necesidad frecuente de ingresos hospitalarios en los individuos afectados y el alto costo para el paciente, la familia y el estado (Landrove & Gámez, 2005).

En Cuba, existe un déficit de medicamentos con acción flebotónica, pues el único que se comercializa es la diosmina (500 mg tableta) (industrial e importado). En su composición se encuentran bioflavonoides naturales, en especial la hesperidina y diosmina, que son metabolitos abundantes en la corteza de los frutos cítricos (Kawaii et al., 1999). El Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos de Cuba (MINSAP, 2017) establece fitomedicamentos con acción flebotónica, elaborados a partir de la corteza seca del fruto de *Citrus limon* (L.) Osbeck (Limón) y *Citrus x aurantium* L. (Naranja agria), respectivamente. Sin embargo, en la provincia de Santiago de Cuba existen grandes limitaciones con el suministro de este órgano vegetal para ambas especies, lo que ha conllevado a una producción muy reducida de estos desde el año 2016 (OPTIMED, 2016-2022). Entre las causas están: la cosecha de estos frutos se realiza en una





determinada época del año y la dificultad que presenta la agricultura para el procesamiento de estas materias primas.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, la Empresa de Farmacias y Ópticas de Santiago de Cuba (OPTIMED) ha establecido dentro de sus líneas de investigaciones, estudios tecnológicos de estos fitomedicamentos con acción flebotónica. *Citrus x aurantium* L. (naranja agria o naranjo amargo) no solo es apreciada por el valor nutritivo de sus frutos, sino también por su actividad biológica demostrada como protectora de los pequeños vasos, antiespasmódica, diurética, antifúngica y antibacteriana. El fruto resulta una fuente importante de vitamina C; el pericarpio de la corteza contiene flavonoides como naringenina, hesperidina y diosmina; aceites esenciales (MINSAP, 2017); ácidos fenólicos; carotenoides y pectina (Maksoud et al., 2021). La hoja contiene también flavonoides, como neohesperidina, neodiosmina, naringina, roifolina (MINSAP, 2017) y diosmetina (Haggag et al., 1999); aceite esencial (MINSAP, 2017), ácido ascórbico, taninos, saponinas, fitoesteroles, terpenoides, proantocianidinas y carbohidratos (Maksoud et al., 2021). Los alcaloides biológicamente activos, como la sinefrina (MINSAP, 2017; Haggag et al., 1999), se encuentran mayormente en el jugo y la corteza del fruto; además de otras vitaminas y minerales (MINSAP, 2017).

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se realizó esta investigación con el objetivo general de evaluar la calidad y estabilidad física, físico-química, química cualitativa y cuantitativa de tinturas de *Citrus x aurantium* L. formuladas a partir de la hoja seca. Se seleccionó este órgano vegetal, debido a que esta especie es un árbol perennifolio o siempreverde, que no pierde sus hojas y pueden obtenerse todo el año; además, la agricultura dispone de la tecnología necesaria para el secado de este órgano vegetal. También, la hoja posee una composición química similar a la corteza del fruto, en cuanto a flavonoides, fenoles, aceites esenciales y ácido ascórbico. La diosmetina presente en la hoja es una flavanona con potente efecto antiplaquetario (Gohel & Davies, 2009; Ahmad et al., 2022) y esta no contiene sinefrina (MINSAP, 2017).

Son escasas las formulaciones con la hoja de esta especie vegetal a nivel internacional; solo se encontró una con la hoja fresca para su uso en microdosis (Muñoz et al., 2024). El desarrollo de esta investigación contribuirá a garantizar la disponibilidad de fitomedicamentos de producción nacional con acción flebotónica en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba para así satisfacer las demandas de salud de la población y la calidad de vida; con un gran impacto social, económico y ambiental.

### Marco Teórico

*Citrus x aurantium* L., cuyo término común es cítrico, designa las especies de grandes arbustos o arbolillos perennes de la familia Rutaceae. Esta es una familia de plantas angiospermas que agrupa alrededor de 160 géneros y 1600 especies. El nombre específico *aurantium* hace referencia al color dorado de sus frutos y deriva del latín *auratus*, que significa "de color de oro". La fruta es conocida generalmente como naranjo agrio (Cuba), naranjo amargo, naranja bigarade, naranja andaluza, naranja de Sevilla, naranja cajera o naranja cachorreña (Venezuela y Argentina). En Paraguay y el noreste de Argentina, se suele nombrar como apepú.

Entre los usos demostrados por la ciencia se encuentran la actividad antioxidante (México), antiinflamatoria, protectora de los vasos sanguíneos, antiagregante plaquetario y antiaterogénico, como posibles opciones para el tratamiento de enfermedades vasculares (Ecuador) (Maksoud et al., 2021).

En la literatura científica, se reporta que los flavonoides, polifenoles, proantocianidinas y antioxidantes aislados de los cítricos actúan como flebotónicos y protectores vasculares, ya que ejercen su acción sobre la permeabilidad y fragilidad capilar, inhiben la agregación plaquetaria humana, elevan el tono venoso en venas periféricas y pueden ser un factor adyuvante para la cicatrización de úlceras en las piernas (Suntar et al., 2018; Cook & Samman, 1996; Benavente-García et al., 1997; Lyseng-Williamson & Perry, 2003; Gismondini et al., 2017; Belcaro et al., 2014; Pokrovsky et al., 2007; Gohel & Davies, 2009). También pueden ejercer su acción sobre el sistema vascular por sus efectos vasodilatadores e inhibiendo distintos sistemas enzimáticos relacionados con la funcionalidad de los vasos (Varona et al., 2003).





## ORANGE JOURNAL

Los estudios de formulación farmacéutica a partir de diversas plantas medicinales han tomado una gran relevancia y auge a nivel mundial y en Cuba, porque no solo permiten disponer de preparados novedosos, sino también contar con fitoterapéuticos de gran interés farmacológico, eficaces y de menor costo para el tratamiento de distintas enfermedades (Mesa Vanegas, 2017).

### Metodología

#### Recolección y procesamiento del material vegetal

Las hojas secas de *Citrus x aurantium* L. fueron suministradas con su certificado de calidad por la UBPC “La Rosita”, ubicada en Sabana Ingenio, latitud 20,055710 oeste y 200 3’ 21” norte, El Caney, municipio de Santiago de Cuba, Cuba. Adicionalmente, una muestra de este órgano vegetal fue llevada al Centro Oriental de Ecosistemas y Biodiversidad (BIOECO) de la ciudad de Santiago de Cuba, Cuba, para corroborar su identificación taxonómica. Posteriormente, se procedió a la determinación de la humedad residual, por el método infrarrojo, según el procedimiento descrito en el Manual de Procedimiento del Laboratorio MEDICUBA-SUIZA de la Universidad de Oriente, Cuba (2018).

#### Formulación de las tinturas

Para la formulación de las tinturas, se analizaron cuatro aspectos:

- **Selección de la materia prima a utilizar en las tinturas:** Se tuvieron en cuenta la sostenibilidad económica de la droga vegetal, su composición química y los efectos farmacotológicos de los componentes químicos presentes (MINSAP, 2017; Gutiérrez et al., 2021; Haggag et al., 1999; Ojito Ramos, 2012).
- **Selección de la concentración de droga seca a utilizar en las tinturas:** Se consideraron las dos concentraciones de droga seca a utilizar en las tinturas, establecidas en la Norma Ramal de Salud Pública de Cuba (NRSP) 311 (MINSAP, 1991) para drogas no heroicas.
- **Selección del método de extracción a utilizar en las tinturas:** Se consideró el método de extracción establecido en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos de Cuba (MINSAP, 2017) para la tintura al 20% a partir de la corteza seca del fruto.
- **Selección del mensturo a utilizar en las tinturas:** Se consideró el mensturo establecido en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos para la tintura al 20% a partir de la corteza seca del fruto (MINSAP, 2017).

#### Elaboración de las tinturas

Se prepararon tres lotes de cada una de las dos formulaciones diseñadas, según la NRSP 311 (MINSAP, 1991) con una modificación, que consistió en la maceración durante 48 h para garantizar una mayor extracción de los constituyentes bioactivos.

- Tintura a la menor concentración de droga seca, normada para drogas no heroicas (MINSAP, 1991), con el mensturo normado para la tintura al 20% a partir de la corteza seca del fruto (MINSAP, 2017).
- Tintura a la mayor concentración de droga seca, normada para drogas no heroicas (MINSAP, 1991), con el mensturo normado para la tintura al 20% a partir de la corteza seca del fruto (MINSAP, 2017).

#### Determinación de los parámetros de control de la calidad físicos, físico-químicos, químicos cualitativos y cuantitativos a las tinturas elaboradas

Una vez obtenidas las tinturas, se les realizaron los controles de calidad físicos y físico-químicos según establece la NRSP 312 (MINSAP, 1991), excepto para el parámetro pH, que se realizó con papel pH. Los parámetros determinados fueron: características organolépticas, pH, índice de refracción, densidad relativa, porcentaje de sólidos totales y análisis capilar. Todos se realizaron por triplicado y se informaron los valores medios de las determinaciones  $\pm$  desviación estándar (DE).





Adicionalmente, se determinó la composición química cualitativa a través de los ensayos del tamizaje fitoquímico (Ochoa et al., 2002) para los siguientes grupos de metabolitos secundarios: fenoles y taninos (ensayo de cloruro férrico), aceites esenciales (ensayo de Sudán III) y flavonoides (ensayos de Shinoda, álcalis, ácido sulfúrico concentrado y Rosemheim). Para determinar el índice de refracción, se utilizó un refractómetro ABBE de procedencia alemana.

Para la determinación de la composición química cuantitativa, se realizó el contenido de fenoles totales por el método colorimétrico de Folin-Ciocalteu, según Palomino, García, Rojano & Diego (2009), con algunas modificaciones. Se leyó la absorbancia a 760 nm utilizando un espectrofotómetro Genesys 10S, de procedencia americana. Se usaron disoluciones de ácido gálico (Sigma, USA) para construir la curva de calibración ( $y = 15,94x - 0,047$ ,  $R^2 = 0,998$ ). Los resultados se expresaron en miligramos equivalentes (Eq) de ácido gálico (AG)/g del extracto. Los valores se expresaron como la media de los análisis realizados por triplicado  $\pm$  DE.

### **Evaluación de la estabilidad de las tinturas**

Los tres lotes de las tinturas al 20% y 50% formuladas, respectivamente, fueron evaluados en su estabilidad física, físico-química, química cualitativa y cuantitativa (NRSP 312, MINSAP, 1991; Ochoa et al., 2002; Palomino et al., 2009), durante un período de 180 días, a temperatura ambiente y envasadas en frascos de vidrio de color ámbar. Para ello, se realizaron varias mediciones por triplicado: al momento de su extracción del percolador (tiempo cero), a los 30 días, a los 90 días y a los 180 días. Los parámetros determinados fueron los mismos que se emplearon en la determinación de los parámetros de control de la calidad física, físico-químico, química cualitativa y cuantitativa. Se consideró que la tintura era estable cuando no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros determinados con respecto al tiempo cero.

### **Selección de la tintura que cumpla con la calidad física, físico-química y química correspondiente**

Los criterios establecidos para la selección de la mejor tintura fueron:

- Mayor porcentaje de sólidos totales.
- Mayor concentración de fenoles totales.
- pH entre 5 y 7.
- Presencia de flavonoides, aceites esenciales, fenoles y taninos.
- Estabilidad física, físico-química y química cualitativa y cuantitativa en el mayor período de tiempo.

Adicionalmente, se realizó una comparación de los resultados de calidad obtenidos con estas tinturas y la formulación normada a partir de la corteza seca del fruto (Tintura 20%) (MINSAP, 2017).

### **Análisis estadístico**

Se llevó a cabo empleando el software Statgraphics Centurion XV versión 15.2.14 del 2007. Para el análisis de la determinación de los parámetros de calidad entre los tres lotes de ambas tinturas y el estudio de estabilidad en el período de 180 días, se empleó un análisis de varianza de clasificación simple (ANOVA). Las diferencias significativas entre grupos fueron determinadas aplicando el test de rangos múltiples: HSD de Tukey (máximas diferencias significativas). En todos los casos se trabajó con un nivel de significación del 95%.

## **Resultados y Discusión**

### **Recolección y procesamiento del material vegetal**

La identificación taxonómica de la especie vegetal corroboró que se trabajó con la hoja de *Citrus x aurantium* L.





El porcentaje de humedad residual determinado por el método infrarrojo fue de 9,446%, el cual se encuentra dentro de los límites permisibles para drogas no oficiales (entre 8-14%), según establece la Farmacopea Británica (British Pharmacopoeia, 2000). Se puede afirmar, bajo este criterio, que el proceso de secado resultó efectivo en la reducción de la cantidad de agua. Chil Núñez et al. (2022) informaron sobre los resultados de la determinación del porcentaje de humedad residual en las hojas secas de esta especie vegetal por el método azeotrópico de tolueno, en dos poblados del municipio de Santiago de Cuba, Cuba (La Gran Piedra y Siboney), siendo de 12,9 y 8,9% respectivamente. El resultado del poblado de Siboney es relativamente similar al obtenido en este estudio para este parámetro. Castillo-Téllez et al. (2017) reportaron el porcentaje de humedad residual para las hojas de esta especie secadas en un secador solar, con valores entre 8,75 y 8,85%; también relativamente cercanos a este estudio.

### Formulación de las tinturas

#### *Selección de la materia prima, concentración de droga seca, método de extracción y mensturo a utilizar en las tinturas*

**Selección de la materia prima a utilizar en las tinturas:** El análisis realizado permitió seleccionar como materia prima la hoja, debido a los criterios que se describen a continuación:

- Esta especie es un árbol perennifolio o siempreverde, que no pierde sus hojas y pueden obtenerse todo el año, con lo que se garantiza la sostenibilidad económica de la materia prima.
- El Ministerio de la Agricultura de Santiago de Cuba dispone de la tecnología necesaria para el secado de este órgano vegetal.
- La hoja posee una composición química cualitativa similar a la corteza, en cuanto a flavonoides, fenoles, aceites esenciales y ácido ascórbico, que justifiquen la indicación como flebotónico. En la literatura científica se reporta que los flavonoides aislados de los cítricos actúan sobre la permeabilidad y fragilidad capilar, inhiben la agregación plaquetaria humana, elevan el tono venoso en venas periféricas y pueden ser un factor adyuvante para la cicatrización de úlceras en las piernas (Benavente-García et al., 1997; Lyseng-Williamson & Peerry, 2003). La diosmetina presente es una flavona con potente efecto antiplaquetario (Gohel & Davies, 2009). Los polifenoles, proantocianidinas y antioxidantes presentes pueden aliviar los síntomas de las enfermedades crónicas venosas (Ordoñez-Gómez et al., 2022).
- La ausencia del alcaloide sinefrina en la hoja es una ventaja, pues se ha demostrado que posee toxicidad cardiovascular, como arritmias ventriculares con alargamiento del complejo QRS (esto representa la despolarización ventricular en un electrocardiograma) y mortalidad en ratas (MINSAP, 2017). Determinadas personas pueden presentar factores de riesgo para ciertas reacciones adversas asociadas con el uso de productos con sinefrina, como: personas con factores de riesgo conocidos para enfermedad cardiovascular, como: alteraciones cardíacas, diabetes, alteraciones tiroideas, enfermedades del Sistema Nervioso Central, glaucoma, feocromocitoma e hipertensión; personas con hiperplasia de próstata, de bajo peso y con tratamiento con hormonas tiroideas y con inhibidores de la monoaminoxidasa, medicamentos para controlar el ritmo cardíaco o la presión sanguínea, o que tomen productos con cafeína (incluidas las bebidas de cola) (Gray & Wolf, 2005).
- La ausencia de furanocumarinas en la hoja con efecto fototóxico (MINSAP, 2017).

**Selección de la concentración de droga seca a utilizar en las tinturas:** El análisis realizado permitió definir la utilización de dos concentraciones de droga seca para la elaboración de las tinturas: 20% y 50% como establece la NRSP 311 (MINSAP, 1991), para drogas con menor actividad (drogas no heroicas). Además, se tuvieron en cuenta las siguientes fundamentaciones: La concentración al 20% está normada para la tintura de esta especie vegetal a partir de la corteza seca del fruto (MINSAP, 2017) y la concentración al 50%, se estima que permitirá garantizar la presencia de una mayor cantidad de principios activos con acción flebotónica comparable a la corteza, si se tiene en cuenta que esta posee un mayor número de componentes y concentración de algunos de los responsables de esta acción.







## ORANGE JOURNAL

**Selección del método de extracción a utilizar en las tinturas:** Se seleccionó el método por percolación, por ser el establecido en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos (MINSAP, 2017) para la tintura al 20% a partir de la corteza seca del fruto.

**Selección del menstuo a utilizar en las tinturas:** Se seleccionó el etanol al 70% por ser el normado para la tintura 20% a partir de la corteza seca del fruto (MINSAP, 2017).

### Elaboración de las Tinturas

Se prepararon seis lotes de las tinturas a partir de la hoja seca: tres lotes al 20% (T20E70) y tres lotes al 50% (T50E70), mediante el método de percolación según la NRSP 311 (MINSAP, 1991). El procedimiento de elaboración se desarrolló acorde a lo establecido por los investigadores y en la norma correspondiente (MINSAP, 1991).

### Determinación de los Parámetros de Control de la Calidad Físicos, Físico-Químicos, Químicos Cualitativos y Cuantitativos a las Tinturas Elaboradas

#### Control de la Calidad Física y Físico-Química a las Tinturas

##### Requisitos organolépticos:

Las características organolépticas para los tres lotes en las tinturas al 20% y 50% fueron similares, mostrando un aspecto de líquido transparente y homogéneo, color ámbar verdoso y olor característico a la planta. El color obtenido para las tinturas a partir de la hoja (ámbar verdoso) difiere de lo reportado en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos (MINSAP, 2017) para la tintura al 20% a partir de la corteza seca del fruto (color amarillo claro). Esto puede deberse a las diferencias en las características propias de ambos órganos vegetales de la especie. Sin embargo, el aspecto coincide con lo normado para la tintura a partir de la corteza seca del fruto (MINSAP, 2017) y el olor, aunque característico a la planta, es más suave para la hoja (MINSAP, 2017).

El comportamiento del color, el olor y el aspecto obtenidos en las tinturas estudiadas se asemejan a lo reportado por Muñoz et al. (2024), quienes informaron que las características organolépticas de las tinturas madres elaboradas a partir de la hoja fresca de esta especie vegetal para ser utilizadas en microdosis fueron un líquido de color verde olivo con olor característico. No se encontraron otras publicaciones científicas que permitieran comparar este resultado para este parámetro.

##### pH:

Los valores de pH (6) son iguales para los tres lotes en ambas tinturas. El valor obtenido revela las características ácido débil de los constituyentes extraídos en ambas tinturas. Estas se pudieran atribuir a la presencia de ácido ascórbico, fenoles, taninos y flavonoides (Gutiérrez et al., 2021). Este valor de pH, además, se encuentra dentro del rango reportado en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos (MINSAP, 2017) para la tintura al 20% a partir de la corteza seca del fruto (5.2-6.2), por lo que se muestra coincidencia con lo normado. Se podría inferir que las tinturas elaboradas a partir de la hoja (20% y 50%) y a partir de la corteza del fruto (20%), poseen componentes químicos con características ácidas débiles similares. Al comparar estos resultados con lo reportado en un estudio realizado en el Estado de Campeche, México, para tinturas madres a partir de la hoja fresca de esta especie vegetal, se muestran coincidencias en cuanto a las características ácido débil (pH de 6.76) (Muñoz et al., 2024). No se encontraron otras publicaciones científicas que permitieran comparar este resultado para este parámetro.

### Índice de refracción, densidad relativa y sólidos totales

En la Tabla 1 se recogen los valores de los parámetros: índice de refracción, densidad relativa y sólidos totales.



**Tabla 1.***Parámetros de calidad físicos para las tinturas de Citrus x aurantium L.*

Tinturas/ Lotes	T20E70			T50E70		
	3001	3002	3003	3001	3002	3003
Índice de refracción	1,3663 ± 0,0003 <sup>a</sup>	1,3666 ± 0,0004 <sup>a</sup>	1,3669 ± 0,0001 <sup>c</sup>	1,3681 ± 0,0004 <sup>b</sup>	1,3681 ± 0,0006 <sup>b</sup>	1,3692 ± 0,0004 <sup>d</sup>
Densidad relativa (g/mL)	0,896 ± 0,0003 <sup>a</sup>	0,896 ± 0,0003 <sup>a</sup>	0,895 ± 0,0006 <sup>a</sup>	0,902 ± 0,0006 <sup>c</sup>	0,900 ± 0,0006 <sup>b</sup>	0,898 ± 0,0006 <sup>b</sup>
Sólidos Totales (%)	1,93 ± 0,03 <sup>a</sup>	1,93 ± 0,04 <sup>a</sup>	1,94 ± 0,01 <sup>a</sup>	3,23 ± 0,03 <sup>b</sup>	3,09 ± 0,03 <sup>b</sup>	2,80 ± 0,11 <sup>c</sup>

**Leyenda:** T20E70: tintura 20%; T50E70: tintura 50%Valores medios ± DE. Letras diferentes entre las tinturas 20 y 50% para cada lote denotan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (ANOVA con prueba post-hoc de Tukey)

Fuente: autoría propia

Como se puede observar en la tabla 1, los valores de los índices de refracción en los tres lotes para cada tintura son bastantes similares e indican que se han extraído sustancias, pues son mayores al del etanol al 70% utilizado como menstruo (1,3638) (PanReacAppliChem ITW Reagents, n/f). Entre las tinturas, para cada lote, los valores son diferentes y resultan superiores para la tintura al 50%. Por tanto, se podría inferir que los compuestos químicos extraídos en ambas tinturas difieren en la propiedad de refractar la luz. Esta observación se corroboró con el análisis estadístico realizado para este parámetro, el que reveló que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas tinturas para los tres lotes, para un 95% de confianza ( $p < 0,05$ ).

Los valores del índice de refracción que se obtuvieron para ambas tinturas de la hoja en sus tres lotes, se encuentran por debajo del rango normado en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos de Cuba (MINSAP, 2017) para la tintura al 20% a partir de la corteza seca del fruto (1,370-1,380); aunque el valor del lote 3003 para la tintura al 50% está más cercano (1,3692 ± 0,0004). Por tanto, se podría estimar que las tinturas elaboradas a partir de la hoja (20% y 50%) y a partir de la corteza (20%), difieren en la propiedad de refractar la luz de los componentes químicos extraídos.

En cuanto a la densidad relativa (Tabla 1), se observa que son bastantes cercanos los valores entre los tres lotes en ambas tinturas; sin embargo, son diferentes entre estas para los tres lotes evaluados. Resultó superior la tintura al 50% en los tres lotes; debido a la mayor concentración de la droga seca utilizada y por tanto una mayor cantidad de metabolitos extraídos. Esta observación se corrobora con el análisis estadístico realizado para este parámetro, el que reveló que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas tinturas para los tres lotes, para un 95% de confianza ( $p < 0,05$ ).

Los valores de la densidad relativa obtenidos en ambas tinturas muestran que se extrajeron compuestos presentes en la hoja, pues difieren de los del etanol 70% (0,789 g/mL) (Djoukeng et al., 2008). Estos valores coinciden con el rango de la densidad relativa establecido en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos de Cuba (MINSAP, 2017) para la tintura al 20% a partir de la corteza seca del fruto (0,8581-0,9581); por lo que se podría inferir que las tinturas elaboradas a partir de la hoja (20% y 50%) y a partir de la corteza (20%), poseen compuestos químicos con densidades relativas similares.

Para el porcentaje de sólidos totales (Tabla 1), se observó que existen diferencias en los valores entre ambas tinturas evaluadas, aunque entre los lotes para cada una de estas son relativamente cercanos, preferentemente para la tintura 20%. Estos resultaron superiores para la tintura al 50%

en los tres lotes; debido a la mayor concentración de droga seca utilizada y por tanto mayor cantidad de metabolitos. El análisis estadístico reveló que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas tinturas en los tres lotes para un 95% de confianza ( $p < 0,05$ ); por tanto, el porcentaje de sólidos totales extraídos es diferente.





Los valores de la tintura al 50% en los tres lotes coinciden con lo normado para este parámetro en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos de Cuba (MINSAP, 2017) para la tintura al 20% a partir de la corteza seca del fruto (mínimo 2%); pero no en los tres lotes de la tintura al 20% pues se encuentran por debajo del 2%. Por tanto, solo la tintura 50% se asemeja a la normada a partir de la corteza seca del fruto (MINSAP, 2017) para este parámetro.

### Análisis capilar

En la Tabla 2 se recogen los resultados del análisis capilar realizado a ambas tinturas.

**Tabla 2.**  
*Análisis capilar por lotes en cada tintura*

Tinturas	Lotes	FRANJA				SF	BANDA		SUBBANDA
		A	Altura (cm)	Color	C	A y Color	Color	Altura (cm)	Color
T20E70	3001	No translúcida	14,2	Carmelita tenue	festonada	Color tenue, translúcida	Verde oscuro, no translúcida	6,0	Amarillo tenue
	3002	No translúcida	14,2	Carmelita tenue	festonada	Color tenue, translúcida	Verde oscuro, no translúcida	5,5	Amarillo tenue
	3003	No translúcida	13,4	Carmelita tenue	festonada	Color tenue translúcida	Verde oscuro, no translúcida	5,0	Amarillo tenue
T50E70	3001	No translúcida	14,3	Carmelita tenue	festonada	Color tenue, translúcida	Verde oscuro, no translúcida	5,0	Amarillo tenue
	3002	No translúcida	12,9	Carmelita tenue	festonada	Color tenue, translúcida	Verde oscuro, no translúcida	4,5	Amarillo tenue
	3003	No translúcida	14,1	Carmelita tenue	festonada	Color tenue, translúcida	Verde oscuro, no translúcida	5,2	Amarillo tenue

**Leyenda:** A: aspecto, C: característica, SF: Subfranja.

Fuente: autoría propia

En este análisis se observó que los aspectos que se definen en la NRSP 312 (MINSAP, 1991) para su interpretación son similares de forma general para los tres lotes en ambas tinturas y entre estas. El color de la imagen en conjunto para cada uno de los lotes en ambas tinturas fue poco coloreada.

Como se observa en la Tabla 2, la altura de la franja para los tres lotes de ambas tinturas fue mayor a ocho, valor que la define como alta (NRSP 312, MINSAP, 1991); por lo que no hay diferencias entre las seis muestras. El aspecto de la franja para los tres lotes en ambas tinturas fue no translúcida, con color carmelita tenue y festonada. Para la subfranja, se obtuvo un color tenue en todas las muestras y es translúcida. Para la banda un color verde oscuro, no translúcida y los valores de la altura similares. Para la subbanda, se pudo apreciar un color amarillo tenue en todas las muestras.

Al observar los tres lotes de las tinturas al 20% con la lámpara ultravioleta a 366nm, se pudo apreciar que en el borde de las franjas presentan una fluorescencia azul violáceo intensa y no hubo cambios en la banda; sin embargo en los tres lotes de la tintura 50% se observó una ligera fluorescencia en esta misma zona y no hubo cambios en ninguna otra parte de la muestra. De forma general, el análisis capilar solo muestra una pequeña diferencia entre ambas tinturas, relacionada a la presencia o concentración de compuestos que presentan fluorescencia a la luz ultravioleta.

Para los parámetros: índice de refracción, densidad relativa, sólidos totales y análisis capilar no se encontraron publicaciones científicas de formulaciones farmacéuticas a partir de la hoja de la especie que permitieran comparar los resultados para estos parámetros.

### Control de la calidad químico a las tinturas

### Composición química cualitativa





En la Tabla 3 se muestran los resultados de la composición química cualitativa para los tres lotes de ambas tinturas.

**Tabla 3.**  
*Composición química de las tinturas evaluadas*

METABOLITOS/ ENSAYOS	TINTURAS/ LOTES	T20E70			T50E70		
		3001	3002	3003	3001	3002	3003
Aceites esenciales	Sudán III	+	+	+	+	+	+
Fenoles y taninos	Cloruroférico	+	+	+	+	+	+
Flavonoides	Shinoda	+	+	+	+	+	+
	Ácidosulfúricoconcentrado	+	+	+	+	+	+
	Álcalis	+	+	+	+	+	+
	Rosemheim	+	+	+	+	+	+

**Leyenda:** T20E70: tintura 20 %; T50E70: tintura 50%; evidencias:+ positivo

Fuente: autoría propia

El comportamiento de ambas tinturas, en sus tres lotes, con relación a la composición química cualitativa, fue similar y positivo para los aceites esenciales, flavonoides, fenoles y taninos; metabolitos marcadores normados en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos de Cuba (MINSAP, 2017) para la corteza de los frutos y la tintura al 20% a partir de este órgano vegetal.

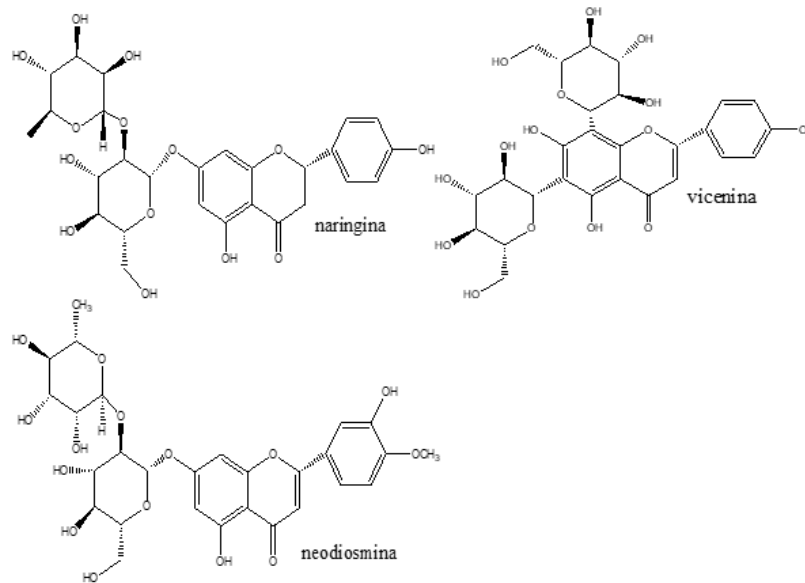
Se plantea en la literatura la presencia de linalool (11%) en el aceite esencial de la hoja (MINSAP, 2017); lo que coincide con los estudios de Azhdarzadeh & Mohammad (2016), que obtuvieron una proporción de 32,6% de linalool y 17,24% de  $\alpha$ -terpineol por el método de hidrodestilación. Sarrou et al., (2013) reportaron que los principales componentes del aceite esencial de la corteza de la naranja agria que crece en Grecia fueron: limoneno (94,67%), mircenol (2%) y linalool (0,67%). Wang et al., (2023), reportaron un total de 17 compuestos identificados en un extracto de la hoja obtenido por ultrasonido, donde los principales constituyentes fueron: linalool (30,46%), acetato de linalilo (13,18%), limoneno (9,28%) y  $\alpha$ -terpineol (9,25%).

Se obtuvo una coloración verde oscura para las seis muestras en el ensayo de cloruro férrico, por lo que se sugiere la posible presencia de taninos del tipo pirocatecólicos (Ochoa et al., 2002); resultado este que coincide con lo reportado por Ojito Ramos et al. (2012) y Villarreal\_Ibarra et al. (2023).

En los ensayos para la determinación de flavonoides, en los tres lotes de las tinturas estudiadas, se pudieron apreciar una gama de colores que van desde el amarillo hasta el rojo intenso, lo que puede estar relacionado con la naturaleza de las estructuras químicas de estos metabolitos secundarios, resultando por ello de gran utilidad práctica. En la reacción con ácido sulfúrico concentrado todas las tinturas mostraron una coloración naranja, indicando la posible presencia de flavanonas (Ochoa et al., 2002; Ojito Ramos et al., 2012). En el ensayo de Shinoda, la aparición de una coloración roja para todas las tinturas, indica la posible presencia de flavonas (Ochoa et al., 2002; Ojito Ramos et al., 2012). En el ensayo con álcalis, los cambios de coloración fueron amarillo-naranja para las tinturas, indicativo de flavanonas y flavonol (Ochoa et al., 2002; Ojito Ramos et al., 2012). En el ensayo de Rosemheim, fue positivo para las antocianidinas, resultado que coincide con Gutiérrez et al. (2021), para extractos en etanol de las hojas de esta especie.

La presencia de flavonoides en esta especie vegetal, ha sido reportada por varios autores. Villarreal et al. (2024), desarrollaron una caracterización fitoquímica del extracto hidroalcohólico de la hoja, mediante pruebas básicas, encontrándose estos metabolitos secundarios. Detectaron mediante cromatografía en capa fina en este extracto la presencia de naringina. Otros autores también han reportado diferentes flavonas, flavonoles y flavanonas (neohesperidina y naringina) en las hojas de varias especies de cítricos incluyendo *Citrus x aurantium* L. (Djoukeng et al., 2008; Kawaii et al., 2000; Sutar et al., 2018). Haggag et al. (1999), identificaron por primera vez en un extracto en etanol de la hoja de la especie, los flavonoides: naringina glucósido (7,3 mg), vicenina (57,7 mg), neodiosmina (109,2 mg), diosmetina glucósido (133,4 mg), isovitexina (70,4 mg); entre otros (Figura 1).





**Figura 1.** Estructuras químicas de flavonoides aislados en la hoja de *Citrus x aurantium* L.  
Fuente: autoría propi.

Chil Núñez et al. (2022) y Camba Ramirez et al., (2022), también obtuvieron los mismos resultados de los grupos de metabolitos determinados en este estudio. Este resultado también coincide con los obtenidos por Murillo, Correa, Cerquera & Méndez (2018), donde se evalúa la presencia de aceites esenciales en la especie *Citrus x aurantium* L.

Los flavonoides, son uno de los metabolitos secundarios que juegan un papel importante en las propiedades farmacológicas de *Citrus x aurantium* L. Se ha reportado, que estos proporcionan actividad flebotónica y vasoprotectora, reforzado por las leucoantocianidinas; así como acción antioxidante comprobada en estudios *in vitro* (Ojito Ramos et al., 2012). La diosmina posee propiedades antiinflamatorias y reduce la permeabilidad capilar, siendo prescrita como diferentes especialidades farmacéuticas. La hesperidina tiene propiedades venotónicas, vasculoprotectoras, flevolíticas, antiartrítica antiinflamatoria y diurética. Su acción es sobre la microcirculación, aumentan la resistencia y la permeabilidad y protegen el endotelio vascular (Alonso, 2024). También poseen efectos analgésicos y antiagregantes plaquetarios. La diosmina y hesperidina, reducen el edema inducido por obstrucción venosa (Granados Loarca, 2003). Las flavonas, como la diosmetina poseen propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas, antiagregantes plaquetaria y antihipertensivas y la neodiosmina tiene acción antiproliferativa en muchos tumores. Con relación a las flavanonas se plantea que la naringina tiene propiedades antitumoral, cardioprotector, inmunomodulador y la neohesperidina se utiliza como hipolipidémico e hipoglucémico (Gutiérrez et al., 2021). Los fenoles en general tienen acción antioxidante, los taninos le proporcionan a las hojas propiedades astringentes y antiinflamatorias (Bruneton, 1993).

### Composición química cuantitativa

La cuantificación de fenoles totales se muestra en la tabla 4 para los tres lotes en ambas tinturas evaluadas.

**Tabla 4.**  
Concentración de fenoles totales en las tinturas evaluadas

Tinturas	LOTES	Concentración de fenoles totales (miligramos Eqde AG/g del extracto) (media± DE)
T20E70	3001	0,016 ± 0,001 <sup>a</sup>
	3002	0,017 ± 0,001 <sup>a</sup>
	3003	0,016 ± 0,000 <sup>a</sup>
T50E70	3001	0,020 ± 0,001 <sup>c</sup>
	3002	0,024 ± 0,002 <sup>b</sup>
	3003	0,025 ± 0,001 <sup>b</sup>

**Leyenda:** T20E70: tintura 20%; T50E70: tintura 50%

Letras diferentes entre las tinturas 20 y 50% para cada lote denotan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (ANOVA con prueba post-hoc de Tukey)

Fuente: autoría propia

Como se puede apreciar en la tabla 4, la concentración de fenoles totales en los tres lotes de ambas tinturas fue similar y resultó mayor para la tintura al 50%, lo que coincide con el resultado de los sólidos totales y la densidad relativa. El análisis estadístico mostró que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas tinturas en los tres lotes, para un 95% de confianza ( $p < 0,05$ ); por tanto, la concentración de fenoles totales es diferente entre estas.

Ojito Ramos et al. (2012), obtuvieron un valor de fenoles totales de  $31,82 \pm 2,81$  mgEqAG/mL, para un extracto de la hoja seca de la especie en etanol 70% obtenido por ultrasonido. Haraoui et al. (2020), reportaron una concentración de fenoles totales para un extracto de la hoja en metanol 80% obtenido por maceración, de  $106,62 \pm 1,87$  mg EqAG/g de peso seco. Wang et al. (2023), obtuvieron valores de  $69,09 \pm 0,61$  mg Eq AG/g de peso seco para un extracto en agua de la hoja obtenido por ultrasonido. Villareal et al. (2023), reportaron una concentración de  $69,42 \pm 3,47$  Eq AG/g para un extracto en etanol de la hoja seca por maceración. En estudios realizados por Ordoñez-Gómez et al. (2018), para cuantificar fenoles en hojas y cáscaras de 12 cítricos, demostraron que las hojas de *Citrus x aurantium* L. poseen mayor contenido de fenoles (1,68 g/100 g) que las cortezas. Como se observa, estos reportes presentan variaciones a pesar de que las unidades de medidas del contenido de fenoles totales son diferentes.

Son diversas las causas que pueden influir en el contenido de un determinado metabolito, como: método de extracción y menstuo, factores genéticos, ontogenéticos, morfogenéticos y ambientales (época de recolección de la planta, la temperatura ambiental, precipitaciones, suelo, luz, organismos, entre otros) (Verma & Shukla, 2015; Li et al., 2020; Vanz et al., 2017; Ashraf et al., 2018; Isah, 2019).

Teniendo en cuenta factores genéticos, la literatura apunta a la existencia de varios miles de genes encontrados en los genomas de las plantas, de los cuales se supone que solo entre el 15 y el 25% contribuyen al metabolismo secundario que conduce a la síntesis de los metabolitos. Estos genes están regulados por diferentes factores de transcripción que influyen en la expresión génica y a su vez afectan el flujo metabólico. En el metabolismo secundario de las plantas, muchas enzimas catalizan la síntesis de múltiples productos a partir de diferentes sustratos. La ontogenia es el proceso completo de desarrollo de un organismo, que comienza con las semillas y pasa por varias etapas: plántula, juvenil vegetativa, maduración y senescencia. Cada etapa presenta características específicas y a lo largo de este ciclo, la concentración de metabolitos primarios y secundarios, como alcaloides y compuestos fenólicos, varía según las condiciones ambientales y las necesidades de defensa de la planta, lo que significa que no se mantienen constantes durante toda su vida (Verma & Shukla, 2015). Desde el punto de vista ambiental, las plantas interactúan con el medio circundante para su supervivencia y, por lo tanto, están influenciadas por varios factores ambientales, incluidos estímulos bióticos y abióticos que regulan la biosíntesis de los metabolitos secundarios. Las plantas de la misma especie cultivadas en diferentes entornos pueden tener diferencias en la concentración de un metabolito secundario particular. Como consecuencia a estos factores se producen en la planta estrés de tipo biótico y abiótico, respectivamente. En respuesta a esto, las plantas producen metabolitos secundarios específicos para contrarrestarlos (Ashraf et al., 2018; Isah, 2019).

### Evaluación de la estabilidad de las tinturas

Las características organolépticas y el pH se mantuvieron similares en los 180 días en estudio, para los tres lotes en ambas tinturas y entre estas, con respecto al tiempo cero; por lo que mantuvieron su estabilidad en cuanto a estos dos parámetros.

En la Tabla 5 se muestra el comportamiento del índice de refracción en el periodo de 180 días para los tres lotes de las tinturas al 20 y 50%, respectivamente.

**Tabla 5.**  
*Comportamiento del índice de refracción en el periodo de 180 días*

TINTURAS	LOTES/ TIEMPO (t) (Días)	t=0	t=30	t= 90	t= 180
T20E70	3001	1,3663 ± 0,0003 <sup>ab</sup>	1,3651 ± 0,0003 <sup>ab</sup>	1,3665 ± 0,0004 <sup>ab</sup>	1,3665 ± 0,0005 <sup>ab</sup>
	3002	1,3666 ± 0,0004 <sup>ab</sup>	1,3665 ± 0,0003 <sup>ab</sup>	1,3660 ± 0,0008 <sup>ab</sup>	1,3663 ± 0,0002 <sup>ab</sup>
	3003	1,3669 ± 0,0001 <sup>ab</sup>	1,3670 ± 0,0003 <sup>ab</sup>	1,3671 ± 0,0002 <sup>ab</sup>	1,3671 ± 0,0001 <sup>ab</sup>
T50E70	3001	1,3681 ± 0,0004 <sup>ac</sup>	1,3684 ± 0,0005 <sup>ac</sup>	1,3684 ± 0,0005 <sup>ac</sup>	1,3682 ± 0,0007 <sup>ac</sup>
	3002	1,3681 ± 0,0006 <sup>ac</sup>	1,3681 ± 0,0006 <sup>ac</sup>	1,3680 ± 0,0006 <sup>ac</sup>	1,3680 ± 0,0006 <sup>ac</sup>
	3003	1,3692 ± 0,0004 <sup>ac</sup>	1,3692 ± 0,0003 <sup>ac</sup>	1,3694 ± 0,0003 <sup>ac</sup>	1,3692 ± 0,0004 <sup>ac</sup>

**Leyenda:** T20E70: tintura 20%; T50E70: tintura 50%

Valores medios ± DE. Letras iguales en los lotes para cada tintura en el tiempo denotan no diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (ANOVA con prueba post-hoc de Tukey)

Fuente: autoría propia

El comportamiento del índice de refracción para los tres lotes de la tintura al 20% y al 50% en el periodo de 180 días fue bastante cercano, se mantuvo la superioridad de los valores de la tintura al 50% y la inferioridad al intervalo de 1,370-1,380 normado para la tintura al 20% de la corteza de los frutos (MINSAP, 2017). El análisis estadístico reveló que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en cada uno de los lotes de las tinturas al 20 y 50%, respectivamente, en el periodo de 180 días con un nivel del 95% de confianza; pero sí entre ambas tinturas en cada uno de los tres lotes, lo que permite confirmar que existen diferencias en la propiedad de refractar la luz de los componentes químicos presentes en estas dos formulaciones en el tiempo. Por tanto, los tres lotes de ambas tinturas mantienen su estabilidad física en el periodo de 180 días de acuerdo al índice de refracción; pero son diferentes entre las dos tinturas.

En la Tabla 6 se muestra el comportamiento de la densidad relativa en el periodo de 180 días para los tres lotes de las tinturas al 20 y 50%, respectivamente.

**Tabla 6.**  
*Comportamiento de la densidad relativa (g/mL) en el periodo de 180 días*

TINTURAS	LOTES/ TIEMPO (t) (Días)	t=0	t=30	t= 90	t= 180
T20E70	3001	0,896 ± 0,000 <sup>ab</sup>	0,895 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,896 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,896 ± 0,001 <sup>ab</sup>
	3002	0,896 ± 0,000 <sup>ab</sup>	0,896 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,896 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,896 ± 0,001 <sup>ab</sup>
	3003	0,895 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,896 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,890 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,895 ± 0,001 <sup>ab</sup>
T50E70	3001	0,902 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,903 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,903 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,902 ± 0,001 <sup>ac</sup>
	3002	0,900 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,900 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,900 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,901 ± 0,001 <sup>ac</sup>
	3003	0,898 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,900 ± 0,002 <sup>ac</sup>	0,900 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,900 ± 0,001 <sup>ac</sup>

**Leyenda:** T20E70-tintura 20%; T50E70: tintura 50%

Valores medios ± DE. Letras iguales en los lotes para cada tintura en el tiempo denotan no diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (ANOVA con prueba post-hoc de Tukey)

Fuente: autoría propia

El comportamiento de la densidad relativa para los tres lotes de la tintura al 20% y al 50% en el periodo de 180 días fue bastante cercano, se mantuvo la superioridad de los valores de la tintura al 50% con respecto

al 20% y ambos dentro del intervalo de 0,8576-0,9586 normado para la tintura al 20 % de la corteza de los frutos (MINSAP, 2017). El análisis estadístico reveló que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en cada uno de los lotes de las tinturas al 20 y 50%, respectivamente, en el periodo de 180 días con un nivel del 95% de confianza; pero sí entre ambas tinturas en cada uno de los tres lotes en el tiempo, lo que permite confirmar que existen diferencias en la densidad relativa de los componentes químicos presentes en estas formulaciones. Por tanto, los tres lotes de ambas tinturas mantienen su estabilidad física de acuerdo a este parámetro en el periodo de 180 días; pero son diferentes entre las tinturas.

En la Tabla 7 se muestra el comportamiento del porcentaje de los sólidos totales en el periodo de 180 días para los tres lotes de las tinturas al 20 y 50%, respectivamente.

**Tabla 7.**  
*Comportamiento del porcentaje de sólidos totales (%) en el periodo de 180 días*

TINTURAS	LOTES/ Tiempo (t) (Días)	t=0	t=30	t= 90	t= 180
T20E70	3001	1,93 ± 0,03 <sup>ab</sup>	1,94 ± 0,04 <sup>ab</sup>	1,94 ± 0,03 <sup>ab</sup>	1,93 ± 0,03 <sup>ab</sup>
	3002	1,93 ± 0,04 <sup>ab</sup>	1,97 ± 0,02 <sup>ab</sup>	1,96 ± 0,02 <sup>ab</sup>	1,93 ± 0,03 <sup>ab</sup>
	3003	1,94 ± 0,01 <sup>ab</sup>	1,94 ± 0,02 <sup>ab</sup>	1,98 ± 0,02 <sup>ab</sup>	1,98 ± 0,02 <sup>ab</sup>
T50E70	3001	3,23 ± 0,03 <sup>ac</sup>	3,23 ± 0,03 <sup>ac</sup>	3,22 ± 0,04 <sup>ac</sup>	3,23 ± 0,03 <sup>ac</sup>
	3002	3,09 ± 0,03 <sup>ac</sup>	3,10 ± 0,04 <sup>ac</sup>	3,06 ± 0,07 <sup>ac</sup>	3,11 ± 0,03 <sup>ac</sup>
	3003	2,80 ± 0,11 <sup>ac</sup>	2,80 ± 0,12 <sup>ac</sup>	2,91 ± 0,03 <sup>ac</sup>	2,91 ± 0,02 <sup>ac</sup>

**Leyenda:** T20E70: tintura 20%; T50E70: tintura 50%

Valores medios ± DE. Letras iguales en los lotes para cada tintura en el tiempo denotan no diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (ANOVA con prueba post-hoc de Tukey)

Fuente: autoría propia

El comportamiento de los sólidos totales para los tres lotes de la tintura al 20% y al 50% en el periodo de 180 días fue bastante cercano desde el punto de vista matemático y se mantuvo la superioridad de los valores de la tintura al 50%. Los valores de los tres lotes de la tintura 50% cumplieron en el tiempo el valor normado para la tintura al 20% de la corteza de los frutos (superior al 2%) (MINSAP, 2017), lo que no ocurrió con los de la tintura 20%. El análisis estadístico reveló que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en cada uno de los lotes de las tinturas al 20 y 50%, respectivamente, en el periodo de 180 días con un nivel del 95% de confianza; pero sí entre ambas tinturas en cada uno de los tres lotes, lo que permite confirmar que existen diferencias en los sólidos totales extraídos en estas dos formulaciones. Por tanto, los tres lotes de ambas tinturas mantienen su estabilidad física en cuanto al porcentaje de sólidos totales en el periodo de 180 días; pero son diferentes entre las tinturas.

El comportamiento del análisis capilar en el periodo de 180 días para los tres lotes de las dos tinturas y entre estas fue similar, todas mostraron el mismo patrón, caracterizado por poseer un borde de la franja festonado de color carmelita tenue, no translúcida y alta; la subfranja translúcida de color tenue, la banda de color verde oscuro no translúcida y la subbanda de color amarillo tenue. Sólo se observa una ligera variación en la altura de la franja y la banda, lo que puede estar influenciado por la temperatura, ya que se ha comprobado que a bajas temperaturas la altura disminuye, mientras que a temperaturas mayores de  $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ , tiende a subir por encima de lo normal (NRSP 311/91) (MINSAP, 1991). Durante el estudio de la estabilidad hubo fluctuaciones de la temperatura ambiental. En el examen bajo la luz UV a 366nm, se pudo observar que los tres lotes de las tinturas al 20% mantuvieron la fluorescencia azul violáceo en la zona superior de la franja, mientras que las del 50% muy ligera fluorescencia durante los 180 días del estudio. Por tanto, los tres lotes de ambas tinturas mantienen su estabilidad física en cuanto al análisis capilar en el periodo de 180 días y son similares ambas tinturas.

La composición química cualitativa se mantuvo sin variación en todos los ensayos realizados hasta los 180 días, demostrándose la presencia de aceites esenciales, flavonoides, fenoles y taninos, para todos los lotes, tanto de las tinturas al 20%, como al 50%. Por tanto, los tres lotes de ambas tinturas mantienen su estabilidad en cuanto a la composición química cualitativa en el periodo de 180 días y son similares ambas tinturas.



En la Tabla 8 se muestra el comportamiento de la cuantificación de fenoles totales en el periodo de 180 días para los tres lotes de las tinturas al 20 y 50%, respectivamente.

**Tabla 8.**

*Comportamiento de la cuantificación de fenoles totales (miligramos Eq de AG/g del extracto) en el periodo de 180 días*

TINTURAS	LOTES/ Tiempo (t) (Días)	t=0	t=30	t= 90	t= 180
T20E70	3001	0,016 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,015 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,018 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,018 ± 0,001 <sup>ab</sup>
	3002	0,017 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,017 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,018 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,016 ± 0,001 <sup>ab</sup>
	3003	0,016 ± 0,000 <sup>ab</sup>	0,016 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,018 ± 0,001 <sup>ab</sup>	0,018 ± 0,002 <sup>ab</sup>
T50E70	3001	0,020 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,020 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,021 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,021 ± 0,002 <sup>ac</sup>
	3002	0,024 ± 0,002 <sup>ac</sup>	0,023 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,024 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,024 ± 0,002 <sup>ac</sup>
	3003	0,025 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,025 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,024 ± 0,001 <sup>ac</sup>	0,022 ± 0,003 <sup>ac</sup>

**Leyenda:** T20E70: tintura 20%; T50E70: tintura 50%

Valores medios ± DE. Letras iguales en los lotes para cada tintura en el tiempo denotan no diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (ANOVA con prueba post-hoc de Tukey)

Fuente: autoría propia

El comportamiento de la cuantificación de los fenoles totales para los tres lotes de la tintura al 20% y al 50% en el periodo de 180 días fue bastante cercano y se mantuvo la superioridad de los valores de la tintura al 50%. El análisis estadístico reveló que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en cada uno de los lotes de las tinturas al 20 y 50%, respectivamente, en el periodo de 180 días con un nivel del 95% de confianza; pero sí entre ambas tinturas en cada uno de los tres lotes, lo que permite confirmar que existen diferencias en la concentración de fenoles totales presentes en estas dos formulaciones. Por tanto, los tres lotes de ambas tinturas mantienen su estabilidad química en cuanto a la concentración de fenoles totales en el periodo de 180 días; pero las tinturas son diferentes.

No se encontraron publicaciones científicas para formulaciones de la hoja de la especie en el tiempo que permitieran comparar los resultados de los parámetros: características organolépticas, pH, índice de refracción, densidad relativa, sólidos totales, análisis capilar, composición química cualitativa y concentración de fenoles totales.

### Selección de la tintura que cumpla con la calidad física, físico-química y química correspondiente

Un análisis integral de los resultados del control de la calidad y estudio de estabilidad a las tinturas elaboradas a partir de la hoja seca de *Citrus x aurantium* L., permitió arribar a las siguientes consideraciones, teniendo en cuenta los criterios establecidos para la selección de la mejor formulación y la comparación con la normada a partir de la corteza seca del fruto (MINSAP, 2017).

Se seleccionó la tintura al 50%, pues aunque ambas formulaciones son similares en el periodo de 180 días en cuanto a propiedades organolépticas, pH, análisis capilar, composición química cualitativa de flavonoides, aceites esenciales, fenoles y taninos; solo esta cumple con el valor de los sólidos totales normado para la tintura 20% a partir de la corteza seca del fruto (MINSAP, 2017) y resulta superior este parámetro al igual que la concentración de fenoles totales, con diferencias estadísticamente significativas (95%).

Por tanto, la tintura al 50% a partir de la hoja seca de esta especie vegetal es la que posee una calidad física, físico-química y una composición química cualitativa comparable a la elaborada a partir de la corteza seca del fruto (MINSAP, 2017) para los parámetros aspecto, pH, densidad relativa, sólidos totales y la presencia de flavonoides, aceites esenciales, fenoles y taninos.

### Conclusiones



## ORANGE JOURNAL

1. Las tinturas al 20% y 50% elaboradas a partir de la hoja seca poseen similares características organolépticas, pH, composición química cualitativa y análisis capilar; pero difieren desde el punto de vista estadístico en el índice de refracción, densidad relativa, porcentaje de sólidos totales y concentración de fenoles totales. Ambas tinturas cumplen con lo normado para la tintura al 20% a partir de la corteza seca del fruto, en cuanto a los parámetros de calidad: aspecto, densidad relativa, pH y composición química cualitativa; no así para el porcentaje de sólidos totales que solo coincide la tintura al 50%.
2. Las seistinturas elaboradas a partir de la hoja seca de *Citrus x aurantium* L. resultaron estables desde el punto de vista físico, físico-químico y químico cualitativo y cuantitativo por un período de 180 días en las condiciones de estudio. El comportamiento de los parámetros evaluados mantiene las mismas semejanzas y diferencias entre la tintura 20 y 50% en el tiempo.
3. La tintura al 50% a partir de la hoja seca de esta especie vegetal posee una calidad física, físico-química y una composición química cualitativa comparable a la tintura al 20% normada a partir de la corteza seca del fruto; lo que constituye una primera evidencia que sienta las bases de futuros estudios tecnológicos como flebotónico.

### Proyecciones futuras

1. Evaluar otros parámetros de calidad física, química cualitativa y cuantitativa para la tintura al 50% elaborada a partir de la hoja seca, en un mayor número de lotes y épocas del año.
2. Desarrollar estudio de estabilidad físico, físico-químico y químico a la tintura al 50% elaborada a partir de la hoja seca, en un periodo de dos años.

### Referencias bibliográficas

- Ahmad, T., Javed, A., Khan, T., Althobaiti, Y. S., Ullah, A., Almutairi, F. M., & Shah, A. J. (2022). Investigation into the antihypertensive effects of diosmetin and its underlying vascular mechanisms using rat model. *Pharmaceuticals*, 15(8), 951. <https://doi.org/10.3390/ph15080951>
- Alonso, J.R. (2024). *Aparato cardiovascular. Várices*. Asociación Argentina de Fitomedicina. [http://www.colfarn.org.ar/biblio/biblio\\_archivos/VARICES.pdf](http://www.colfarn.org.ar/biblio/biblio_archivos/VARICES.pdf)
- Ashraf, M.A., Iqbal, M., Rasheed, R., Hussain, I., Riaz, M., & Arif, M.S. (2018). Environmental stress and secondary metabolites in plants: an overview. *Plant Metabolites and Regulation under Environmental Stress*, 153-67. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-812689-9.00008-X>
- Azhdarzadeh, F., & Mohammad, H. (2016). Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Leaf, Ripe and Unripe Peel of Bitter Orange (*Citrus aurantium*) Essential Oils. University of Khuzestan, Iran. *Nutrition and Food Sciences Research*, 3(1), 43-50. <http://doi.org/10.18869/acadpub.nfsr.3.1.43>
- Belcaro, G., Dugall, M., Luzzi, R., Hosoi, M., & Corsi, M. (2014). Improvements of venous tone with pycnogenol in chronic venous insufficiency: An *ex vivo* study on venous segments. *International Journal of Angiology*, 23(1), 47-52. <http://doi.org/10.1055/s-0033-1363785>
- Benavente-García, O., Castillo, J., Marin, F. R., Ortuño, A., & Del Río, J. A. (1997). Uses and properties of citrus flavonoids. *Journal of agricultural and food chemistry*, 45(12), 4505-4515. <http://doi.org/10.1021/JF970373S>
- British Pharmacopoeia Commission (2000). *British Pharmacopoeia 2000: Published on the Recommendation of the Medicines Commission Pursuant to the Medicines Act 1968 and Notified in Draft to the European Commission in Accordance with Directive 98/34/EEC*. Editor: Stationery Office, 2000: Great Britain. Dept. of Health and Social Services, Northern Ireland. Vol. 1. Disponible en: <https://www.pharmacopoeia.com/>
- Bruneton, J. (1993). *Farmacognosia, Fitoquímica Plantas Medicinales*. Segunda edición. Editorial Acribia S.A. ISBN 978-84-200-0956-8
- Camba Ramirez, W. E., Petroche Torres, D. J., Cortez Suarez, L. A., & Mariscal Santi, W. E. (2022). Tamizaje fitoquímico, fenoles totales y actividad antioxidante del *Citrus aurantium*. *RECIAMUC Ecuador*, 6(3), 470-479. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/6.\(3\).julio.2022.470-479](https://doi.org/10.26820/reciamuc/6.(3).julio.2022.470-479)
- Castillo-Téllez, M., Ovando-Sierra, J.C., Andrade-Durán, J.E., & Lezamazárraga, F. (2017). Cinética de secado de la hoja de naranja amarga (*Citrus aurantium*), bajo condiciones controladas y en un





- secador solar directo con convección natural y forzada. *Revista de Sistemas Experimentales*, 4(11), 34-41. Disponible en: <https://acortar.link/jsDFOG>
- Chil Núñez, I., Pérez Rondón, L., Hanlan Paumier, K., & Costa Acosta, J. (2022). Influencia de variables meteorológicas en la especie medicinal *Citrus x aurantium* L. *Revista Científica Del Amazonas*, 5(9), 14-25. <https://doi.org/10.34069/RA/2022.9.02>
- Cook, N.C., & Samman, S. (1996). Flavonoid-Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 7(2), 66-76. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(95\)00168-9](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(95)00168-9)
- Djoukeng, J. D., Arbona, V., Argamasilla, R., & Gomez-Cadenas, A. (2008). Flavonoid Profiling in Leaves of *Citrus* Genotypes under Different Environmental Situations. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(23), 11087-97. <https://doi.org/10.1021/jf802382y>
- Empresa de Farmacias y Ópticas (OPTIMED) (2016-2022). *Planes de Producción de Fito y Apifármacos 2016-2022*, Santiago de Cuba, Cuba
- Gallardo, U. J., Seuc, A. H., Zangronis, L., Rubio, Y., Puentes, I., López, L., & Domínguez, E. (2005). Impacto de la mortalidad por enfermedades vasculares periféricas, Cuba 2000. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*, 6(1). <https://acortar.link/CiyW41>
- Gismondì, A., Di Marco, G., Canuti, L., Canini, A. (2017). Antiradical activity of phenolic metabolites extracted from grapes of white and red *Vitis vinifera* L., cultivars. *Bitis*, 56, 19-26. <https://doi.org/10.5073/vitis.2017.56.19-26>
- Gohel, M.S., & Davies, A.H. (2009). Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Current vascular pharmacology*, 7(3), 303-308. <https://doi.org/10.2174/157016109788340758>
- Granados Loarca, E. A. (2003). Uso de flavonoides (Hesperidina) en el tratamiento de venas varicosas vesicales sangrantes. *Actas Urológicas Españolas*, 27(9), 732-734. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-48062003000900012](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062003000900012)
- Gray, S., & Woolf, A. D. (2005). *Citrus aurantium* used for weight loss by an adolescent with anorexia nervosa. *Journal of adolescent health*, 37(5), 414-415. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2004.12.011>
- Gutiérrez, M. D. C. V., Méndez, M. D. R. L., Ramírez, M. D. J. G., Tun, S. G. D. R. C., & Rosado, L. O. V. (2021). El tamizaje fitoquímico de la naranjaagria (*Citrus aurantium*L.), estrategia para su valoración por los estudiantes de la carrera en químico farmacéutico biológico de la UACAM. *Revista de Boletín REDIPE*, 10(10), 125-130. <https://doi.org/10.36260/rbr.v10i10.1471>
- Haggag, E. G., Mahmoud, I. I., Abou-Moustafa, E. A., & Mabry, T. J. (1999). Flavonoids from the leaves of *Citrus aurantium* (Sour Orange) and *Citrus sinensis* (Sweet Orange). *Asian Journal of Chemistry*, 11(3), 707-714. <https://acortar.link/wKuzsc>
- Haraoui, N., Allem, R., Chaouche, T.M., & Belouazni, A. (2020). *In-vitro* antioxidant and antimicrobial activities of some varieties *Citrus* grown in Algeria. *Advances in Traditional Medicine*, 20, 23-34. <https://doi.org/10.1007/s13596-019-00379-9>
- Isah, T. (2019). Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. *Biological Research*, 52(39). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40659-019-0246-3>
- Kawaii, S., Tomono, Y., Katase, E., Ogawa, K., & Yano, M. (1999). Quantitation of flavonoid constituents in citrus fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(9), 3565-71. <https://doi.org/10.1021/jf990153+>
- Kawaii, S., Tomono, Y., Katase, E., Ogawa, K., Yano, M., Koizumi, M., ... & Furukawa, H. (2000). Quantitative Study of Flavonoids in Leaves of citrusPlants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(9), 3865-71. Doi: <https://doi.org/10.1021/jf000100o>
- Laboratorio MEDICUBA-SUIZA. (2018). *Manual de Procedimiento. Balanza de Humedad Residual MB-110*. Santiago de Cuba: Universidad de Oriente. Disponible en: [www.pce-instruments.com](http://www.pce-instruments.com)
- Landrove, O.R., & Gámez, A.B. (2005). La Transición epidemiológica y las Enfermedades Crónicas No Transmisibles en las Américas y en Cuba: el Programa de intervención cubano. *Reporte Técnico de Vigilancia*, 10(6). [http://bvs.sld.cu/uats/rtv\\_files/2005/landrove.html](http://bvs.sld.cu/uats/rtv_files/2005/landrove.html)
- Li, Y., Kong, D., Fu, Y., Sussman, M.R., & Wu, H. (2020). The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant physiology biochemistry*, 148, 80-9. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>





- Lyseng-Williamson, K.A., & Perry, C.M. (2003). Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs*, 63, 71. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363010-00005>
- Maksoud, S., Abdel-Massih, R. M., Rajha, H. N., Louka, N., Chemat, F., Barba, F. J., & Debs, E. (2021). *Citrus aurantium* L. Active Constituents, Biological Effects and Extraction Methods. An Updated Review. *Molecules*, 26(19), 5832. <https://doi.org/10.3390/molecules26195832>
- Mesa Vanegas, A. M. (2017). Una visión histórica en el desarrollo de fármacos a partir de productos naturales. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 48(3), 16-27. <https://www.redalyc.org/pdf/579/57956616003.pdf>
- MINSAP. (1991). *NRSP311. Extractos fluidos y tinturas. Procesos tecnológicos*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Disponible en: <https://acortar.link/nNEOvb>
- MINSAP. (1991). *NRSP312. Extractos fluidos y tinturas. Métodos de Ensayos*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Disponible en: <https://acortar.link/yIrY3i>
- MINSAP. (2017). *Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos*. 2da Edición. Cuba: ECIMED. Disponible en: <https://acortar.link/59wQDp>
- Moñux, G.D. (2007). *Libro de la Salud Cardiovascular, Capítulo 61: Enfermedades de las venas*. Varices y trombosis venosa profunda. Disponible en: [https://www.fbbva.es/microsites/salud\\_cardio/mult/fbbva\\_libroCorazon\\_cap61.pdf](https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap61.pdf)
- Muñoz, C.A., Jaimes, K.A., Reyes, C.U., & Suárez, M.J. (2024). Obtención de Tinturas Madres a partir de Plantas Medicinales de uso común en el Estado de Campeche. En: López F, editor. *Investigación en Ciencias de la Salud, revisión interdisciplinaria* (Tomo II). México: Científico- Técnica Ocronos. <https://doi.org/10.58842/NEYF7432>
- Murillo, E.P., Correa, J.L.C., Cerquera, C.C.O., & Méndez, J.J.A. (2018). Potencial antimicrobiano y citotóxico del aceite esencial de *Citrus aurantium* Engl (naranja agria) y de *Swingleaglutinoso* Merr (limón de cerco). *Revista Cubana De Plantas Medicinales*, 23(3). Recuperado a partir de <https://revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/view/795>
- Ochoa, A., López, T., & Colombat, M. (2002). *Farmacognosia y Química de los productos naturales*. Santiago de Cuba: Editorial UO. ISBN959-207-012-1. 12-30
- Ojito Ramos, K., Herrera Sánchez, Y., Vega Pérez, N., & Portal Villafañá, O. (2012). Actividad Antioxidante *in vitro* y toxicidad de extractos hidroalcohólicos de hojas de *Citrus* pp. (Rutaceae). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 17(4), 368-379. <http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v17n4/pla08412.pdf>
- Ordoñez-Gómez, E.S., Reátegui-Díaz, D., & Villanueva-Tiburcio, J.E. (2018). Polifenoles totales y capacidad antioxidante en cascara y hojas de doce cítricos. Facultad de ciencias Agropecuarias, Universidad Nacional de Trujillo. *Scientia Agropecuaria*, 9(1), 113-121. <http://dx.doi.org/10.17268/sci.agropecu.2018.01.13>
- Palomino, L.R., García, C.M., Rojano, B.A., & Diego, L. (2009). Determinación del contenido de fenoles y evaluación de la actividad antioxidante de propóleos recolectados en el Departamento de Antioquia (Colombia). *Vitae*, 16(3), 388-95.
- PanReacAppliChem ITW Reagents (n/f). *Etanol 70 % para análisis*. Disponible en: <https://itwreagents.com/iberia/es/product/etanol-70-para-analisis/A2192>
- Pokrovsky, A. V., Saveljev, V. S., Kirienko, A. I., Bogachev, V. Y., Zolotukhin, I. A., Sapelkin, S. V., ... & Tolstikhin, V. Y. (2007). Surgical correction of varicose vein disease under micronized diosmin protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANS). *Angiology and Vascular Surgery*, 13(2), 47-55. <https://europepmc.org/article/med/18004259>
- Rodríguez, J. R. E., Quesada, F. F., & Montoya, S. B. (2014). Prevalencia y características clínicas de la enfermedad venosa crónica en pacientes atendidos en Atención primaria en España: resultados del estudio internacional Vein Consult Program. *Cirugía Española*, 92(8), 539-546. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2013.09.028>
- Sarrou, E., Chatzopoulou, P., Dimassi-Therious, K., & Therios, I. (2013). Volatile constituents and antioxidant activity of peel, flower and leaf oils of *Citrus aurantium* L. growing in Greece. *Molecules*, 18(9), 10639-10647. <https://doi.org/10.3390/molecules180910639>





- Seuc, A., Domínguez, E., Gallardo, U., López, L., García, R., López, L., & González, O. (2004). Mortalidad y Años de Vida Perdidos por Mortalidad prematura en mujeres cubanas: 1990, 1995 y 2000. *Revista Cubana Salud Pública*, 30(4). [http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662004000400002](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662004000400002)
- Suntar, I., Khan, H., Patel, S., Celano, R., & Rastrelli, L. (2018). An Overview on *Citrus aurantium* L: Its functions as food ingredient and therapeutic agent. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018(1), 7864269. <https://doi.org/10.1155/2018/7864269>
- Vanz, B.C., Minatel, O.I., Gómez-Gómez, H.A., & Pereira, L.G.P. (2017). Medicinal plants: Influence of environmental factors on the content of secondary metabolites. In: Ghorbanpour, M., Varma, A. (eds) *Medicinal plants environmental challenges*. Springer, Cham. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-68717-9>
- Varona, M., Martin, A., Sanchez, J., Tamargo, J., Cancio, M., Sanchez, S., ... & Coll-Vinent, B. (2023). Sex-related differences in benefits of anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation: a subanalysis of the EMERG-AF study. *Emergencias*, 35, 252-260. DOI: <https://doi.org/10.55633/s3me/E040.2023>
- Verma, N., & Shukla, S. (2015). Impact of various factors responsible for fluctuation in plant secondary metabolites. *Journal of Applied Research on Medicinal Aromatic Plants.*, 2(4), 105-13. <http://doi.org/10.1016/j.jarmap.2015.09.002>
- Villarreal\_Ibarra, E., Cadenas-González, M., Méndez- Morales, F., Bolio-López, G., Hernández-Villegas, M., Rivera-Torres, N., Almenares-López, D., & Rivas Morales, C. (2024). Validación del potencial antioxidante de *Citrus aurantium* en Tabasco, México. *Revista de Investigaciones Universidad del Quindío*, 35(1), 248–59. <https://doi.org/10.33975/riuq.vol35n1.1157>
- Wang, G.H., Huang, C.T., Huang, H.J., Tang, C.H., & Chung, Y.C. (2023). Biological Activities of *Citrus aurantium* Leaf Extract by Optimized Ultrasound-Assisted Extraction. *Molecules*, 28, 7251. <https://doi.org/10.3390/molecules28217251>



DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2024.12.04>

Cómo citar:


Santos-Montoya, L.M., Guerra-Vera, E., Del Toro-Alvarez, D., & Bosch-Rubio, A. (2024). Evaluación preliminar del desempeño del proceso de formulación en el "Laboratorio Farmacéutico Oriente". *Orange Journal*, 6(12), 46-56. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2024.12.04>

## Evaluación preliminar del desempeño del proceso de formulación en el "Laboratorio Farmacéutico Oriente"

### Preliminary performance evaluation of the formulation process at "Laboratorio Farmacéutico Oriente"

Recibido: 14 de noviembre de 2024      Aceptado: 20 de diciembre de 2024

Escrito por:

**Leydis Milenes Santos-Montoya<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-5557-6088>**Enrry Guerra-Vera<sup>2</sup>** <https://orcid.org/0009-0008-4091-7725>**Dania Del Toro-Alvarez<sup>3</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-5491-3943>**Arlobia Bosch-Rubio<sup>4</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-6227-4686>

#### Resumen

Este trabajo consistió en una evaluación preliminar del proceso de formulación dentro de la línea de producción de Soluciones Parenterales en el "Laboratorio Farmacéutico Oriente" a través de la calificación del desempeño.

El estudio comenzó con la caracterización del proceso. Se recolectaron muestras durante siete meses y se determinaron los parámetros físicos, químicos y microbiológicos de las soluciones parenterales. Esto permitió la verificación de la funcionalidad del sistema, respaldando su validación.

En la evaluación de las soluciones de Agua Estéril para Inyección, todos los parámetros cumplieron con los estándares de calidad establecidos durante las etapas de preparación y final del proceso: pH (5-7 unidades), conductividad (por debajo de 2.1  $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ ) y ausencia de sustancias oxidables. De manera similar, las soluciones de Cloruro de Sodio al 0.9% cumplieron con los requisitos, con concentraciones entre el 97.0% y el 103.0%, y pH entre 4.5 y 7.0. Ambas soluciones fueron incoloras, inodoras y transparentes (sabor salino en el cloruro), libres de partículas, estériles (ausencia de partículas) y tenían endotoxinas bacterianas de 0.005 UI/mL. Estos resultados confirman que el proceso está bajo control, lo que demuestra el correcto funcionamiento del sistema de formulación.

**Palabras clave:** soluciones parenterales, cloruro de sodio, formulación, laboratorio farmacéutico oriente.

<sup>1</sup> Chemical Engineer, Pharmaceutical Laboratory Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. Corresponding author. Email: [leidi@lfo.biocubafarma.cu](mailto:leidi@lfo.biocubafarma.cu)

<sup>2</sup> Chemical Engineer, Pharmaceutical Laboratory Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [enry@lfo.biocubafarma.cu](mailto:enry@lfo.biocubafarma.cu)

<sup>3</sup> Chemical Engineer, Doctor of Science in Chemical Engineering, Associate Professor, Director of Science and Innovation, University of Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [daniadt@uo.edu.cu](mailto:daniadt@uo.edu.cu)

<sup>4</sup> Chemical Engineer, Master's in Chemical Processes, Pharmaceutical Laboratory Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [arlobia@lfo.biocubafarma.cu](mailto:arlobia@lfo.biocubafarma.cu)





### Abstract

This work involved a preliminary evaluation of the formulation process within the Parenteral Solutions production line at "Laboratorio Farmacéutico Oriente" through performance qualification.

The study began with process characterization. Samples were collected over seven months, and physical, chemical, and microbiological parameters of the parenteral solutions were determined. This allowed for the verification of the system's functionality, supporting its validation.

In the evaluation of Sterile Water for Injection solutions, all parameters met established quality standards during the preparation and final stages of the process: pH (5-7 units), conductivity (below 2.1  $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ ), and absence of oxidizable substances. Similarly, Sodium Chloride 0.9% solutions met requirements, with concentrations between 97.0% and 103.0%, and pH between 4.5 and 7.0. Both solutions were colorless, odorless, and transparent (saline taste in chloride), free of particulate matter, sterile (absence of particles), and had bacterial endotoxins of 0.005 EU/mL. These results confirm that the process is under control, demonstrating the correct functioning of the formulation system.

**Keywords:** parenteral solutions, sodium chloride, Formulation, Eastern Pharmaceutical Laboratory.

### Introducción

La empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente, perteneciente a la Organización Superior de Dirección Empresarial (OSDE) BIOCUBAFARMA, tiene la responsabilidad social de producir a nivel nacional el 100% de las vendas enyesadas, el 100% de las sales de rehidratación oral, el 15% de la forma farmacéutica tabletas, y en menor medida, productos naturales en forma sólida. Además, produce el 50% de las soluciones concentradas para hemodiálisis y el 80% de las soluciones parenterales que se distribuyen en Cuba.

Las soluciones parenterales son preparaciones estériles que contienen uno o más principios activos (como dextrosa, metronidazol, sodio o potasio), utilizando como base agua destilada con las características que para uso farmacéutico se denomina agua para inyección (Web of Pharma, 2022).

El uso generalizado de soluciones parenterales como un medio directo para modificar el volumen y la composición del líquido extracelular, y a través de este, el líquido intracelular, así como vehículo para la administración de diversos medicamentos, constituye una solución útil en la terapia de rehidratación y reposición de electrolitos. Existe una variedad de soluciones de diferentes tipos destinadas a diversos usos, que se utilizan de forma rutinaria, fundamentalmente por vía endovenosa, como un abordaje directo y rápido al medio interno. Precisamente, esta posibilidad de influir de manera rápida y directa representa una ventaja que marcó un hito en la terapéutica (Álvarez Fornaris et al., 2011). Estas soluciones se suministran al cuerpo humano por inyección o infusión, con el propósito de corregir el equilibrio hidroelectrolítico (Romero et al., 2017). Para que estas soluciones puedan ser administradas al paciente de forma correcta, eficiente y segura, es necesario que tengan un nivel altamente riguroso de esterilidad, es decir, que se evite la presencia de microorganismos, agentes contaminantes y pirógenos. Es importante puntualizar que este proceso es solo una parte del control de calidad, que también incluye la limpieza, neutralidad, isotonicidad y apirogenicidad (Vila Jato, 2001). De ahí la necesidad de controlar el cumplimiento de las normas de los parámetros de calidad, como la conductividad, el pH, la concentración del principio activo y otros.

El valor de estas variables está sujeto, en gran medida, al buen funcionamiento del equipamiento que conforma el sistema de formulación, el cual es responsable del proceso productivo de las soluciones parenterales.

En un proceso de evaluación técnica realizado en el año 2018 en el Laboratorio Farmacéutico Oriente, se detectó que este sistema se encontraba deteriorado y, por lo tanto, no cumplía con los parámetros de calidad. Teniendo en cuenta esto, la fábrica se vio en la necesidad de sustituir el sistema existente, adquiriendo un nuevo sistema de formulación en marzo de 2022. Para comenzar a utilizar este sistema, previamente debe ser validado, como lo exige la industria farmacéutica, para asegurar la calidad de los sistemas, servicios,





procesos, equipos y pruebas analíticas, las cuales se encuentran implementadas y debidamente aplicadas en la industria farmacéutica (Pérez Castillo, 2015; CECMED, 2017).

Para desarrollar este proceso, debe evidenciarse con documentación que demuestre que el proceso cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas y conduce a los resultados esperados (Romero Vargas & Martínez Niño, 2017). La validación consta esencialmente de cuatro etapas: calificación del diseño (CD), calificación de la instalación (CI), calificación de la operación (CO) y calificación del desempeño (CP) (Rodríguez, 2020), siendo la última etapa la que se desarrolla en este trabajo.

A partir de lo anteriormente expuesto, el objetivo general de este trabajo fue determinar las características físico-químicas, microbiológicas y de endotoxinas bacterianas en las soluciones parenterales agua estéril para inyección y cloruro de sodio 0,9%, para compararlas con las normas establecidas por la farmacopea y de esta forma corroborar que el nuevo sistema de formulación permite la obtención de las soluciones con la calidad requerida.

### Marco Teórico

Una solución parenteral es una preparación líquida estéril que puede contener electrolitos, nutrientes, fármacos y/o azúcares. La esterilización es el proceso de eliminación o destrucción de toda forma de vida microbiana presente en un objeto o sustancia, impidiendo su posterior contaminación. Este proceso comprende todos los procedimientos físicos, mecánicos y químicos utilizados para destruir gérmenes patógenos. Para lograr la esterilización, existen diversos métodos, que pueden clasificarse como químicos o físicos (Montes-González et al., 2017).

### Materiales y Métodos

Se realizó la determinación de las características físico-químicas, microbiológicas y de endotoxinas bacterianas en las soluciones parenterales agua estéril para inyección y cloruro de sodio 0.9%. Estos productos se obtienen a partir del sistema de formulación que se evalúa. Una vez obtenido el conjunto de datos de estas variables, se procedió a comparar los resultados con los valores establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (Web of Pharma, 2022), tal como se muestra en las Tablas 1 y 2. El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con el programa Statgraphics versión 4.0.

**Tabla 1.**

*Requerimientos de Calidad establecidos en la Farmacopea para la solución parenteral Agua estéril para Inyección*

Etapas	Índice de calidad	Límites
Formulación	Aspecto organoléptico	Solución incolora, inodora, transparente, insípida y libre de partículas materiales.
	pH	5,0 – 7,0
	Sustancias Oxidables	No debe contener.
	Conductividad	Hasta 2,1 $\mu$ S/cm
Producto terminado	Esterilidad	Ausencia de microorganismos viables en las muestras.
	Endotoxinas bacterianas	Menor que 0,5 UE/mL

Fuente: Elaborada por los autores con los datos de la Web of Pharma, 2022





**Tabla 2.**

*Requerimientos de Calidad establecidos en la Farmacopea para la solución parenteral Cloruro de sodio 0,9%*

<b>Etapas</b>	<b>Índice de calidad</b>	<b>Límites</b>
Formulación	Aspecto organoléptico	Solución incolora, inodora, transparente de sabor salado y libre de partículas materiales.
	pH	4,5– 7,0
	Contenido de Cloruro de Sodio.	(0,873-0,927) g/100 mL equivalente a (97,0 - 103,0) %
Producto terminado	Esterilidad	Ausencia de microorganismos viables en las muestras enyesadas
	Endotoxinas bacterianas	No mayor 0,5 UE/mL

Fuente: Elaborada por los autores con los datos de la Web of Pharma, 2022

### Metodología

La conductividad se determinó con un equipo EC-METER GLP31+, utilizando una solución patrón de 147  $\mu\text{S}/\text{cm}$  y agua destilada.

El pH se determinó mediante un pHmetro GLP-21+, empleando los reactivos cloruro de potasio saturado, solución buffer pH 4 y pH 7, y agua destilada.

La determinación de sustancias oxidables en el agua se realizó con un mechero de gas, utilizando los reactivos ácido sulfúrico al 10% y permanganato de potasio 0.02 M.

La concentración de cloruro de sodio se determinó con una bureta de 25 mL y una solución factorada de nitrato de plata 0.1 N, con solución indicadora de cromato de potasio al 5%.

Entre los análisis realizados a las soluciones parenterales Agua Estéril para Inyección y Cloruro de Sodio 0.9% como productos terminados, se encuentran: el ensayo de endotoxinas bacterianas (LAL) y el ensayo de esterilidad. Para el ensayo de endotoxinas bacterianas, se emplearon micropipetas de precisión ajustable de (100 – 1000)  $\mu\text{L}$ , pipeta de repetición y los reactivos: agua reactiva LAL (LRW), reactivo Pyrochrome, buffer de reconstitución del Pyrochrome, buffer Glucashield, control estándar de endotoxina (CSE) de 10 ng/vial E. coli O113:H10 y alcohol al 70%. El ensayo de esterilidad se realizó en una cabina de seguridad citostática y microbiológica modelo BIO – IIA, con una incubadora refrigerada FRIOCELL, utilizando los reactivos alcohol etílico al 70% y los medios de cultivo tioglicolato medio y triptonsoya caldo.

Además, se utilizaron diversos materiales de laboratorio, tales como: vasos de precipitado de 100 mL, pipetas aforadas de 0.5 mL, papel de filtro, fósforo y temporizador, puntas estériles y apirógenas en cajas cerradas de 96 unidades de 100  $\mu\text{L}$  y 1000  $\mu\text{L}$ , puntas para pipeta de repetición de 2.5 mL, guantes quirúrgicos, paño antipelusa, presilla para sujetar mangueras, papel aluminio, pipetas serológicas de 1 mL estériles, agujas inyectoras, cintas para control de la esterilización por vapor y pinzas para membrana.

La conductividad y el pH se determinaron siguiendo las instrucciones del laboratorio y la Farmacopea (INS 20.062 S., 2021; INS 20.001 S, 2022; Web of Pharma, 2022), mediante el método potenciométrico. Las sustancias oxidables del agua se determinaron según la instructiva establecida (INS 20.009 S, 2021).

El aspecto organoléptico se determinó mediante la toma de muestra de la solución y su posterior observación. La concentración de cloruro se realizó por el método volumétrico (Web of Pharma, 2022), observando el cambio de color de la solución de amarillo a rojo salmón.

El ensayo LAL se realizó mediante el método cromogénico cinético, según las instructivas establecidas (INS 02.377, 2021, INS 02.002, 2022).





El ensayo de esterilidad se realizó mediante el método de filtración por membrana. La ausencia de crecimiento microbiano en los medios de cultivo indica que el producto pasa el ensayo y el lote se acepta (INS 01.343, 2022).

### Resultados y Discusión

Se procesaron 52 lotes de Agua Estéril para Inyección y 1446 lotes de Cloruro de Sodio 0.9%, ambos en formato de 500 mL, correspondientes a los meses de marzo a octubre de 2022. En cumplimiento con la Farmacopea, los resultados se presentan en dos etapas: etapa de preparación de las soluciones parenterales y etapa de producto terminado.

### Resultados de las determinaciones de las propiedades de la solución parenteral Agua Estéril para Inyección

Dentro de los procesos productivos de la Industria Farmacéutica, el agua es uno de los elementos más empleados como componente principal de las distintas formulaciones, siendo considerada la principal materia prima dentro del sector farmacéutico (Standard Methods Committee of the American Public Health Association, American Water Works Association, and Water Environment Federation, 2017). La evaluación física, físico-química y química permite conocer la calidad del agua para inyección que se emplea en la elaboración de fármacos y así determinar si se encuentra dentro de los rangos permitidos por las normativas (Gómez, Villanueva y Henríquez, 2018).

En la Tabla 3 se muestran los resultados estadísticos de la determinación del pH y la conductividad, obtenidos a partir de la aplicación del programa Statgraphics versión 4.0. En ella se destacan los valores mínimos y máximos, donde se observa el cumplimiento de los índices establecidos en la Tabla 1.

#### ➤ Resultados de la etapa de preparación de las soluciones parenterales

Los análisis determinados a esta solución parenteral en la etapa de formulación incluyen pH, conductividad, sustancias oxidables y aspectos organolépticos.

**Tabla 3.**

*Resultado estadístico Agua estéril para inyección*

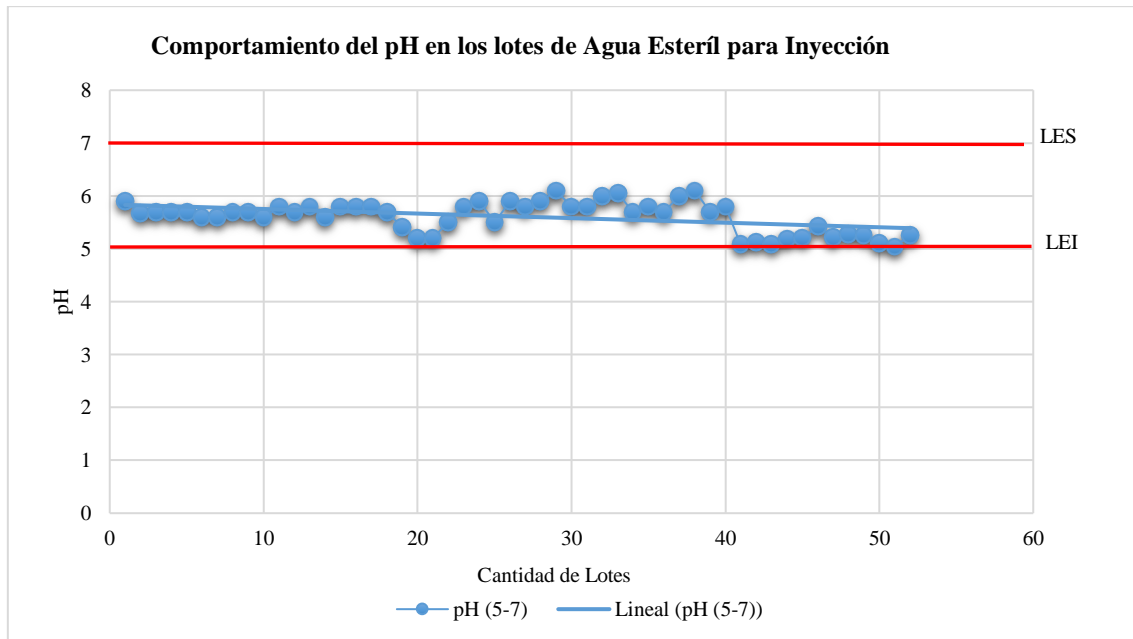
Parámetros	pH	Conductividad ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )
Tamaño de muestra	52	52
Promedio	5,61	1,48
Desviación estándar	0,30	0,21
Varianza de la muestra	0,09	0,04
Mínimo	5,04	1,30
Máximo	6,10	2,07

Fuente: Elaborada por los autores

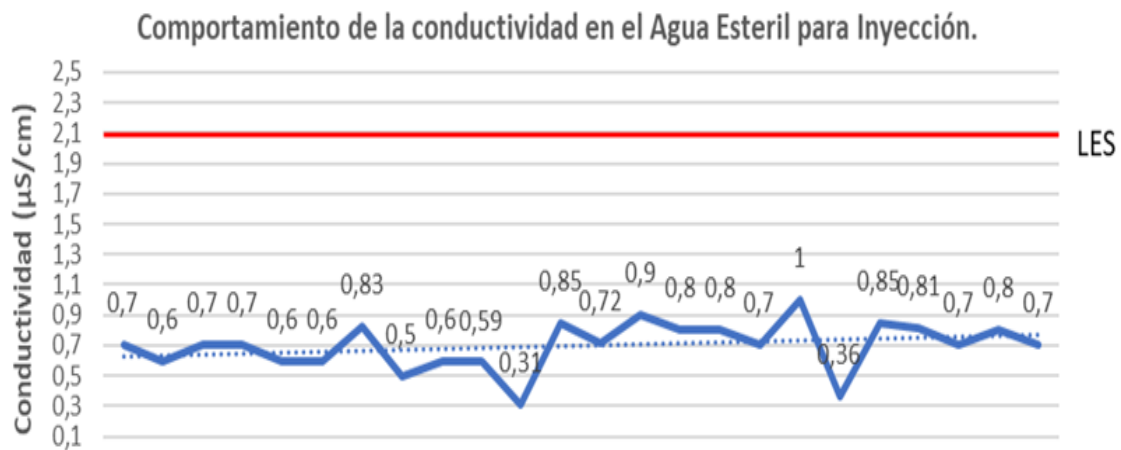
En la figura 1 se observa que el 100 % de los valores de pH se encuentran dentro de los límites establecidos (5,0 - 7,0), lo que demuestra el comportamiento estable y su cumplimiento con las normas de calidad. Es válido destacar que el 76 % de las muestras se encontraban alrededor de la media.

En la figura 2 se muestran los valores de conductividad, evidenciándose el comportamiento estable y favorable de la misma ya que el 100 % de los valores se encuentran por debajo del límite establecido (Límite  $\leq 2,1\mu\text{S}/\text{cm}^2$ ). Se destaca que el 92 % de los valores se encuentran alrededor de la media.





**Figura 1.** Comportamiento del pH en los lotes de Agua estéril para inyección.  
Fuente: Elaborada por los autores



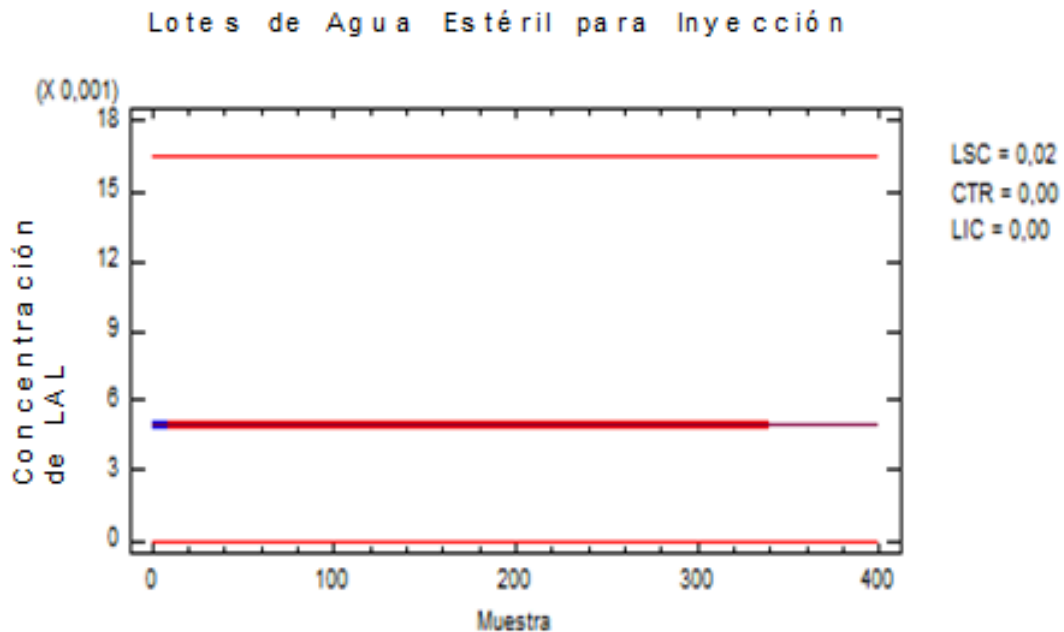
**Figura 2.** Comportamiento de la conductividad en los lotes de Agua estéril para inyección.  
Fuente: Elaborada por los autores

En cuanto al ensayo de determinación de las sustancias oxidables, la disminución del color morado es un indicador de la presencia de la carga orgánica en la muestra de agua, se observó que el color rosado desaparece completamente, lo que significa que no hay presencia de estas moléculas.

En cuanto a la evaluación del aspecto organoléptico, se observó una solución incolora, inodora, transparente, insípida y libre de partículas extrañas.

➤ **Resultados de la etapa del producto terminado.**

Entre los análisis que se le determinaron a la solución parenteral Agua estéril para inyección en la etapa final (producto terminado) están los ensayos de endotoxina bacteriana (LAL) como se observa en la figura 3, y el ensayo de Esterilidad.



**Figura 3.** Comportamiento de la Endotoxina Bacteriana (LAL) del Agua Estéril para Inyección  
Fuente: Elaborada por los autores

Este ensayo como se puede apreciar en la figura 3 tuvo un comportamiento lineal y constante, sin ninguna variación durante los 7 meses analizados. Manteniéndose dentro de los límites establecidos y en conformidad con las normas de calidad, las cuales se certifican en la Farmacopea donde se establece el límite de 0.005 UE/mL.

Este resultado es de vital importancia porque demuestra que no existen endotoxinas bacterianas en los lotes analizados. Estas son sustancias que pueden resistir los métodos convencionales de esterilización presentándose en grandes cantidades después de la muerte y lisis de celular, su administración en productos parenterales contaminados provoca fiebre, shock y muerte en algunos casos, siendo los más importantes las endotoxinas de las bacterias Gram negativas (Solís Ascencios, 2004).

No hubo interferencias durante el desarrollo del proceso, aunque existen limitaciones en la técnica. La influencia de un producto en la prueba de Limulus Amebocyte Lysate (LAL) para la detección de endotoxinas puede variar significativamente según su concentración. Cuando se planifica analizar diversas concentraciones de un mismo producto, se vuelve esencial establecer características de rendimiento específicas para cada nivel de concentración (Pharma & Biotech, 2015)

En el ensayo de esterilidad en los lotes analizados se obtuvo resultados conformes, según lo establecido en la farmacopea (Web of Pharma, 2022).

### **Resultados de las determinaciones de las propiedades químicas a la solución parenteral Cloruro de sodio 0,9 %.**

El cloruro sódico es la sal principal entre los constituyentes de los líquidos del compartimiento extracelular del organismo. Desempeña una función importante desde varios puntos de vista: en el equilibrio hídrico, contribuye de forma importante para asegurar la isotonía, es una sal evidentemente ionizable por su anión  $\text{Cl}^-$ , mantiene normalmente la cloremia por su catión  $\text{Na}^+$  y aporta uno de los elementos capitales de la reserva alcalina, por lo que es decisivo en el mantenimiento del equilibrio ácido-base en los líquidos extracelulares, ya que el sodio es el álcali más importante, como elemento de la reserva alcalina, en la que participa tanto en el sistema de los cloruros como en el grupo de los fosfatos (MINSAP, 2014).

En la tabla 4 se muestran los resultados de la determinación del pH y la concentración de la solución parenteral Cloruro de Sodio 0,9%, obtenidos a partir de la aplicación del programa Statgraphics versión 4.0. En ella se destacan los valores mínimos y máximos donde se observan el cumplimiento de los índices establecidos en la tabla 2.

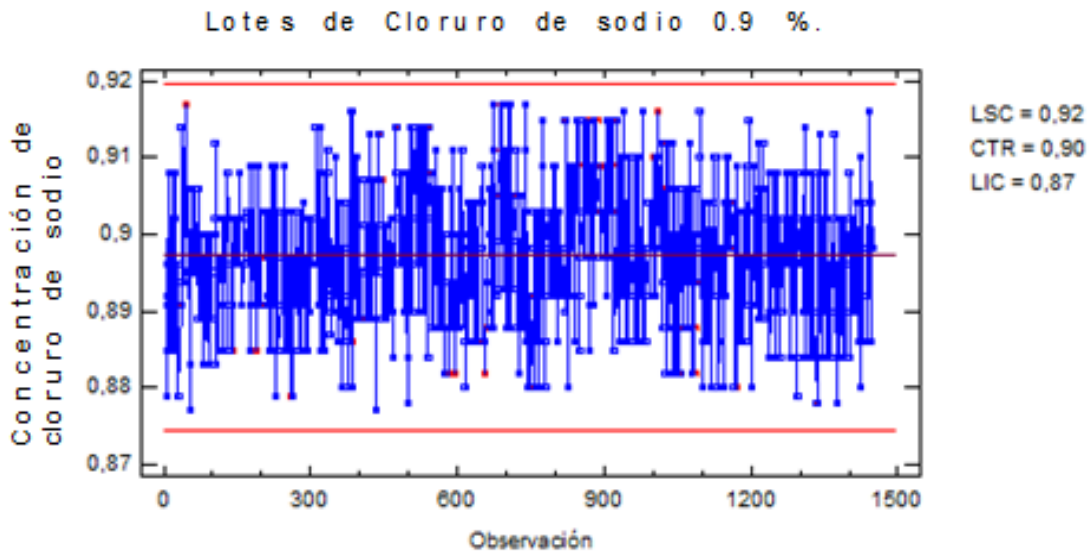
➤ **Resultados de la etapa de preparación de las soluciones parenterales.**

Los análisis que se le determinaron a esta solución parenteral en la etapa de formulación se encuentran la concentración, pH y aspectos organolépticos.

**Tabla 4.**  
*Resumen Estadístico para Cloruro de Sodio 0.9 %*

Parámetros	pH	Concentración
Tamaño de muestra	1446	1446
Promedio	5,678	0,897
Desviación Estándar	0,35	0,01
Varianza de la muestra	0,12	0,01
Mínimo	5,00	0,86
Máximo	6,48	0,93

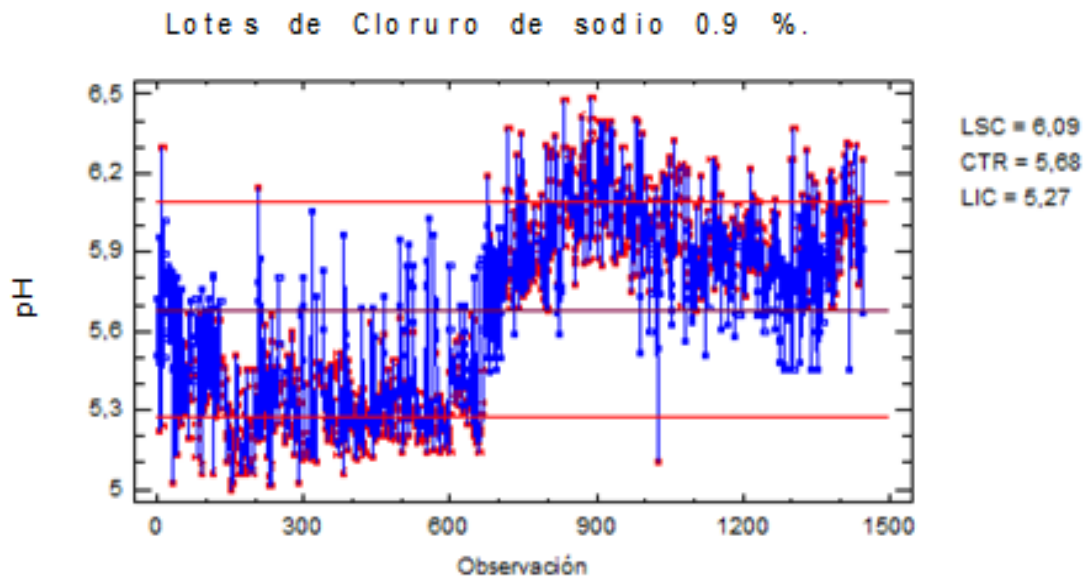
Fuente: Elaborada por los autores



**Figura 4.** Comportamiento de la concentración en los lotes de Cloruro de sodio 0.9 %

Fuente: Elaborada por los autores

En la figura 4 se observa que el 100 % de los valores de la concentración se encuentran dentro de los límites establecidos (0,873 – 0,927) g/100 mL, lo que demuestra el comportamiento estable y su cumplimiento con las normas de calidad.



**Figura 5.** Comportamiento del pH en los lotes de Cloruro de sodio 0.9%  
Fuente: Elaborada por los autores

En la figura 5 se muestra que el 100 % de los valores del pH se encuentran dentro de los límites establecidos (4,5 hasta 7 unidades), demostrando que el proceso cumple con las especificaciones de calidad.

En cuanto a los aspectos organolépticos, es una solución incolora, inodora, transparente de sabor salado y libre de partículas extrañas. Estudios previos han reportado resultados similares en la producción de solución salina normal, demostrando la reproducibilidad del proceso y la precisión de la técnica de análisis empleada.

### Conclusiones

1. Los análisis físico, químico y microbiológico realizados a la solución parenteral Agua Estéril para Inyección arrojaron los siguientes resultados: pH en el rango de 5 - 7 unidades, la conductividad por debajo de (Límite  $\leq 2,1 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ ), los aspectos organolépticos se caracterizaron por ser una solución incolora, inodora, transparente y libre de partículas materiales, no contenían sustancias oxidables, la esterilidad con ausencia de partículas y las endotoxinas bacterianas en el rango establecido de 0.5 UE/ml.
2. Los análisis físico, químico y microbiológico realizados a la solución parenteral Cloruro de sodio 0.9 % arrojaron los siguientes resultados: la concentración estuvo en los límites establecidos (97,0 – 103,0) %, el pH de (5,27- 6,09) cumpliendo con el rango establecido que está (4,5 – 7,0), los aspectos organolépticos se caracterizaron por ser una solución incolora, inodora, transparente de sabor salado y libre de partículas materiales y la esterilidad presentaron ausencia de partículas.
3. Los resultados alcanzados en los análisis de las dos soluciones parenterales demostraron que el proceso cumple con las especificaciones de calidad establecidas, lo que permite validar la calificación del desempeño del Área de Formulación.

### Nomenclatura

SCADA- (Supervisory Control and Data Acquisition, es decir, Supervisión, Control y Adquisición de Datos).

SSN- Solución salina normal.

USP- Farmacopea de Estados Unidos.

SGVBP- Solución de gran volumen de bolsas plásticas.



## ORANGE JOURNAL

RPM- Revoluciones por minutos.  
PLC- Panel de control.  
LAL- Lisado de los Amebocitos del Limulus  
OLSA- Marca del equipo.  
UFC- Unidad deformadora de colonia.  
TOC- Carbono orgánico total.  
API- Agua para inyección. (WFI)  
AP- Agua purificada. (WF)  
ONG- Organización gubernamental.  
UE- Unidades de endotoxinas.  
USP. "Farmacopea de los Estados Unidos de América"

**Referencias bibliográficas**

- Alvarez Fornaris, M.A., Pérez Assef, A. I., & Cordero López, G. (2011). Conocimientos sobre el uso de soluciones parenterales en profesionales de la salud del municipio Boyeros. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 10(1), 135-144. Recuperado de <https://acortar.link/yO8H51>
- CECMED. (2017). *Buenas Prácticas Farmacéuticas Sistema Regulador en Cuba. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos*. Segunda Edición, Ministerio de Salud Pública. La Habana. Cuba.
- Gomez, Y., Villanueva, S., & Henriquez, M. (2019). Tecnologías para la obtención del cloruro de sodio (NACL) grado farmacéutico. *Agroindustria, Sociedad Y Ambiente*, 1(12), 18. <https://revistas.uclave.org/index.php/asa/article/view/2190>
- INS 02.377. (2021). *Operación del software Pyros EQS Endotoxin Quantitation versión 1.2 para la determinación de endotoxinas bacterianas por el método cromogénico cinético y turbidimétrico cinético* (Rev. 03) [Documento interno]. Laboratorio Farmacéutico Oriente.
- INS 02.002. (2022). *Determinación de endotoxinas bacterianas por el método LAL cromogénico cinético* (Rev. 06) [Documento interno]. Laboratorio Farmacéutico Oriente.
- INS 01.343. (2022). *Promoción del crecimiento y esterilidad a los medios de cultivo* (Rev. 06) [Documento interno]. Laboratorio Farmacéutico Oriente.
- INS 20.062 S. (2021). *Determinación de la conductividad del agua p/ inyección* (Rev. 06) [Documento interno]. Laboratorio Farmacéutico Oriente.
- INS 20.001 S. (2022). *Determinación del pH del agua p/ inyección* (Rev. 07) [Documento interno]. Laboratorio Farmacéutico Oriente.
- INS 20.009 S. (2021). *Determinación de sustancias oxidables del agua p/ inyección* (Rev. 04) [Documento interno]. Laboratorio Farmacéutico Oriente.
- MINSAP (2014). *Formulario Nacional de Medicamentos, Cuba*. La Habana: ECIMED. (4a Ed). <https://acortar.link/0hMmnE>
- Montes-González, Y., Mayo-Abad, O., & Hidalgo-Guerrero, L. (2017). Sterilization of solutions for parenterals products. Problem analysis. *Chemical Technology*, 37(3), 401-414. <https://doi.org/10.1590/2224-6185.2017.3.%x>
- Pharma & Biotech. (2015). *Lisado de amebocitos de Limulus (LAL) Kinetic-QCL™*. [https://bioscience.lonza.com/lonza\\_bs/US/en/document/29927](https://bioscience.lonza.com/lonza_bs/US/en/document/29927)
- Pérez Castillo, E.L. (2015). *Propuesta de implementación de un Laboratorio de Microbiología para la Industria Farmacéutica "NATUALFA"*. (Tesis para optar por título profesional de Química Farmacéutica). Universidad Central del Ecuador. Quito. <https://www.dspace.uce.edu.ec/entities/publication/68f945ce-d0a7-41e5-868e-a75192aa46bc>
- Rodriguez, R. (2020). *Validación de procesos*. Slideserve. Recuperado de: [https://www.slideserve.com/toan/validaci-n-de-procesos#google\\_vignette](https://www.slideserve.com/toan/validaci-n-de-procesos#google_vignette)
- Romero Vargas, A.M., & Martínez Niño, S. (2017). *Validación del sistema de purificación de agua de la empresa tecmolfarmacéuticas.a.s.* (Proyecto integral de grado para optar el título de: Ingeniero químico). Fundación Universidad de Ingeniería, Facultad de Ingeniería, Programa de ingeniería química. Bogotá, D.C. <https://repository.uamerica.edu.co/server/api/core/bitstreams/11548b8f-ad15-462a-abcc-b46d0f5f56bb/content>





## ORANGE JOURNAL

- Solís Asencios, J.S. (2004). *Validación de la prueba de endotoxinas bacterianas LAL por el método Gel Clot en clindamicina 600 mg en inyectable* (Tesis de grado). Universidad Nacional de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica. <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/item/dff18592-5b95-40be-9a7d-d765ae32ffd7>
- Standard Methods Committee of the American Public Health Association, American Water Works Association, and Water Environment Federation. (2017). *9060 samples in: Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*. Lipps WC, Baxter TE, Braun-Howland E, editors. Washington DC: APHA Press. DOI: <https://www.standardmethods.org/doi/10.2105/SMWW.2882.184>
- Vila Jato, J.L. (2001). *Tecnología Farmacéutica. spectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. Vol 1. España: Editorial Sintesis. <https://acortar.link/cUOfjN>
- Web of Pharma (2022). USP. “*Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 44. 2022. NF 39*.” <https://www.webofpharma.com/2022/01/usp-2021-united-state-pharmacopeia-44.html>







ORANGE JOURNAL