



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
MÉRIDA-VENEZUELA



ISSN 0543-517-X
Depósito Legal pp 1958 02
ME 1003

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

FUNDADA EN 1958



"REVISTA PATRIMONIO ULA"



Volumen 67, Número 1
enero-junio 2025

EDITORIAL

Los productos naturales en el campo farmacéutico

Los productos naturales son sustancias químicas biosintetizadas por las plantas, las cuales cumplen funciones específicas, tales como, crecimiento, desarrollo y supervivencia, además de reproducción ya que intervienen en el proceso de la polinización al atraer insectos. A estas sustancias químicas se les conoce como metabolitos y se clasifican en primarios y secundarios. Los metabolitos primarios intervienen en los procesos de fotosíntesis, respiración, transporte de solutos y nutrición. Por su parte, los metabolitos secundarios tienen un rol muy importante el cual es la protección de las plantas frente a los organismos predadores y permitir la reproducción atrayendo a los agentes que se encargan de la polinización. Por siglos los seres humanos han utilizado las plantas para su supervivencia, no solo como alimentos sino para curarse las enfermedades. Es por ello que, los productos naturales han desempeñado un papel fundamental en el campo farmacéutico a lo largo de la historia, proporcionando una amplia variedad de compuestos beneficiosos para la salud humana. Por su parte, la naturaleza es una fuente inagotable de sustancias con propiedades farmacológicas, muchas de las cuales han sido objeto de investigaciones científicas para comprender su composición química y su mecanismo de acción. Estos compuestos naturales ofrecen una diversidad de estructuras químicas que a menudo no pueden ser replicadas sintéticamente, lo que los convierte en recursos valiosos para el descubrimiento de nuevos fármacos. Es por esta razón que, a partir de las estructuras aisladas y caracterizadas de las plantas se han realizado múltiples modificaciones, proceso conocido como hemisíntesis, con el propósito de obtener productos mejorados en cuanto a su mecanismo de acción, actividad biológica y efectos secundarios. Entre los ejemplos de sustancias de origen natural que se utilizan en el mercado farmacéutico como medicamentos se tienen: paclitaxel y sus derivados provenientes de las especies de *Taxus* spp, camptotecina y sus análogos, obtenidos de *Camptotheca acuminata* Decne y homoharringtonina aislada de *Cephalotaxus harringtonia* K. Koch, los cuales se usan como agentes anticancerígenos. Como agente anticolinesterásico utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, se tiene la galantamina, obtenida de *Galanthus nivalis* L. Cabe mencionar también la artemisinina extraída de la especie *Artemisia annua* L. que se usa como antimalárico. Sin embargo, a pesar de su potencial terapéutico, los productos naturales también presentan desafíos en términos de estandarización, regulación y control de calidad. Es fundamental establecer procesos rigurosos para garantizar la seguridad y eficacia de los productos naturales utilizados en el campo farmacéutico, así como para proteger la biodiversidad y los ecosistemas de donde provienen estos recursos.

Janne Rojas Vera, PhD

Sección Productos Naturales, IIFFB Facultad de Farmacia y

Bioanálisis, ULA

Editora de la Revista de la Facultad de Farmacia

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

Vol. 67, N° 1

enero-junio 2025

ISSN 0543- 517-X Depósito Legal pp 1958 02 ME 1003

ISSN 2244-8845 Electrónico Depósito Legal ppi 2012 02

ME 4102

CONTENIDO ARTÍCULOS ORIGINALES

Género *Staphylococcus* y la producción de biofilm en instrumentos aplicadores de maquillaje.

***Staphylococcus* genus and biofilm production on makeup applicator tools.**

Autores: González Geosvelit, Zambrano María, Cordero Atilio, Alviarez María..... 3

Evaluación comparativa del efecto antibacteriano de extractos de *Caesalpinia spinosa*, *Croton lechleri* e hipoclorito de sodio sobre *Enterococcus faecalis*.

Comparative evaluation of the antibacterial effect of extracts of *Caesalpinia spinosa*, *Croton lechleri* and sodium hypochlorite on *Enterococcus faecalis*.

Autores: Pilco Angela, Tierra Rosa, Reinoso Silvia, Espinoza Carlos.....10

Los antibióticos, las balas mágicas.

The antibiotics, the magic bullets

Autor: Morales Méndez Antonio.....16

Evaluación de la toxicidad *in vitro* e *in vivo* del extracto etanólico de las hojas de *Calotropis gigantea* (L.) W. T. Aiton.

***In vitro* and *in vivo* toxicity evaluation of *Calotropis gigantea* (L.) W. T. Aiton ethanolic leaf extract.**

Autores: Roa Ana, Perozo Maricarmen, Crespo Andrys, Fraile Silvia, Rojas Janne.....22

Normas Editoriales.....35

Reglamento para el Arbitraje.....36

Índice Acumulado..... 38

Artículo original

Género *Staphylococcus* y la producción de biofilm en instrumentos aplicadores de maquillaje.

Staphylococcus genus and biofilm production on makeup applicator tools.

González Geosvelit¹, Zambrano María¹, Cordero Atilio², Alviárez María¹.

¹ Laboratorio de Investigaciones en Bacteriología “Roberto Gabaldón”, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida CP 5101, Venezuela.

² Cátedra de Dermocosmética. Departamento de Farmacia Galénica. Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida CP 5101, Venezuela.

Recibido: 09 de septiembre de 2024 –Aceptado: 25 de enero de 2025

RESUMEN

La investigación se propuso confirmar la relación entre el género *Staphylococcus* y la producción de biofilm en utensilios aplicadores de maquillaje, examinando las contaminaciones microbiológicas en estos utensilios, recolectados de cinco diferentes centros estéticos de la ciudad de Mérida entre abril y junio de 2022. Se analizaron 25 utensilios, incluyendo esponjas, brochas y pinceles. Los resultados revelaron una alta prevalencia de microorganismos aerobios mesófilos en el 94% de las muestras, con *Staphylococcus aureus* presente en el 66,7%. Además, el 76% de las cepas aisladas formaron biofilm, lo cual aumenta la resistencia bacteriana y el riesgo de infecciones. *Pseudomonas sp.* fue detectada en el 12% de las muestras. Los resultados se obtuvieron gracias a la aplicación rigurosa de la experimentación, descripción y correlación de las muestras tratadas en el Laboratorio de Bacteriología Clínica “Roberto Gabaldón Parra” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela. Concluyendo que el problema de estudio es inherente a la salud pública porque destaca la importancia de la limpieza y el mantenimiento adecuado de los utensilios aplicadores de maquillaje, así como el necesario seguimiento de la higiene en las estéticas o cualquier centro que se dedique al uso profesional de maquillaje y otros cosméticos.

PALABRAS CLAVE

Staphylococcus, biofilm, aplicadores, maquillaje, estética, cosmética

ABSTRACT

This research aims to confirm the relationship between the *Staphylococcus* genus and the production of biofilm in makeup applicator tools by examining microbiological contamination on them, collected from five different aesthetic centers in the city of Mérida, Venezuela, between April and June 2022. Twenty-five tools were analyzed, including makeup sponges and brushes. The results revealed a high prevalence of mesophilic aerobic microorganisms in 94 % of the samples, with *Staphylococcus aureus* present in 66.7%. Furthermore, 76% of the isolated strains formed biofilm, which increases bacterial resistance and the risk of infections. *Pseudomonas sp.* was detected in 12% of the samples. The results were obtained through the rigorous application of experimentation, description, and correlation of the samples processed in the “Roberto Gabaldón Parra” Clinical Bacteriology Laboratory of the Faculty of Pharmacy and Bioanalysis, University of Los Andes, Mérida, Venezuela. It was therefore concluded that the study problem is inherent to public health because it highlights the importance of cleaning and proper maintenance of makeup applicator tools, as well as the necessary monitoring of hygiene in aesthetic centers or any other establishment dedicated to the professional use of makeup and other cosmetics.

KEY WORDS

Staphylococcus, biofilm, applicator tools, makeup, esthetics, cosmetics.

INTRODUCCIÓN

El uso de materiales vegetales, aceites esenciales y colorantes para la pintura que se conoce como rupestre y para la coloración y pintura ritual en el cuerpo es parte de la historia de la humanidad y de la evolución del hombre hasta la actualidad. La cosmética, como conjunto integrado por una variedad de productos que sirven para embellecer y cuidar el cuerpo, principalmente el rostro por ser la parte del cuerpo más visible y primer elemento de identificación y reconocimiento social es relevante. La cosmética se puede estudiar con variantes y distancias, desde distintos puntos de vista y propósitos, por ejemplo, a partir de la Historia del antiguo Egipto y el paso de costumbres y tradiciones a la Grecia y Roma antigua, hasta llegar a las condiciones que hoy la posicionan como importante campo de estudio en el marco de las disciplinas científicas farmacéuticas. La cosmética, desde la década de los años 20 en el siglo XX, es una industria y como tal tiene propósitos comerciales masivos que cambian y evolucionan para dar respuestas a las demandas de un mercado muy variado de usuarios, pues los cosméticos no son solamente utilizados por mujeres, sino por todo aquél que quiera resaltar, cuidar y embellecer su cuerpo [1].

El uso de cosméticos, principalmente el uso de maquillaje, es muy popular tanto en el campo de las artes como en el día a día de las personas que lo usan como parte de la presentación y tratamiento corporal, es decir, el maquillaje ya no sólo se utiliza en eventos especiales como las celebraciones, o usado por personas de círculos sociales establecidos, es un producto de alcance y acceso de toda la población. El maquillaje no sólo refleja la evolución de las tendencias estéticas, sino también los avances en la formulación y seguridad de los productos cosméticos [2,3] y es justamente esta una de las razones que justifica el propósito de esta investigación. Entre los meses de mayo-junio del año 2022 se hizo un recorrido, revisión y recolección de muestras de utensilios aplicadores de maquillaje en cinco centros estéticos ubicados en la ciudad de Mérida, Venezuela con el objetivo de confirmar la relación entre el género *Staphylococcus* y la producción de *biofilm* en utensilios aplicadores de maquillaje. El género *Staphylococcus*, y en especial *Staphylococcus aureus*, se distingue por su capacidad para formar *biofilm* en diversas superficies, lo cual representa un riesgo sanitario en contextos de uso personal y profesional, como los utensilios de maquillaje. Los *biofilms* se definen como comunidades de microorganismos que crecen embebidos en una matriz de exopolisacáridos y adheridos a una superficie. El crecimiento en *biofilms* representa la forma habitual de crecimiento de las

bacterias en la naturaleza inerte o un tejido vivo [4]. Para ello se identificó la presencia de *Staphylococcus* en los utensilios aplicadores de maquillaje recolectados. Asimismo, se evaluó la capacidad de *Staphylococcus* para formar *biofilm* en los utensilios de muestra, determinando también, que una de las causas de formación de *biofilm* está asociada a las prácticas de higiene y desinfección en los utensilios usados en los centros de estética visitados. La presencia de *Staphylococcus*, especialmente *Staphylococcus aureus*, en los utensilios aplicadores de maquillaje puede representar un riesgo considerable para la salud, ya que estas bacterias pueden causar infecciones cutáneas y sistémicas [5]. La capacidad de estos microorganismos para formar *biofilm*, una estructura que dificulta su eliminación y aumenta la persistencia de las infecciones, agrava el problema [6]. Al abordar esta situación, la investigación contribuye al desarrollo de mejores prácticas de higiene y desinfección de los materiales y utensilios usados en los centros de estética, así como también contribuye al mejoramiento de la seguridad de los productos cosméticos utilizados, pues es necesario alcanzar el estándar de belleza sin riesgos de salud. El tipo de investigación desarrollada es aplicada y descriptiva facilitando el proceso de abordaje del problema, centrando la investigación en un diseño descriptivo-correlacional cuyo objetivo es confirmar la relación entre el género *Staphylococcus* y la producción de *biofilm*. Esto da cuenta de una investigación que no sólo describe los fenómenos observados (presencia de bacterias y formación de *biofilm*) sino que también busca establecer correlaciones entre ellos y las prácticas de higiene [7]. Asimismo, se desarrolló la fase experimental para la recolección de muestras de utensilios aplicadores de maquillaje, observación del cultivo y la evaluación de la producción de *biofilm*. Todas las pruebas fueron realizadas en el Laboratorio de Bacteriología Clínica “Roberto Gabaldón Parra” de la Facultad de Farmacia y Boanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela y los resultados se corresponden con el alcance del objetivo, en tanto se demuestra que la producción de *biofilm* en las cepas aisladas pertenecientes al género *Staphylococcus* produjeron *biofilm* de manera abundante (32%), moderada (36%), escaso (8%) y que no produjeron *biofilm* en 24%, en los utensilios de muestra. Se verifica que las especies aisladas del género, se identifican como *Staphylococcus* sp. y *Staphylococcus aureus*, en los utensilios para aplicar maquillaje. Por tanto, a nivel local, principalmente en la ciudad de Mérida, esta investigación, de cierto modo, promueve no sólo el conocimiento de la microbiología farmacéutica, sino que también estimula la conciencia sobre la necesidad de utilizar productos cosméticos de calidad y mantener una adecuada limpieza y cuidado de los utensilios aplicadores de

maquillaje para prevenir infecciones. Es notable el aumento de centros estéticos para maquillaje y tratamientos faciales en los últimos 5 años en Mérida y aun cuando no es la competencia de esta investigación se considera que este tema es relevante para ser abordado en estudios de otras disciplinas, por ejemplo, desde el punto de vista de la microempresa y las valoraciones económicas y sociológicas que esto implica. En este mismo orden de ideas, el alcance de los objetivos propuestos en esta investigación sirve de antecedente en el área de la seguridad cosmética y el desarrollo de nuevas directrices para la práctica en el sector estético local y el incentivo en la investigación académica en las unidades correspondientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestra

Cinco (5) utensilios aplicadores de maquillaje (brochas, pinceles y esponjas), recolectando un total de veinticinco (25) utensilios

Diseño de Investigación

La investigación fue aplicada y descriptiva, desarrollada en dos fases: una fase experimental y una fase descriptivo-correlacional.

Para el análisis se aplicaron técnicas microbiológicas y se cumplieron las normas previstas para el tipo y diseño de investigación, obteniendo resultados satisfactorios con los cuales se comprueba la hipótesis y se responde a los objetivos trazados. El diseño descriptivo-correlacional y experimental utilizado en esta investigación fue adecuado, permitiendo describir la presencia de bacterias y formación de *biofilm*.

Fase Experimental que permite presentar las pruebas realizadas en laboratorio

Estos veinticinco (25) utensilios de la muestra fueron sometidos a hisopados, almacenados en medio Stuart y caldo Lethen, y transportados al Laboratorio de Bacteriología Clínica "Roberto Gabaldón Parra" de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes para el análisis.

Procedimiento de Análisis

a) Detección de Microorganismos Aerobios Mesófilos

Se realizaron diluciones seriadas (10^{-6} , 10^{-4} , 10^{-2}) a partir del caldo Lethen. Posteriormente, se sembraron en agar Lethen para el recuento de aerobios mesófilos, siguiendo la Norma Venezolana COVENIN 1104:1996.

b) Cultivos Primarios

Las muestras fueron sembradas en agar BHI y agar manitol salado para aislar *Staphylococcus spp.* Se incubaron

de 18 a 24 horas (manitol salado) y de 24 a 48 horas (BHI) en aerobiosis, cumpliendo con la norma ISO 22718:2006.

c) Identificación de *Pseudomonas sp.*

Se siguieron las técnicas descritas en las normas ISO 22717 para cumplir con la norma COVENIN 1104:1996.

d) Examen Directo. Tinción de Gram

Se realizó la tinción de Gram para corroborar la presencia de *Staphylococcus spp.*, confirmando la morfología de cocos Gram positivos en racimos.

e) Prueba de Catalasa

Se llevó a cabo la prueba de catalasa para diferenciar *Staphylococcus* (catalasa positiva) de *Streptococcus* y *Enterococcus* (catalasa negativa).

f) Prueba de Coagulasa

Se realizó la prueba de coagulasa para diferenciar *Staphylococcus aureus* de otras especies de *Staphylococcus*.

g) Prueba de Biofilm

Se determinó la producción de biofilm utilizando el Método de Tubo, incubando los microorganismos en caldo de soya tripticasa con 1% de glucosa a 37°C por 24 horas. La cantidad de biofilm formada se midió como débil/ninguna (+), moderada (++), y alta/fuerte (+++).

Fase descriptiva-correlacional

La correlación entre el género *Staphylococcus* y la producción de biofilm en una muestra de veinticinco (25) instrumentos aplicadores de maquillaje recolectados en cinco diferentes centros estéticos de la ciudad de Mérida en el año 2022

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se analizaron un total de 25 muestras, utensilios aplicadores de maquillaje obtenidos de cinco centros estéticos ubicados en la ciudad de Mérida entre los meses de abril y junio del año 2022; los utensilios aplicadores de maquillaje tomados como muestra están discriminados de la siguiente forma material y porcentaje correspondiente para la sumatoria total del 100% con base en la muestra: 4 esponjas (16%), 3 Borlas (12%), 3 Brochas de base (12%), 3 Brochas de rubor (12%), 2 Brochas de compacto (8%), 2 Brochas de ojos (8%), 2 Brochas planas (8%), 2 pinceles (8%), 2 pinceles difuminadores (8%), 1 Brocha de rostro (4%) y 1 esponja pequeña (4%). A estos utensilios que sirven para aplicar maquillaje facial le siguieron procedimientos experimentales de laboratorio para confirmar los objetivos y correlacionar los resultados, en las tablas correspondientes se señala el resultado por procedimiento y posterior a ello se presentan la discusión.

TABLA 1

Distribución de utensilios aplicadores de maquillaje

Tipo de Utensilio	Cantidad	Porcentaje (%)
Esponjas	4	16
Borlas	3	12
Brochas de base	3	12
Brochas de rubor	3	12
Brochas de compacto	2	8
Brochas de ojos	2	8
Brochas planas	2	8
Pinceles	2	8
Pinceles difuminadores	2	8
Brocha de rostro	1	4
Esponja pequeña	1	4
Total	25	100

TABLA 2

Resultados de la detección de microorganismos aerobios mesófilos

Dilución	Crecimiento (UFC/mL)	Porcentaje (%)
10^{-4} o >1.600 NMP	73	73
7.5×10^{-4} o 1.600 NMP	6	6
5×10^{-4} o 44 NMP	7	7
2.5×10^{-4} o 26 NMP	2	2
$<2.5 \times 10^{-4}$ o 0 NMP	4	4
No crecimiento	8	8
Total	100	100

TABLA 3Detección de *Pseudomonas* sp

Presencia de <i>Pseudomonas</i> sp	Cantidad	Porcentaje (%)
Sí	3	12
No	22	88
Total	25	100

TABLA 4

Resultados de la tinción de Gram

Tipo de Bacteria	Cantidad	Porcentaje (%)
Cocos Gram positivos	23	100
Total	23	100

TABLA 5

Resultados de la fermentación de manitol

Fermentación de Manitol	Cantidad	Porcentaje (%)
Sí	17	68
No	8	32
Total	25	100

TABLA 6

Crecimiento en agar Manitol Salado

Crecimiento en Manitol Salado	Cantidad	Porcentaje (%)
Abundante	24	96
Escaso	1	4
Total	25	100

TABLA 7

Resultados de la prueba de catalasa

Prueba de Catalasa	Cantidad	Porcentaje (%)
Positiva	24	96
Negativa	1	4
Total	25	100

TABLA 8

Resultados de la prueba de coagulasa

Prueba de Coagulasa	Cantidad	Porcentaje (%)
Positiva	17	68
Negativa	8	32
Total	25	100

TABLA 9

Producción de biofilm

Producción de Biofilm	Cantidad	Porcentaje (%)
Abundante (+++)	8	32
Moderada (++)	9	36
Escasa (+)	2	8
Negativa (-)	6	24
Total	25	100

TABLA 10Relación entre especies de *Staphylococcus* y producción de biofilm

Bacteria	Producción de Biofilm Ausente (n, %)	Producción de Biofilm Presente (n, %)	Total (n, %)	Valor de p
<i>S. aureus</i>	2 (28,6)	14 (82,4)	16 (66,7)	0,011
<i>Staphylococcus sp.</i>	5 (71,4)	3 (17,6)	8 (33,3)	
Total	7 (100)	17 (100)	24 (100)	

Los resultados muestran una significativa contaminación microbiológica en los utensilios aplicadores de maquillaje seleccionados como muestras en cinco diferentes centros estéticos en la ciudad de Mérida. Se detectaron altos niveles de microorganismos aerobios mesófilos en el 94% de las muestras, lo cual coincide con estudios previos que también encontraron una alta prevalencia de bacterias en productos cosméticos usados. Por ejemplo, Bashir y Lambert (2020) [7] identificaron contaminación bacteriana en el 79-90% de los productos cosméticos usados, incluyendo la presencia de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, destacando el riesgo potencial para la salud.

En esta investigación, se encontró *Staphylococcus aureus* en el 66.7% de las muestras, con una alta producción de *biofilm*, lo cual puede incrementar la resistencia bacteriana y la persistencia en superficies. Este resultado es consistente con estudios como el de Carmona, Cruz y García, Ortega y Franco, que indican [8-10] que el *Staphylococcus aureus* es común en productos cosméticos y puede ser un importante patógeno. Además, la identificación de *Pseudomonas sp.* en el 12% de las muestras indica la necesidad de manejar el control microbiológico en el maquillaje, ya que esta bacteria es conocida por su resistencia y potencial patogénico.

La producción de *biofilm*, detectada en el 76% de las muestras, es particularmente preocupante, ya que estos microorganismos pueden ser más difíciles de eliminar y pueden contribuir a infecciones persistentes. Esto destaca la importancia de la limpieza y el mantenimiento adecuado de los utensilios aplicadores de maquillaje, así como el necesario seguimiento de la higiene en las estéticas o cualquier centro que se dedique al uso profesional y aplicación de maquillaje y otros cosméticos, lo cual convierte el problema de investigación en un asunto inherente a la salud pública

CONCLUSIONES

1. Se dio cumplimiento a la norma COVENIN 1104:1996, llevando a cabo el proceso de evaluación de la calidad microbiológica de los utensilios aplicadores de maquillaje con respecto a la detección de microorganismos aerobios mesófilos, tomando en cuenta que el mayor porcentaje de ellos, pese a estar dentro de los límites de NMP, presenta un recuento elevado, mostrando una señal alarmante que indica altos niveles de contaminación. El proceso de experimentación permitió comprobar la presencia del género *Staphylococcus* en los utensilios aplicadores de maquillaje, con un 64% (16 cepas) como *Staphylococcus aureus*, un 32% (8 cepas) *Staphylococcus sp.* y por

último un 4 % (1 cepa) como coco Gram positivo por identificar; en el cumplimiento de la norma, y con el procedimiento indicado en las normas ISO 22717.

2. Se muestra evidencia del género *Pseudomonas*, microorganismo presente en 3 de las 25 muestras analizadas. Con esto, se verificó que las especies aisladas del género, dentro de las cuales se identificaron: *Staphylococcus sp.* y *Staphylococcus aureus*, en los instrumentos aplicadores para maquillaje se correlacionan y que la producción de *biofilm* es un llamado de atención al manejo e higiene de los utensilios por tratarse de un asunto de interés de salud pública.
3. La presencia de *Staphylococcus*, especialmente *Staphylococcus aureus*, en los utensilios de maquillaje, representa un riesgo considerable para la salud, debido a su capacidad para causar infecciones cutáneas y sistémicas.
4. La formación de *biofilm* agrava este riesgo, dado que esta estructura facilita la persistencia y resistencia bacteriana. La alta prevalencia de contaminación microbiana y formación de *biofilm* sugiere que las prácticas de higiene en los centros estéticos de la ciudad de Mérida en los que se obtuvo la muestra no son adecuadas para prevenir la contaminación bacteriana, y las razones pueden ser por desconocimiento del riesgo de infecciones y de contraer enfermedades graves si no se higienizan los utensilios correctamente. Así también, por la baja calidad de los productos de maquillaje y de los mismos utensilios, en tanto hay una variada gama de productos de origen natural o sintético.
5. Todo esto sugiere que es necesario fortalecer y regular las normas para la higiene de los utensilios aplicadores de maquillaje. Asimismo, la implementación de procedimientos de limpieza más rigurosos y la educación continua de los profesionales de la estética para reducir los riesgos de infección asociados con el mal manejo de los utensilios y del maquillaje.

RECOMENDACIONES

1. Si bien las normas son un buen punto de partida, requieren actualización para reflejar el avance en el conocimiento sobre la microbiología de los productos cosméticos y los riesgos asociados a la formación de *biofilm* entre otros elementos de impacto para la salud.
2. Es necesario poner límites más estrictos para el recuento de microorganismos aerobios mesófilos. La presencia de altos niveles de estos microorganismos, incluso dentro de los límites de NMP, es una señal de alerta que requiere mayor atención.

3. Es necesario implementar protocolos más estrictos que incluyan la esterilización de los utensilios, ya sea por calor o por métodos químicos. Para ello se deben utilizar productos específicos de acuerdo al material del utensilio, e incluso para el tipo de maquillaje con relación a la persona que lo usa.
4. Es importante que los profesionales de la estética reciban capacitación continua sobre la microbiología de los productos cosméticos, las bacterias que pueden causar infecciones y las mejores prácticas de higiene para evitar la contaminación de los utensilios y el maquillaje.
5. Esto es parte de la responsabilidad social de las empresas y también de los institutos de investigación, por ello es necesaria la colaboración entre universidades y las instituciones sanitarias que llevan adelante el control de los mecanismos de higiene para la salud pública a nivel local y nacional.
- 6.

AGRADECIMIENTOS

Al personal del Laboratorio de Bacteriología Clínica “Roberto Gabaldón Parra” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela espacio en el que se desarrolló la fase experimental del diseño de investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Mondello A, Salomone R, Mondello G. Exploring circular economy in the cosmetic industry: Insights from a literature review. *EIA Review*. 2024; 105: 1-14. doi: 10.1016/j.eiar.2024.107443.
- [2] Rizzi V, Gubitosa J, Fini P, Cosma P. Neurocosmetics in Skincare-The Fascinating World of Skin-Brain Connection: A Review to Explore Ingredients, Commercial Products for Skin Aging, and Cosmetic Regulation. *Cosmetics*. 2021; 8 (3): 1-80. doi:10.3390/cosmetics8030066.
- [3] Smith RK, VanDellen MR, Ton LA. Makeup Who You Are: Self-Expression Enhances the Perceived Authenticity and Public Promotion of Beauty Work. *J Consum Res*. 2021; 48 (1): 102-122. doi:10.1093/jcr/ucaa066.
- [4] Lasa I, Del Pozo JL, Penadés J., Leiva J. Biofilms bacterianos e infección. *Anales Sis San Navarra*. 2005; 28 (2): 1-14.
- [5] Yossa N, Arce G, Smiley J, Jo H, Yin L, Bell R, Tallent S, Brown E, Hammack T. Survival and detection of *Bacillus cereus* in the presence of *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* after rechallenge in make-up removers. *Int J Cosmet Sci*. 2018; 40: 67-74. doi: 10.1111/ics.12434.
- [6] Sharma S, Mohler J, Mahajan SD, Schwartz SA, Bruggemann L, Aalinkel R. Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection, Antibiotic Resistance, Control Measures, and Innovative Treatment. *Microorganisms*. 2023, 11 (6):1-32. doi: 10.3390/microorganisms12101961.
- [7] Bashir A, Lambert P. Microbiological study of used cosmetic products: highlighting possible impact on consumer health. *J Appl Microbiol*. 2020. 128 (2):598-605. doi: 10.1111/jam.14479.
- [8] El-Bazza Z, El-Tablawy S, Hashem A, Nasser, H. Evaluation of the microbial contamination of some eye-make up products before and after use. *Biohealth Sci. Bull*. 2009. 1 (2): 68-75.
- [9] Dao H, Lakhani P, Police A, Kallakunta V, Ajjarapu SS, Wu Kai-Wei, Ponkshe P, Repka MA, Murthy SN. Microbial Stability of Pharmaceutical and Cosmetic Products. *AAPS PharmSciTech*. 2018. 19: 60–78. doi: 10.1208/s12249-017-0875-1
- [10] Fey PD, Olson ME. Current Concepts in Biofilm Formation of *Staphylococcus Epidermidis*. *Future Microbiol*. 2010. 5 (6): 917–933. doi: 10.2217/fmb.10.56

González, Geoveslit. Licenciada en Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. Correo electrónico: yosve9411@hotmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4796-0118>

Zambrano, María de Los A. Licenciada en Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. Correo electrónico: maria021204@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-6399-4954>

Cordero, Atilio. Farmacéutico. Estudiante del Doctorado en Ciencias Aplicadas. Facultad de Ingeniería. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. Profesor Asistente adscrito a la Cátedra de Dermocosmética. Departamento de Farmacia Galénica. Correo electrónico: atiliocordero@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-5432-7469>

Alviárez, María E. MSc. en Microbiología Clínica, Licenciada en Bioanálisis. Profesor Agregado. Coordinadora del Laboratorio en Investigaciones en Bacteriología “Roberto Gabaldón” Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. Correo electrónico: marieve1974@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-5831-2232>

Artículo original

Evaluación comparativa del efecto antibacteriano de extractos de *Caesalpinia spinosa*, *Croton lechleri* e hipoclorito de sodio sobre *Enterococcus faecalis*.

Comparative evaluation of the antibacterial effect of extracts of *Caesalpinia spinosa*, *Croton lechleri* and sodium hypochlorite on *Enterococcus faecalis*.

Pilco Angela¹, Tierra Rosa¹, Reinoso Silvia¹, Espinoza Carlos¹

¹Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba 060108, Ecuador.

Recibido: 09 de septiembre de 2024 –Aceptado: 25 de enero de 2025

RESUMEN

La búsqueda de nuevos tratamientos antibacterianos es esencial debido al creciente problema de la resistencia bacteriana, por lo que, las plantas medicinales se presentan como una fuente prometedora de compuestos antibacterianos efectivos. Esta investigación evaluó la eficacia antibacteriana de los extractos hidroalcohólicos de *Caesalpinia spinosa* y *Croton lechleri*, en comparación con el hipoclorito de sodio, frente a cepas de *Enterococcus faecalis*. Se utilizó la técnica de difusión en agar, inoculando el microorganismo en placas de agar Mueller-Hinton con pocillos de 1 µL de *Caesalpinia spinosa* y de *Croton lechleri* en concentraciones de 25%, 50%, 75% y 100%, y como control positivo hipoclorito de sodio. Las placas se incubaron a 36°C durante 24 y 48 horas, formándose halos de inhibición alrededor de cada pocillo que fueron medidos y comparados usando la escala de Duraffourd, para su posterior análisis con el software SPSS, aplicando los métodos estadísticos ANOVA y Tukey, mostrando una alta significancia ($p < 0,001$). El extracto de *Caesalpinia spinosa* al 100% presentó los mayores halos de inhibición, 19 mm y 21,11 mm, a las 24 y 48 horas respectivamente, el extracto de *Croton lechleri* al 100% mostró halos de 16,33 mm y 17,56 mm a las 24 y 48 horas, respectivamente; mientras que el hipoclorito de sodio al 5,25%, presentó un halo de 14,33 mm. Tras su comparación, el extracto de *Caesalpinia spinosa* demostró ser más efectivo, seguido por el de *Croton lechleri*. Estos resultados sugieren que ambos extractos vegetales tienen potencial como agentes antibacterianos naturales contra *Enterococcus faecalis*.

PALABRAS CLAVE

Enterococcus faecalis. Hipoclorito de sodio. Antibacteriano. *Caesalpinia spinosa*. *Croton lechleri*.

ABSTRACT

The search for new antibacterial treatments is essential due to the growing problem of bacterial resistance, therefore, medicinal plants are presented as a promising source of effective antibacterial compounds. This research evaluated the antibacterial efficacy of hydroalcoholic extracts of *Caesalpinia spinosa* and *Croton lechleri*, in comparison with sodium hypochlorite, against strains of *Enterococcus faecalis*. The agar diffusion technique was used, inoculating the microorganism on Mueller-Hinton agar plates with 1 µL wells of *Caesalpinia spinosa* and *Croton lechleri* in concentrations of 25%, 50%, 75% and 100%, and as a positive control. sodium hypochlorite. The plates were incubated at 36°C for 24 and 48 hours, forming inhibition halos around each well that were measured and compared using the Duraffourd scale, for subsequent analysis with the SPSS software, applying the ANOVA and Tukey statistical methods. showing high significance ($p < 0.001$). The 100% *Caesalpinia spinosa* extract presented the largest inhibition zone, 19 mm and 21.11 mm, at 24 and 48 hours respectively, the 100% *Croton lechleri* extract showed zones of 16.33 mm and 17.56 mm at 24 and 48 hours, respectively, while 5.25% sodium hypochlorite presented a halo of 14.33 mm. After comparison, the extract of *Caesalpinia spinosa* proved to be

more effective, followed by that of *Croton lechleri*. These results suggest that both plant extracts have potential as natural antibacterial agents against *Enterococcus faecalis*.

KEY WORDS

Enterococcus faecalis. Sodium hypochlorite. Antibacterial. *Caesalpinia spinosa*. *Croton lechleri*.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, ha existido un notable incremento en el interés por la medicina herbaria, debido a sus múltiples beneficios y su potencial como terapia alternativa en diversas áreas de la salud, incluyendo la odontología. Investigaciones han mostrado que tanto la sangre de drago como el guarango exhiben propiedades antibacterianas comparables a las de las sustancias irrigadoras comúnmente utilizadas en tratamientos de conductos.

La infección causada por *Enterococcus faecalis* representa una de las principales dificultades en el tratamiento de conductos radiculares, debido a su habilidad para sobrevivir en condiciones desfavorables y formar biopelículas; por lo tanto, es fundamental investigar la efectividad de diversos agentes antibacterianos para su control [1,2].

La *Caesalpinia spinosa*, comúnmente conocida como tara, es un árbol originario de Sudamérica que posee propiedades antibacterianas [3,4]. Investigaciones realizadas in vitro han evidenciado su eficacia contra bacterias orales, como *Lactobacillus acidophilus*, así como en la biopelícula oral [5,6]. Asimismo, el látex de *Croton lechleri*, conocido como sangre de drago, ha demostrado tener actividad antimicrobiana in vitro contra *Staphylococcus aureus* y otras bacterias Gram positivas [7], de la cual, se manifiesta que los proantocianidinos y alcaloides son considerados sus principales compuestos activos [8,9].

La *Caesalpinia spinosa*, ha demostrado poseer compuestos fenólicos, flavonoides y taninos, los cuales han sido asociados con propiedades antimicrobianas. Estos compuestos actúan inhibiendo el crecimiento bacteriano y alterando su permeabilidad celular [4]. De igual forma, el *Croton lechleri*, contiene una variedad de compuestos bioactivos, como proantocianidinas oligoméricas, que han demostrado tener propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivirales [8].

El hipoclorito de sodio es el irrigante más utilizado en endodoncia debido a su capacidad para disolver tejido necrótico y materia orgánica, además de su efecto antibacteriano. Sin embargo, su uso prolongado puede

provocar irritación en los tejidos periapicales y corrosión en los instrumentos [10,11].

En este contexto, las plantas medicinales ofrecen una solución prometedora para el problema de resistencia a antimicrobianos, ya que, tradicionalmente, las plantas han sido utilizadas en la medicina para tratar diversas dolencias, entre ellas, su potencial antimicrobiano ha sido bien documentado, de manera especial, *Caesalpinia spinosa* (guarango) y *Croton lechleri* (sangre de drago) que son dos plantas con propiedades antibacterianas notables. Por lo que, este estudio propone evaluar la eficacia antibacteriana de los extractos hidroalcohólicos de estas plantas frente a *Enterococcus faecalis*, en comparación con el hipoclorito de sodio, para identificar posibles alternativas que puedan mejorar el tratamiento de infecciones radiculares y superar las limitaciones de los métodos convencionales.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio corresponde a una investigación aplicada, descriptiva transversal y experimental que se desarrolló en el Laboratorio de Biología de la Facultad de Ciencias de la Educación de la Universidad Nacional de Chimborazo, en tres etapas:

1. Obtención de los extractos alcohólicos: Las vainas de *Caesalpinia spinosa* (guarango) fueron recolectadas en Riobamba (1°40'00.0"S 78°39'60.0"W), provincia de Chimborazo, Ecuador; la corteza de *Croton lechleri* (sangre de drago) fue recolectada en Loreto, San José de Dahuano (0°46'00.0"S 77°18'59.8"W), provincia de Napo, Ecuador; la identificación de ambas especies fue realizada por el Ingeniero Jorge Caranqui, la muestra de guarango reposa con código 11767 y el de corteza de sangre de drago, con código 18446, en el Herbario de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador. Lavadas, secadas y trituradas para una extracción en frío utilizando alcohol etílico al 95% durante 14 días, con agitación diaria para asegurar una maceración completa. Tras el periodo de extracción, la mezcla se filtró para separar el líquido del residuo sólido. El extracto se concentró mediante la eliminación parcial del alcohol utilizando un evaporador rotatorio, y finalmente, el extracto concentrado se almacenó en frascos herméticos, en un ambiente fresco y oscuro, para mantener la estabilidad e integridad de sus componentes. Además de cada extracto, se prepararon concentraciones del 100%, 75%, 50% y 25%.

2. Obtención y reactivación de la cepa de *Enterococcus faecalis* ATCC-29212: Se adquirió la cepa de *E. faecalis* ATCC-29212 en BMI Laboratorios en Quito. Tras descongelar la cepa, se inoculó en agar sangre usando un asa estéril y se incubó a 37°C durante 24 horas. Se observó el

crecimiento de colonias para confirmar la reactivación, y se realizó subcultivos para mantener la actividad bacteriana.

3. Evaluación del efecto antibacteriano: Se prepararon 30 placas de Petri con agar Mueller Hinton, en cada una de las cuales se realizaron tres pocillos, las cajas se distribuyen para cuatro grupos de estudio codificándose de la siguiente manera: G1 (Extracto de *Caesalpinia spinosa*), G2 (Extracto de *Croton lechleri*), ambas, en concentraciones del 25%, 50%, 75% y 100% respectivamente, G3 (hipoclorito de sodio al 5.25% como control positivo) y G4 (grupo de control negativo sin tratamiento). Se inoculó *Enterococcus faecalis* en el medio y se añadieron 1 µL de los extractos respectivos en los pocillos. Cada grupo y concentración se evaluaron por triplicado. Las placas se incubaron a 37°C durante 24 y 48 horas. Después de cada periodo de incubación, se midieron los diámetros de los halos de inhibición alrededor de los pocillos para evaluar la actividad antibacteriana de los extractos, comparando con la escala de Duraffourd. Los datos obtenidos se analizaron con el software SPSS y el método ANOVA para determinar la significancia estadística de los resultados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los análisis comparativos entre el extracto de *Caesalpinia spinosa* (guarango) y el de *Croton lechleri* (sangre de drago), descrita en la Tabla 1, se observó que el guarango presenta una capacidad antibacteriana superior contra *Enterococcus faecalis* en todas las concentraciones evaluadas (25%, 50%, 75% y 100%) a las 24 y 48 horas, el guarango presentó halos de inhibición significativamente mayores que la sangre de drago, con valores p consistentemente inferiores a 0.001 en los tests ANOVA, lo que indica que las diferencias observadas son estadísticamente significativas.

Según la escala de Duraffourd, el guarango se clasifica como "Muy Sensible", mientras que la sangre de drago se clasifica como "Sensible". Esta diferencia sugiere que el guarango tiene un efecto antibacteriano más robusto y consistente. Además, el guarango mostró menor variabilidad en la mayoría de las mediciones, con coeficientes de variación más bajos en comparación con la sangre de drago. En particular, el guarango se destacó como el extracto más eficaz en la inhibición de *E. faecalis*, especialmente a concentraciones del 75% y 100% a las 48 horas.

La comparación de los halos de inhibición generados por el hipoclorito de sodio al 5,25%, y los extractos de *Caesalpinia spinosa* (guarango) y *Croton lechleri* (sangre de drago) al 100% en dos tiempos diferentes (24 y 48 horas) revela diferencias significativas en su eficacia antibacteriana, como se presenta en la Tabla 2.

El guarango (*Caesalpinia spinosa*) al 100% mostró consistentemente los mayores diámetros de halos de inhibición, con una media de 19,00 mm a las 24 horas y 21,11 mm a las 48 horas, lo que indica una alta eficacia, dada la baja desviación estándar y el coeficiente de variación. La sangre de drago (*Croton lechleri*) al 100% también mostró una mejor eficacia con el tiempo, alcanzando una media de 17,56 mm a las 48 horas, pero con mayor variabilidad en comparación con el guarango. En contraste, el hipoclorito de sodio al 5,25% exhibió la menor eficacia, con una media de 14,33 mm a las 48 horas, acompañado de alta desviación estándar y coeficiente de variación, reflejando una considerable variabilidad en su eficacia antibacteriana.

Los resultados antes mencionados sugieren que el extracto etanólico de *Caesalpinia spinosa* al 100% tiene un potente efecto antibacteriano contra *Enterococcus faecalis*, superior al del hipoclorito de sodio al 5,25% a las 48 horas. Este efecto podría deberse a la presencia de taninos y otros compuestos fenólicos presentes en el guarango, los cuales han demostrado una notable actividad antimicrobiana según el estudio titulado "Uso de plantas medicinales como terapia coadyuvante en el tratamiento periodontal" presentado por Gutiérrez y col. [12], de igual manera en el estudio realizado por Villavicencio y col., sobre el efecto antibacteriano del extracto del guarango sobre *Staphylococcus aureus*, indica que este microorganismo presentó una mayor sensibilidad frente al extracto de las vainas de guarango a una concentración del 100%, mientras que la concentración del 25% fue la que tuvo un menor efecto inhibitorio [4]. De igual manera según la investigación realizada por Flores Regalado se menciona que el *Enterococcus faecalis* es sensible al extracto alcohólico del guarango a una dilución del 100% con una media de 9,75mm por lo que se comprueba que existe un efecto antibacteriano frente a este microorganismo según la escala de Duraffourd, sin embargo en el 25%, 50%, 75% es nula ya que sus medias son de 2,75 mm, 6,75 mm y 7,75 mm respectivamente lo que indica que en estas concentraciones no existe un efecto antibacteriano [13]. Esto concuerda con el presente estudio, pues se identificó que la concentración al 100% fue muy efectiva frente a *E. faecalis* teniendo un halo de inhibición de 23,14 y 22,93 mm respectivamente.

Por otro lado, el extracto de *Croton lechleri* también mostró un efecto inhibitorio significativo, aunque ligeramente inferior al del guarango. Los alcaloides y flavonoides presentes en la sangre de drago han sido identificados como responsables de su actividad antibacteriana, según investigaciones realizadas por Zheng y col., [14]. En el estudio realizado por Chinin y col.,

en Perú para evaluar el efecto inhibitorio de la sangre de drago frente al *Staphylococcus aureus* demostró que la concentración más efectiva fue la del 100% seguida por la del 70% y 50% con un halo de inhibición de 15,33 mm luego 14,83 y 13 mm respectivamente [15]. De la misma forma, la investigación realizada por Choquehuanca en 2017 comparó las diferentes concentraciones de la sangre de drago (50%, 75% y 100%) y la clorhexidina al 0,12% frente al *Lactobacillus acidophilus* y se comprobó que la concentración del 100% tuvo mejor efecto inhibitorio con un halo de inhibición de 18,64 a las 24 horas y 18,04 a las 48 horas [16]. En el estudio realizado por Alarcón y col., en Perú sobre la actividad antibacteriana de la sangre de drago a diluciones del 25%, 50% y 100% frente al *Enterococcus faecalis*, se determinó que la sangre de drago al 100% es sensible al microorganismo según la escala de Duraffourd con una media de 9,54 mm mientras que en las concentraciones del 25 y 50% es nula con una media de 8,28

y 7,09 mm respectivamente [17]. En relación con el estudio presentado se puede mencionar que los resultados son similares, pues la concentración más efectiva fue la del 100% tanto a las 24 y 48 horas con un halo de 16,26 mm y 18,36 respectivamente.

Es importante destacar que el hipoclorito de sodio presentó una disminución en su efecto antibacteriano a las 48 horas, mientras que los extractos vegetales mantuvieron o incluso aumentaron su actividad. Este hallazgo sugiere que los extractos de guarango y sangre de drago podrían ser alternativas naturales prometedoras para el tratamiento de infecciones endodónticas persistentes por *E. faecalis* [18]. Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar la citotoxicidad de estos extractos, su eficacia en modelos in vivo y su aplicabilidad clínica como irrigantes endodónticos. Además, la combinación de estos extractos con técnicas de desinfección convencionales podría mejorar aún más los resultados del tratamiento de conductos radiculares.

TABLA 1

Comparación estadística entre el efecto antibacteriano de *Caesalpinia spinosa* (guarango) y *Croton lechleri* (sangre de drago) al 25%, 50, 75 y 100%.

Concentración	Tiempo	Extracto	Media $\pm$ Desviación estándar (mm)	Valor pM	Escala de Duraffourd
25%	24 horas	Sangre de drago	13,78 $\pm$ 1,09	0,000	Sensible
		Guarango	15,56 $\pm$ 1,13	-	Muy Sensible
	48 horas	Sangre de drago	14,89 $\pm$ 1,25	0,000	Sensible
		Guarango	17,00 $\pm$ 1,58	-	Muy Sensible
50%	24 horas	Sangre de drago	14,44 $\pm$ 1,81	0,000	Sensible
		Guarango	17,22 $\pm$ 1,79	-	Muy Sensible
	48 horas	Sangre de drago	15,22 $\pm$ 1,64	0,000	Sensible
		Guarango	18,11 $\pm$ 1,76	-	Muy Sensible
75%	24 horas	Sangre de drago	15,22 $\pm$ 2,22	0,000	Sensible
		Guarango	18,22 $\pm$ 1,09	-	Muy Sensible
	48 horas	Sangre de drago	16,33 $\pm$ 1,66	0,000	Sensible
		Guarango	18,89 $\pm$ 0,93	-	Muy Sensible
100%	24 horas	Sangre de drago	16,33 $\pm$ 2,35	0,001	Muy Sensible
		Guarango	19,00 $\pm$ 1,23	-	Muy Sensible
	48 horas	Sangre de drago	17,56 $\pm$ 3,00	0,001	Muy Sensible
		Guarango	21,11 $\pm$ 2,26	-	Muy Sensible

Media $\pm$ Desviación Estándar (mm): Promedio y desviación estándar de los halos de inhibición.

Valor p: Nivel de significancia estadística.

Escala de Duraffourd: Clasificación de la eficacia antibacteriana

TABLA 2

Comparación de extractos de *Caesalpinia spinosa* (guarango), *Croton lechleri* (sangre de drago) e hipoclorito de sodio al 5,25%, sobre *E. faecalis*.

Variable	24/D	24/G	24/NaClO	48D	48G	48/NaClO
Media	16,333	19,000	16,11	17,56	21,111	14,33
Mediana	16,000	19,000	17,00	16,00	21,000	14,00
Desviación estándar	2,345	1,225	3,72	3,00	2,261	3,39
Coficiente de. variación	14,360	6,45	23,11	17,11	10,71	23,66
Mínimo	14,000	17,000	10,00	14,00	19,000	10,00
Máximo	21,000	21,000	20,00	24,00	25,000	19,00

24/D: Sangre de drago al 100% a las 24 horas.

24/G: Guarango al 100% a las 24 horas.

24/NaClO: Hipoclorito de sodio al 5,25% a las 24 horas.

48/D: Sangre de drago al 100% a las 48 horas.

48/G: Guarango al 100% a las 48 horas.

48/NaClO: Hipoclorito de sodio al 5,25% a las 48 horas.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio demuestran que los extractos hidroalcohólicos de *Caesalpinia spinosa* (guarango) y *Croton lechleri* (sangre de drago) exhiben una notable actividad antibacteriana frente a *Enterococcus faecalis*, superando incluso al hipoclorito de sodio. La concentración de los extractos mostró una correlación directa con su eficacia, siendo las concentraciones más altas las que presentaron los mayores halos de inhibición. Además, se observó un efecto de sustantividad en los extractos vegetales, con un aumento gradual de los halos de inhibición a lo largo del tiempo, a diferencia del hipoclorito de sodio que mostró una disminución en su efecto. Estos hallazgos sugieren que los compuestos bioactivos presentes en estas plantas medicinales poseen un potencial significativo como agentes antibacterianos naturales, ofreciendo una alternativa prometedora a los antibióticos convencionales. Sin embargo, se recomienda realizar estudios adicionales para identificar los compuestos específicos responsables de esta actividad y evaluar su eficacia en modelos animales y clínicos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de este trabajo reconocen y agradecen al Laboratorio de Biología de la Facultad de Ciencias de la Educación de la Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Kayaoglu G, Orstavik D. Virulence factors of *Enterococcus faecalis*: relationship to endodontic disease. Crit Rev Oral Biol Med. 2004; 15 (5): 308-20. doi: 10.1177/154411130401500506.
- [2] Rodríguez C, Oporto GH. Implicancias clínicas de la contaminación microbiana por *Enterococcus faecalis* en canales radiculares de dientes desvitalizados: Revisión de la literatura. Rev Odont Mex. 2020;19(3):181–186. doi: 10.1016/j.rodex.2015.04.002
- [3] Huarino M, Ramos D. Efecto antibacteriano de *Caesalpinia spinosa* (Tara) sobre flora salival mixta. Odontol Sanmarquina. 2013;16(1):32. doi: 10.15381/os.v15i1.2829
- [4] Villavicencio B, Sarmiento J, Flores C, Torrachi J. Efecto antibacteriano in vitro de extractos de *Caesalpinia spinosa* sobre cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a antibióticos betalactámicos. Odontol Sanmarquina. 2021;24(3):205–214. doi: 10.15381/os.v24i3.18433.
- [5] Acosta J, Sullasi L, Bornaz V, Chávez M. Efecto antibacteriano in vitro de la *Caesalpinia spinosa* (tara) en diferentes concentraciones sobre *Lactobacillus acidophilus*. Rev Med Basadrina. 2022; 15:47-56. doi: 10.33326/26176068.2021.4.1253.
- [6] Pareja M, Pardo K, Jurado B, Guillen A, Romero A. Actividad antibacteriana del extracto etanólico de *Caesalpinia spinosa* (Molina) Kuntze “tara” Fabaceae

- sobre bacterias de la biopelícula bucal. Diagnóstico. 2020;59(1):5–11. doi: 10.33734/diagnostico. v59i1.201
- [7] Tualombo V, Castillo E. Efecto antibacteriano de la sangre de drago en cultivos in vitro en cepas bacterianas ATCC. Anatomía Digital. 2023;6(1):104–124. doi: 10.33262/anatomiadigital. v6i1.2491
- [8] Dragon’s Blood: antioxidant properties for nutraceuticals and pharmaceuticals. Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali. 2023;34:131–142. doi: 10.1007/s12210-022-01122-4
- [9] Jones K. Review of sangre de drago (*Croton lechleri*) a South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insect bites, viral infections, and wounds: traditional uses to clinical research. J Altern Complement Med. 2003;9(6):877–896. doi: 10.1089/107555303771952235.
- [10] Mohammadi Z, Shalavi S, Moeintaghavi A, Jafarzadeh H. A review over benefits and drawbacks of combining sodium hypochlorite with other endodontic materials. Open Dent J. 2017; 11:661–669. doi: 10.2174/1874210601711010661
- [11] Balandrano F. Soluciones para irrigación en endodoncia: hipoclorito de sodio y gluconato de clorhexidina. Rev CCDCR. 2007;3(1):11–14.
- [12] Gutiérrez R, Albarrán R. Uso de plantas medicinales como terapia coadyuvante en el tratamiento periodontal. Revisión de la literatura. Rev Odontológica de Los Andes. 2020; 15(1):138–151.
- [13] Flores C. Efecto Antimicrobiano in Vitro de Extractos de *Caesalpinia Spinosa* (Algarrobo) sobre Patógenos Orales. Rev Fac Odontol, Univ Buenos Aires. 2022; 37 (85):77–85.
- [14] Zheng Q, Xu M, Yang C, Wang D, Li H, Zhu H, Zhang Y. Flavonoid oligomers from Chinese dragon’s blood, the red resins of *Dracaena cochinchinensis*. Nat Prod Bioprospect. 2012;2(3):111–116. doi:10.1007/s13659-012-0020-5.
- [15] Chininin J, Cisneros B. Evaluación del efecto antibacteriano in vitro del látex de *Croton lechleri* “sangre de grado” frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Conocimiento para el Desarrollo. 2018; 9(1):129–136.
- [16] Choquehuanca Y. Efecto antibacteriano in vitro del *Croton Lechleri* (Sangre de Grado) y Gluconato de Clorhexidina al 0.12% sobre *Lactobacillus acidophilus*. [Tesis Pregrado]. Arequipa. Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud. Universidad Alas Peruanas; 2017.
- [17] Alarcón Velasquez KL, Cadillo Martínez EE. Efecto antibacteriano del látex de *Croton lechleri* (“Sangre de grado”) sobre el *Enterococcus faecalis*: Estudio in vitro. [Tesis Pregrado]. Lima. Facultad de Odontología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2023
- [18] Abraham-Millán Y, Montano-Silva RM, Pupo-Martínez Y. Use of irrigating substances of natural origin in Endodontics. Salud, Ciencia y Tecnología – Serie de Conferencias. 2023; 2:591. doi: 10.56294/sctconf2023591.

Pilco, Ángela: Egresada de la Carrera de Odontología de la Universidad Nacional de Chimborazo. Orcid ID: *Pilco*, <https://orcid.org/0009-0008-0717-6320>

Tierra, Rosa: Egresada de la Carrera de Odontología de la Universidad Nacional de Chimborazo Orcid. ID: *Tierra*, <https://orcid.org/0009-0009-7180-7059>

Reinoso, Silvia: Bioquímica Farmacéutica, Máster en Microbiología aplicada a la Salud Pública e investigación en enfermedades infecciosas. Docente de la Carrera de Odontología, Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba, Ecuador. sreinoso@unach.edu.ec. Orcid ID: *Reinoso*, <https://orcid.org/0000-0002-8895-8947>

Espinoza, Carlos: Doctor en Bioquímica y Farmacia, Máster en Bioquímica Clínica, Diplomado Superior en Promoción y Prevención de la Salud, Doctorado en Química de Medicamentos. Docente de la Carrera de Odontología, Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba, Ecuador. carlos.espinoza@unach.edu.ec. Orcid ID: *Espinoza*, <https://orcid.org/0000-0002-0932-6299>

Artículo original

Los antibióticos, las balas mágicas.

The antibiotics, the magic bullets

Morales Méndez Antonio

Grupo Biomoléculas Orgánicas. Instituto de Investigaciones Alfredo Usubillaga del Hierro. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida CP 5101, Venezuela

Recibido: 09 de septiembre de 2024 –Aceptado: 25 de enero de 2025

RESUMEN

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por seres vivos que inhiben el crecimiento de microorganismos patógenos. Son utilizados en el tratamiento de infecciones por bacterias. Por su efectividad son denominadas balas mágicas. Fue Alexander Fleming quien accidentalmente en un cultivo de una bacteria observó su destrucción en los alrededores de un hongo que lo contaminaba, en 1928. Se lo atribuyó a una sustancia que se formaba en la fermentación del hongo, que no pudo aislar puro, la cual llamó penicilina. Años después aislada en grandes cantidades y utilizada en la II Guerra Mundial, evitó la muerte de cientos de miles de heridos. El descubrimiento de los antibióticos, la anestesia y la asepsia, revolucionó la sanidad. Para evitar la resistencia de las bacterias a la penicilina se han generado un gran número de antibióticos. Se recomienda evitar el uso indiscriminado de los antibióticos y se insiste que debe ser por prescripción médica. Los antibióticos, por interés comercial, son considerados productos.

PALABRAS CLAVE

Antibióticos, balas mágicas, resistencia, producto.

ABSTRACT

Antibiotics are chemical substances produced by living beings that inhibit the growth of pathogenic microorganisms. They are used in the treatment of bacterial infections. Due to their effectiveness, they are called magic bullets. It was Alexander Fleming who accidentally observed its destruction in a culture of a bacteria in the surroundings of a fungus that contaminated it, in 1928. He attributed it to a substance that was formed in the fermentation of the fungus, that he could not isolate pure, so he called penicillin. Years later, isolated

in large quantities and used in World War II, it prevented the death of hundreds of thousands of wounded. The discovery of antibiotics, anesthesia and asepsis revolutionized healthcare. To prevent bacterial resistance to penicillin, a large number of antibiotics have been generated. It is recommended to avoid the indiscriminate use of antibiotics and it is insisted that it must be by medical prescription. The antibiotics, by commercial interest, are considered commodity.

KEY WORDS

Antibiotics, magic bullets, resistance, commodity.

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por seres vivos o derivados sintéticos, que matan o impiden el crecimiento de microorganismos patógenos [1]. Son utilizados en el tratamiento de infecciones por bacterias, por lo que también se les conoce como antibacterianos.

Se utilizan en medicina para combatir infecciones provocadas por gérmenes. Por lo general presentan toxicidad selectiva, superior a la que tienen los invasores del huésped en el que se hospedan; a veces se resisten a la acción medicamentosa y pueden afectar la microbiota normal del organismo, además, los antibióticos colaboran con las defensas del individuo para controlar las infecciones. Un antibiótico se considera bacteriostático si impide el crecimiento de los gérmenes y bactericida si los destruye, aunque también pueden producir ambos efectos.

En sí, un antibiótico es una sustancia secretada por un microorganismo que pueden afectar a otros microorganismos. El término fue utilizado por primera vez en 1942 [2], para describir las formulaciones antagonistas al

crecimiento de microorganismos derivadas de otros organismos vivos. Ello excluye a aquellas sustancias naturales, como el jugo gástrico y el peróxido de hidrógeno, que pueden matar a un microorganismo intruso y ajeno al organismo donde se encuentran. En la actualidad el término antibiótico se usa para incluir a los antimicrobianos sintéticos o quimioterapéuticos tales como las quinolonas [3], sulfamidas y otros productos naturales con propiedades antibióticas descubiertas empíricamente.

El objetivo del tratamiento con antibióticos es acabar con el microorganismo patógeno. Ello exige seguir una posología que apunte al foco de la infección con suficiente concentración para inhibir el crecimiento del agente maligno durante un lapsus de tiempo razonable. La automedicación con antibióticos supone un problema para la salud pública, pues la inadecuada selección e incorrecta dosificación, puede generar poblaciones de bacterias resistentes al mismo. Por otro lado, los antibióticos y los antimicrobianos, son inofensivos a las enfermedades virales, por lo que no debe usarse para estos fines.

A pesar de la importancia de los antibióticos para el tratamiento de las enfermedades de los humanos causadas por bacterias, tales como la tuberculosis o la lepra, su aislamiento e identificación no se hizo hasta escasamente un poco más de un siglo. No obstante, se conoce que, en la China de hace más de dos milenios y medio, el uso posológico de la cuajada mohosa de soja producía beneficios curativos sobre ciertas infecciones. Asimismo, en otras civilizaciones antiguas, entre ellas la egipcia y la griega, usaban mohos y ciertas plantas para el tratamiento de infecciones por el contenido de antibióticos. Este fenómeno recibe el nombre de antibiosis, principio que fue descrito por L. Pasteur y R. Koch en 1877 [4], cuando observaron que un bacilo en el aire podía inhibir la bacteria *Bacillus anthracis*.

A la penicilina descubierta en 1897 por el francés E. Duchesne en los hongos del género *Penicillium*, no se le dio importancia por la comunidad científica de la época. Puede decirse que la terapéutica moderna con los antibióticos comenzó en Alemania con el desarrollo del Salvarsan® por P. Ehrlich en 1909, para combatir a la sífilis, un grave látigo para la salud desde hacía tiempo, que luego se utilizó también para otras infecciones motivadas por espiroquetas.

Más adelante, en 1928, cuando A. Fleming, en Londres, Inglaterra, cultivaba una bacteria en un disco de agar agar contaminado accidentalmente por un hongo observó que los alrededores del mismo se liberaron de la bacteria. Este detalle le llamó la atención, y lo dio a conocer a través de una publicación científica, ya que el fenómeno solo se explicaba si el hongo secretaba una sustancia que inhibía el crecimiento de la bacteria. Aunque por los métodos de la

época no pudo aislar la sustancia en estado puro, la denominó penicilina por encontrarse en una especie de hongo del género *Penicillium* (*P. notatum*). Diez años después en Oxford, los trabajos de E. Chain y H. W. Florey, lograron purificarla y comprobar la eficiencia contra las infecciones bacterianas. Los múltiples heridos provocados con el estallido de la II Guerra Mundial, hizo que se invirtiesen recursos en la investigación y purificación de la penicilina, lo que se logró exitosamente con un equipo liderado por H. Florey, en 1940 [5, 6]. Fue por ello que el uso de los antibióticos se generalizó a partir de 1943, al trasladarse Florey y su equipo a los Estados Unidos al conseguir mejores condiciones para el desarrollo del proyecto y aislarla en cantidades masivas.

El descubrimiento de los antibióticos, de la anestesia y la asepsia, aunado a la adopción de medidas higiénicas (lavado de manos y uso de materiales estériles), revolucionó la sanidad. Por ello a los antibióticos se les conoce con el nombre popular de "balas mágicas" [7], término usado por Ehrlich, por hacer blanco en los microorganismos sin dañar al huésped.

Mecanismo de acción

Los antibióticos actúan sobre las bacterias, mediante mecanismos que debilitan ciertas cualidades de cada organismo con el fin de desarticular la invasión, como son:

Pared celular

Algunos antibióticos ejercen su función en las estructuras intracelulares, por lo que serían ineficaces si no rompen la pared celular, ya que es en el interior de la célula donde se biosintetiza la estructura exterior de los mismos. Muchos antibióticos van dirigidos a evitar la síntesis o construcción de la pared celular, conformada por capas de peptidoglicano, que no interfiere con los componentes intracelulares. Ello permite alterar la composición intracelular del microorganismo por medio de la presión osmótica. La maquinaria intracelular permanece intacta, por lo que aumenta la presión interna sobre la membrana hasta que cede para liberar el contenido celular al exterior, muriendo la bacteria [8, 9].

Membrana celular

Ciertos antibióticos pueden lesionar directa o indirectamente la membrana celular de las bacterias y algunos hongos. Los antibióticos del tipo polimixinas, que actúan como surfactantes o detergentes, reaccionan con los lípidos de las membranas celulares de las bacterias, destruyendo su permeabilidad. Los elementos hidrosolubles y tóxicos para el germen entran de esa forma en el interior de la célula, matándolo [8, 9].

Acción sobre los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y proteínas

Algunos antibióticos bloquean la síntesis de ADN, ARN, ribosomas, ácidos nucleicos o de las enzimas que participan en la síntesis de las proteínas, dando lugar a proteínas defectuosas, que afectan a la sobrevivencia de las bacterias [8, 9].

Criterios para el uso de los antibióticos

Los antibióticos solo deben ser usados bajo prescripción médica. Durante su tratamiento se recomienda no consumir bebidas alcohólicas [10, 11] que, aunque en su mayoría no inhiben la acción antibiótica, producen efectos secundarios que pueden promover reacciones indeseables. Asimismo, el alcohol compite con enzimas del hígado, variando la concentración de la droga en la sangre y por tanto la efectividad, como sucede en el caso del metronidazol, algunas cefalosporinas, eritromicinas, y otros.

Consideraciones a tener en cuenta para el tratamiento con los antibióticos:

- 1-Conocimiento de la historia del paciente, básico para indicar el tratamiento
- 2-Cultivo y antibiograma
- 3-Biodisponibilidad
- 4-Edad y peso del paciente
- 5-Embarazo y lactancia
- 6-Alergias
- 7-Vía de administración
- 8-Condiciones generales del paciente
- 9-Dosificación
- 10-Duración del tratamiento
- 11-Gravedad del caso
- 12-Estado inmunológico del paciente
- 13-Disponibilidad del medicamento

Efectos adversos

Los efectos secundarios pueden ser numerosos y dependen tanto del antibiótico como del paciente. Entre ellos se incluyen fiebre, náuseas y ciertas reacciones alérgicas. Uno de los más comunes es la diarrea [12, 13], ya que el antibiótico afecta el desarrollo normal de la microbiota intestinal provocando la proliferación de otros gérmenes malignos. Estos desajustes no atañen solo al sistema digestivo, sino también, en el caso de las mujeres alteran la microbiota vaginal, por la infección con el hongo *Candida* ocasionando la candidiasis [14]. La interacción medicamentosa con otros fármacos puede provocar también efectos secundarios, como es el riesgo de dañar un tendón cuando se combinan antibióticos del grupo de las quinolonas y corticosteroides.

Existe la hipótesis de que algunos antibióticos interfieren la función de las píldoras anticonceptivas [4], aunque no

existen trabajos determinantes sobre este particular; más bien la mayoría de las investigaciones sostienen que los antibióticos no afectan a los anticonceptivos orales.

Abuso de los antibióticos

El tratamiento con antibiótico es impropio para combatir enfermedades no bacterianas con fiebre, como puede ser una infección viral, un catarro o una gripe.

Tampoco se recomienda interrumpir el tratamiento cuando se aprecia mejoría y la infección comienza a ceder. Ello podría llevar a la aparición de poblaciones bacterianas que desarrollen resistencia antibiótica.

1- En el caso de los animales

Se debate sobre la conveniencia o no de incluir los antibióticos en la dieta normal de los animales de granja [15]. Los opositores de esta práctica aducen a que podría ocasionar resistencia a los mismos, incluyendo a bacterias que afectan a los humanos, tales como especies de los géneros *Salmonella*, *Escherichia coli* y *Enterococcus*. Por otra parte, la emisión de gases del ganado tratado con tetraciclinas aumenta con respecto a los gases emitidos en los excrementos de ganado no tratados con antibióticos [16]. No obstante, se siguen utilizando porque el suministro hace que disminuya el grosor de los intestinos, mejorando la absorción de los alimentos e incrementado el peso de los animales, por tanto, se transforma en ganancia económica para los ganaderos. Por eso no extraña, que cientos de miles de toneladas de antibióticos sean utilizadas en las granjas de ganado, cerdos y gallinas para acelerar el engorde y prevenir enfermedades [17].

2- En el caso de los humanos

Se considera que los médicos prescriben en demasía tratamientos con antibióticos a enfermos del tracto respiratorio, ya que solo uno de cuatro lo requiere. El uso excesivo de antibióticos sin consulta médica se considera inadecuado. Es una política sanitaria errada hacer profilaxis general con antibióticos para evitar la proliferación de cualquier tipo de microorganismo [18].

Uso prudente de antibióticos

Para evitar los efectos adversos para la salud por el uso inadecuado de los antibióticos se recomiendan ciertas medidas a tomar por las autoridades sanitarias, que deben cumplir las entidades y profesionales para promover un uso racional de los mismos. Estas acciones incluyen:

1-Formación de los profesionales, tanto de los que ejercen la medicina como de los que expenden las sustancias medicamentosas.

2-Información a la población general, en especial a la que hace uso frecuente del consumo de antibióticos, por ejemplo, a las que abusan en las infecciones respiratorias de la población infantil.

3-Control de la dispensación de los medicamentos con antibióticos por parte de las farmacias.

Resistencia a los antibióticos

Uno de los efectos adversos del mal uso de los antibióticos es que las bacterias se vuelvan resistentes a los mismos. Por ello se requiere que todos los organismos infectantes sean eliminados para evitar la aparición de una resistencia microbiana. Si una reducida subpoblación lograra sobrevivir al tratamiento, se volverían a multiplicar, y se prepararían para defenderse del mismo depredador, por lo que procedería cambiar de tratamiento, ya que la supervivencia proviene de la resistencia de las bacterias que sobrevivieron y fue transmitida a los descendientes [19].

La multiplicación de la tuberculosis, una enfermedad supuestamente controlada, se debe a que el estafilococo que la provocaba se volvió resistente a la penicilina, y solo es susceptible de eliminar si se le ataca con antibióticos más potentes [20].

Los pacientes que se infecten con bacterias resistentes y con pocas defensas tienen una convalecencia más larga, y como resultado tienen como riesgo de que la infección se pueda convertir en letal.

El uso de antibióticos de bajo costo se ve limitado por el conocimiento de la bacteria a atacar. El uso de antibióticos menos comunes, por tanto, más caros, conlleva también a que los gérmenes patógenos se vuelvan resistentes.

La resistencia a los antibióticos puede darse por los siguientes motivos:

- 1-La inactivación o modificación del medicamento
- 2-Alteración del sitio diana del antibiótico
- 3-Alteración de la ruta metabólica inhibida por el antibiótico
- 4-Producción de mecanismos que disminuyan la acción del antibiótico

La resistencia adquirida por un germen patógeno es transmitida por sus genes a los descendientes. La resistencia también puede ser transmitida de una bacteria a otra por la fragmentación de los cromosomas, por los llamados plásmidos. Los plásmidos permiten a las bacterias transmitir las resistencias a otras bacterias, aun siendo de especies diferentes.

Alternativa a los antibióticos

Actualmente, están surgiendo alternativas a los antibióticos, mediante los llamados bacteriófagos [21], que emplean un grupo de virus para invadir a las bacterias y afectar la programación genética que promueve la resistencia a los antibióticos. Esto todavía está en estudio, por lo tanto, se administra en forma limitada.

Por su parte, las bacterioxinas son toxinas producidas por bacterias para inhibir el crecimiento de las bacterias, por lo

que se han estudiado algunas de estas sustancias para utilizarlas como antibióticos [22].

Producción comercial

Como ya se mencionó, no fue hasta 1938, que Florey y Chain, tomaron la idea de Fleming para producir la penicilina comercialmente en Oxford (Inglaterra). Sin embargo, se trasladaron a los Estados Unidos, país que le proporcionaba mejores facilidades industriales, y podían desarrollar proyectos para la producción masiva de la penicilina. Poco antes de finalizar la II Guerra Mundial, la penicilina estaba disponible para todo el mundo.

Los antibióticos más comunes son producidos por el cultivo extensivo de hongos, que se someten luego a fermentación de los que se extrae el principio activo por métodos de purificación. La biotecnología se ha esmerado en incrementar la productividad de las cepas empleadas [23]. Las cepas empleadas en la actualidad producen miles de veces más que las originales de la época de Fleming.

El abanico de antibióticos conocidos ha aumentado desde cerca de 500 en 1960 hasta más de 10 mil en 1994 [24], obtenidas de varias especies y géneros de hongos. Más de la mitad son producidos por especies del género *Streptomyces* [25].

En 1980, el antibiótico más producido era la cefalosporina, seguido de la ampicilina y la tetraciclina. Se considera que la producción mundial de antibióticos superó las 100 mil toneladas, con ventas en los Estados Unidos cercanas a los mil millones de dólares. En la actualidad las ventas globales en el mercado superan los 20 mil millones. El costo de introducir un nuevo antibiótico en el mercado, desde su investigación y desarrollo es de 1.200 millones de dólares. Las industrias de antibióticos entran en el mercado de valores, porque son considerados productos químicos [23], y por lo tanto participan en las principales bolsas de valores del mundo.

Los procesos de producción industrial de los antibióticos se originan por el cultivo de hongos específicos, en grandes tanques de acero inoxidable, entre 100-150 mil litros de volumen, en medio de líquido. La concentración de oxígeno, la temperatura, el pH y los nutrientes son debidamente controlados para cada microorganismo. Pasado un tiempo, cuando la producción por fermentación en el cultivo se considera óptima en el metabolito secundario, el antibiótico, se paraliza. Luego es extraído y purificado, por la técnica que se considere conveniente, para obtenerlo como sustancia cristalina.

Dentro de los hongos, las especies del género *Streptomyces* son las más requeridas para la búsqueda de nuevos antibióticos, manipulando genéticamente la producción de los ribosomas para producir nuevos y mejores

antibióticos [26].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española*. 19ª edición. Madrid (España): 1970.
- [2] Strohl WR. Biotechnology of Antibiotics. En: *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 2da Edición. CRC Press, USA. 1997.
- [3] Goodman LS, Gilman AG. Fármacos antimicrobianos, Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos contra infecciones de las vías urinaria. En: 9 Edición. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Nueva York (Estados Unidos): Pergamon Press; 1996.
- [4] Landsberg H. Prelude to the discovery of penicillin. *Isis*. 1949; 40 (3): 225-227.
- [5] Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacol*. 2008; 82 (3): 171-179.
- [6] Macfarlane, G. Fleming (I y II). Barcelona (España): Salvat; 1985.
- [7] Levin JO. Conceito de "bala mágica". *Recanto das Letras*. 2007. [Acceso: 30 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.recantodasletras.com.br/ensaios/379763>
- [8] Kasper D, Harrison T. Fundamentos de la terapéutica de las enfermedades bacterianas. En: 16ª Edición. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Ciudad de México (México): McGraw-Hill. 2006.
- [9] Dewick P. Medicinal Natural Products, A Biosynthetic Approach. 3ª Edición. Inglaterra (Reino Unido): Wiley. 1998.
- [10] Flórez J. Farmacología humana. 6ª edición. Barcelona (España): Elsevier Masson. 2014
- [11] Steckelberg J. Antibiotics and alcohol: Should I avoid mixing them? [Mayo Foundation for Medical Education and Research] [Acceso: 30 de Enero de 2025]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/consumer-health/expert-answers/antibiotics-and-alcohol/faq-20057946>
- [12] Schroder O, Gerhard R, Stein J. Antibiotic-Associated Diarrhea. *Z Gastroenterol*. 2006; 44 (2): 193-204.
- [13] Pirotta MV, Garland SM. Genital Candida species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol*. 2006; 44 (9): 3213-3217.
- [14] Cuppett M, Walsh KM. Medicina general aplicada al deporte. 1ª Edición. Madrid (España): Elsevier. 2007.
- [15] Antimicrobial (Drug) Resistance. [National Institute of Allergy and Infectious Diseases] [Acceso: 29 de Enero 2025]. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/research/antimicrobial-resistance>.
- [16] Hammer TJ, Fierer N, Hardwick B, Simojoki A, Slade E, Taponen J, Viljanen H, Roslin T. Treating cattle with antibiotics affects greenhouse gas emissions, and microbiota in dung and dung beetles. *Proc R Soc*. 2016; 25(283): 1831-1838.
- [17] Nisha AR. Antibiotic Residues - A Global Health Hazard. *Vet World*. 2008; 1 (12): 375-377.
- [18] Ong S, Nakase J, Moran GJ, Karras DJ, Kuehnert MJ, Talan DA. Antibiotic use for emergency department patients with upper respiratory infections: prescribing practices, patient expectations, and patient satisfaction. *Ann Emerg Med*. 2007; 50 (3): 213-220.
- [19] Fresno C. El diseño de nuevos antibióticos. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2001; 17 (2): 196-199.
- [20] Gómez-Barreto D, Calderón-Jaimes E, Rodríguez S, Romeo et al. Portadores nasofaríngeos de neumococo antibiótico-resistente en niños asistentes a guardería. *Salud Pública Méx*. 2002; 44 (1): 26-32.
- [21] Lu TK, Collins JJ. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. *PNAS USA*. 2007; 104 (27): 11197-11202.
- [22] Farkas-Himsley H. Bacteriocins--are they broad-spectrum antibiotics? *J .Antimicrob Chemother*. 1980; 6 (4): 424-426.
- [23] Laskin AI, Bennett JW, Gadd GM. *Advances in Applied Microbiology*. 1ª Edición. San Diego (Estados Unidos). Elsevier 2008.
- [24] Shu-Jen Chiang. Strain improvement for fermentation and biocatalysis processes by genetic engineering technology. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2004; 31 (3): 99-108.
- [25] Bhattacharyya BK, Pal SC, Sen SK. Antibiotic production by *Streptomyces hygroscopicus* D1.5: Cultural effect. *Rev Microbiol*. 1998; 29 (3): 167-169.
- [26] Wang G, Hosakam T, Ochi K. Dramatic Activation of Antibiotic Production in *Streptomyces coelicolor* by Cumulative Drug-Resistance Mutations. *Appl Environ Microbiol*. 2008; 74 (9): 2834-2840.

Antonio Morales Méndez: Licenciado en Ciencias Químicas, Universidad de La Laguna, Sobresaliente Cum Laude, 1963. Profesor Ayudante Clases Prácticas Química

Orgánica 1964, Universidad de La Laguna. Doctor en Ciencias Químicas, ULL, Sobresaliente Cum Laude, mayo 1966. Profesor Asistente, contratado, Centro de Ciencias, ULA 1967. Profesor del Postgrado de Tecnología de la Madera, Facultad de Ciencias Forestales, ULA 1968. Profesor fundador Facultad de Ciencias ULA 1970. Profesor Universidad Metropolitana, Caracas, 1971. Profesor Facultad de Farmacia, ULA, desde julio 1971. Doctor of Philosophy (D. Phil), Oxford University, Julio 1977. Representante Principal Facultad de Farmacia, CDCHTA 1978-1984. Promotor y Coordinador de la Comisión Científica, Facultad

de Farmacia 1980. Profesor Titular desde marzo 1981. Profesor fundador del Postgrado en Química de Medicamentos, abril 1982. Coordinador del Postgrado en Química de Medicamentos 1990. Asesor de la OEA (Organización Estados Americanos) en El Salvador, abril-mayo 1992. Jubilado desde el 15 de enero de 1994. Autor de la portada que, ganó por concurso, de la Revista de La Facultad de Farmacia en 2008. Honrado con la Distinción Bicentenario, 2008 y Poggioli Chuecos, 2016. lostopes@yahoo.es.

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-5923-881X>.

Artículo original

Evaluación de la toxicidad *in vitro* e *in vivo* del extracto etanólico de las hojas de *Calotropis gigantea* (L.) W. T. Aiton.

In vitro and *in vivo* toxicity evaluation of *Calotropis gigantea* (L.) W. T. Aiton ethanolic leaf extract.

Roa Ana^{1*}, Perozo Maricarmen², Crespo Andrys³, Fraile Silvia⁴, Rojas Janne⁵

¹Departamento de Biopatología, Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, 5101. Venezuela

²Laboratorio Clínico, Hospital II El Vigía. Mérida, 5145. Venezuela

³Laboratorio Clínico Crespo. Ciudad Bolivia, Barinas, 5214. Venezuela.

⁴Centro de Biofísica y Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Altos de Pipe, Caracas. 1204. Venezuela

⁵Grupo de Investigación "Biomoléculas Orgánicas", Instituto de Investigaciones. Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes. Mérida, 5101. Venezuela

Recibido: 09 de septiembre de 2024 –Aceptado: 25 de enero de 2025

RESUMEN

Las plantas poseen potencial curativo de ciertas dolencias y enfermedades, sin embargo, ellas también podrían ocasionar toxicidad y en casos extremos hasta la muerte. El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la toxicidad *In Vitro* e *In Vivo* del extracto etanólico de las hojas de *Calotropis gigantea* (L.) W.T.Aiton (extEtOHCg). Dicha actividad se evaluó en células de riñón de mono Rhesus (MA-104 ATCC N° CRL-2378) tratadas con diferentes concentraciones del extracto (desde 5 a 500 µg/mL), usando el método colorimétrico de microtitulación para el crecimiento celular *In Vitro*. Además, se evaluó la toxicidad aguda oral, *In Vivo*, en ratas macho Bio:Wistar con la administración intragástrica a las dosis de 500, 2000 y 5000 mg/kg del ext EtOHCg aplicando el protocolo de Toxicidad Aguda (anexo 2d) de la OCDE N° 423. A los animales se les determinaron los signos tóxicos evidentes iniciales, tales como: mortalidad, efecto sobre el peso corporal y daño hepático mediante la determinación de enzimas séricas, la observación macroscópica y análisis histopatológico del tejido de hígado. Los resultados revelaron que la citotoxicidad fue menor al 20% de muerte celular, nivel considerado no citotóxico aún en la dosis máxima administrada. Ninguna de las dosis ensayadas provocó mortalidad en los animales, no se observó cambios significativos en el comportamiento, el peso corporal y daño hepático evidente en ratas albinas macho Bio:Wistar tratados

con dosis única hasta el nivel de 5000 mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, se puede considerar que fue bien tolerado y no fue tóxico en las condiciones evaluadas.

PALABRAS CLAVE

Citotoxicidad, ratas Bio:Wistar, toxicidad aguda, hepatotoxicidad, *Calotropis gigantea*, extracto etanólico.

ABSTRACT

Plants possess the potential to heal certain ailments and diseases, however, they may also cause toxicity and in extreme situations even death. The aim of this work is to evaluate the *In Vitro* and *In Vivo* toxicity of ethanolic extract of *Calotropis gigantea* (L.) W. T. Aiton leaves (extEtOHCg). This activity was evaluated in rhesus monkey kidney cells (MA-104 ATCC No. CRL-2378) treated with different concentrations of the extract (from 5 to 500 µg/mL) using the colorimetric microtiter method for cell growth *In Vitro*. Furthermore, the acute oral toxicity was evaluated, *In Vivo*, in male Bio:Wistar rats with the intragastric administration at dose levels of 500, 2000 and 5000 mg/kg of extEtOHCg applying the Acute Toxicity protocol (annexed 2d) of OECD No. 423. Initial evident toxic signs were evaluated in experimental animals, such as: mortality, the effect on body

weight and liver damage by determining serum enzymes, macroscopic observation and histopathological analysis of the liver tissue. Results revealed that cytotoxicity was lower than 20% of cell death, level considered as non-cytotoxic even at the highest doses administrated. Likewise, none of the doses tested caused mortality in the experimental animals.

KEY WORDS

Cytotoxicity, Bio:Wistar rats, acute toxicity, hepatotoxicity, *Calotropis gigantea*, ethanolic extract.

INTRODUCCIÓN

Remedios a base de hierbas y plantas medicinales representan la sabiduría y el conocimiento acumulados por los pueblos originarios, los cuales han sido utilizados popularmente para el autocuidado de la salud, prevención y tratamiento de enfermedades [1, 2]. Aunque el estudio de la química de los productos herbarios ha dado origen al desarrollo de fármacos modernos, uno de los problemas actuales más frecuentes asociados a las plantas de interés medicinal es el uso de modo indiscriminado, la ausencia de evidencias farmacológicas, toxicológicas y clínicas que avalen su eficacia e inocuidad, así como los factores bióticos y abióticos que pueden afectar la concentración de los metabolitos secundarios bioactivos [3]. Durante la pandemia (COVID-19) en Pakistán, así como a nivel mundial la mayoría de pacientes prefirieron utilizar remedios a base de hierbas medicinales, plantas enteras o parte de ellas, para tratar sus afectaciones por el coronavirus, mostrando gran confianza en la medicina herbal [4].

Además, la información no validada científicamente circulante por las redes sociales, contribuye al uso indiscriminado de plantas a las que se les atribuyen propiedades medicinales [5]. Hay que considerar que, así como las plantas tienen el potencial curativo de ciertas dolencias y enfermedades, también poseen la capacidad de producir daño, toxicidad y muerte, debido a las diferentes concentraciones y variedad de metabolitos químicos presentes en el material vegetal. Algunas plantas medicinales son intrínsecamente tóxicas, otras también pueden provocar reacciones adversas si se utilizan de forma inadecuada [6-8]. En relación a lo anterior, la Organización Mundial de la Salud [2] en la primera cumbre mundial llevada a cabo en agosto de 2023, sobre medicina tradicional, promovió la integración en los sistemas de salud a las intervenciones que con evidencias científicas demuestren ser eficaces y seguras.

Dentro de las especies herbolarias que han sido utilizadas por la medicina tradicional se encuentra la familia

Apocynaceae (antiguamente denominada, Asclepiadaceae). Esta familia se compone de alrededor de seis especies de arbustos distribuidos en la zona tropical y subtropical (Figura 1). Dos de ellos, *Calotropis gigantea* y *Calotropis procera*, han sido localizados en Venezuela y en diferentes países de América [9]. En Venezuela, *C. gigantea* crece de manera xerófila y silvestre en climas áridos y semiáridos de los estados Apure, Distrito Capital, Cojedes, Falcón, Guárico y Mérida [10, 11]. *C. gigantea* comúnmente conocido como algodón de seda, es un arbusto grande que crece alrededor de 4 m de altura con tallos lechosos. Posee racimos de flores cerosas compuestas cada una de 5 pétalos opuestos, sus colores pueden ser blanco o lavanda, y sus hojas son de 10 cm de largo y 8 cm de ancho [12].

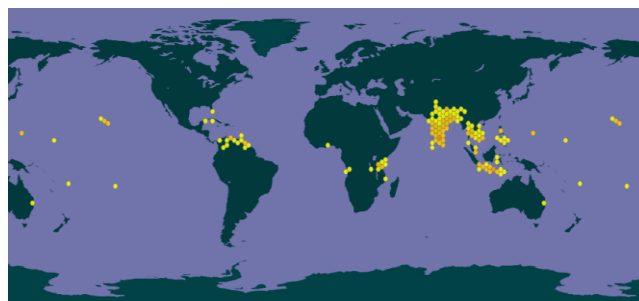


Fig. 1. Distribución geográfica de *Calotropis gigantea* (Fuente: <https://www.gbif.org/es/species/8159169> Consultado el 19/06/2023)

C. gigantea tiene varios usos en la medicina tradicional. Las hojas, las flores y el latex han sido utilizadas en el tratamiento de parálisis, fiebre, inflamación, como purgante y emético; las raíces han sido empleadas en el tratamiento de infecciones cutáneas, ulceración, parásitos intestinales y tos [13, 14]. Por otro lado, estudios han mostrado el potencial como fuente de productos fitoquímicos con usos farmacoterapéuticos tales como saponinas, flavonoides, glucósidos, uscaridinas, calotropinas, frugósidos, calotropósidos, α -amirina, β -amirina, taraxasterol, β -sitosterol, entre otros constituyentes [15-19]. No obstante, las evidencias científicas que demuestren la inocuidad de la administración del extracto de hojas de *C. gigantea* en organismos vivos son limitadas. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la toxicidad *In Vitro* e *In Vivo* del extracto etanólico de hojas de *Calotropis gigantea* (extEtOHCg) sobre células de riñón de mono Rhesus (MA-104 ATCC N° CRL-2378) y en ratas albinas macho Bio:Wistar. En las células se estimó el porcentaje de muerte celular y a los animales se les determinó los signos tóxicos evidentes iniciales, la mortalidad (toxicidad aguda), el efecto sobre el peso corporal y el daño hepático.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal

El material vegetal, constituido de hojas frescas de *C. gigantea*, se recolectó en la estación Hato Piñero a una altitud entre 50-100 m.s.n.m, ubicado en el municipio Girardot, Estado Cojedes, República Bolivariana de Venezuela. El reconocimiento, la recolección e identificación de la especie vegetal fue realizada por el Ing. Ángel Fernández y Reina Gonto (botánicos del Herbario del Proyecto Biomedicinas del Bosque Tropical (HPBBT), adscrito al Laboratorio de Fisiología Gastrointestinal del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas) y un espécimen de comprobación se depositó, bajo el número de registro 02085RG, en el Herbario (HPBBT). El material vegetal fresco fue acondicionado inmediatamente en el sitio de recolección. La porción de material destinado para la preparación de los extractos se colocó en frascos previamente pesados los cuales contenían un litro (1L) de etanol (EtOH) al 95 % de grado técnico.

Preparación del extracto.

El extracto se preparó tal como se describe en la metodología propuesta por Taylor y cols., (2012) [20] con las modificaciones siguientes: se recolectaron 1550g de hojas frescas, inmediatamente en el lugar de recolección, se colocaron en frascos con etanol (EtOH) y se cerraron herméticamente. Al llegar al laboratorio se les ajustó el volumen de EtOH al 95 % en una proporción 1:3 (p/v), se procesó en una trituradora industrial, seguidamente se dispusieron en frascos con cierre hermético y se dejaron macerar en oscuridad durante 5 días a temperatura ambiente. El macerado se filtró, se concentró a presión reducida en un rotavaporador marca Büchi R-205, se secó por liofilización y se conservó a -20 °C en frascos color ámbar debidamente rotulados. El rendimiento del extracto seco liofilizado fue del 3,1%. Para el análisis de toxicidad *In Vitro* se preparó una solución patrón de 100 mg/mL en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100%, y para evaluar la toxicidad *In Vivo* se preparó una solución patrón de 1000 mg/mL en agua destilada estéril, inmediatamente antes de su uso.

Evaluación de la actividad citotóxica *In Vitro*

La citotoxicidad se determinó por el método de microtitulación para el crecimiento celular *In Vitro* [21, 22] tal como se describió en Nuñez y cols., (2013) [23]. Se utilizó la línea celular derivada de riñón de embrión de mono Rhesus (MA-104 ATCC N° CRL-2378), la cual fue cultivada y mantenida en frascos Falcon® de 25 mL en medio Mínimo Esencial Eagle's (MEM) suplementado con 10% de suero fetal de bovino (SFB) inactivado y una mezcla de antibióticos [penicilina® (100.000 UI/L), anfotericina B® (2,5 mg/L) y gentamicina® (40 mg/L)]. Los cultivos se

incubaron en condiciones estables de temperatura (37 °C), en una atmósfera húmeda con 5 % de CO₂, hasta obtener cultivos en monocapas confluentes (4 a 5 días).

A partir del cultivo celular de mantenimiento se sembró en platos de 96 pozos con un inóculo de 200.000 células (mL/pozo) en MEM y se incubó hasta obtener monocapas confluentes. El medio de cultivo fue retirado y se depositaron 150 µL/pozo de las diferentes concentraciones del extracto (5, 25, 50, 100, 250 y 500 µg/mL) preparados en medio MEM, sin suero y sin antibióticos, a partir de la solución patrón de 100 mg/mL en dimetilsulfóxido (DMSO). Como control se utilizaron pozos que contenían solo medio de cultivo con DMSO a la misma concentración que en la dilución del extracto de prueba. Después de 24 horas de incubación en las condiciones estándar se retiró el medio y las monocapas celulares se lavaron con buffer fosfato salino. Seguidamente, se adicionó la mezcla del reactivo de detección MTS/PMS diluido en medio de cultivo celular según las indicaciones del fabricante [22], a todos los pozos, tanto de las células tratadas como las de control. Inmediatamente, se realizó la medida de absorbancia en un lector para placas de ELISA a 515 nm, con la finalidad de determinar el valor basal (DO_{t0}) de interferencia generado por las células más los reactivos y se incubó nuevamente a 37 °C durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se midió la absorbancia (DO_{t2}) del Formazán, un producto de la bioreducción del sustrato MTS/PMS por parte de enzimas deshidrogenasas mitocondriales de células metabólicamente activas. El ensayo para cada concentración del extracto fue realizado por triplicado. La absorbancia generada como ruido se dedujo de la absorbancia generada por las células expuestas metabólicamente activas. La citotoxicidad fue expresada como el porcentaje de muerte celular calculado con la siguiente fórmula:

$$\text{Citotoxicidad (\%)} = 100 - [(\text{DO}_{t2} \text{ ext} - \text{DO}_{t0} \text{ ext} / \text{DO}_{t2} \text{ control} - \text{DO}_{t0} \text{ control}) \times 100]$$

Donde DO_{t0} control y DO_{t0} ext corresponden con la medición de la densidad óptica en el tiempo cero, inmediatamente después de la adición del medio reactivo para el ensayo bajo condiciones de control o tratamiento con extracto, respectivamente. Los valores DO_{t2} control y DO_{t2} ext corresponden con las medidas después de 2 h de reacción. El extracto se consideró citotóxico a partir de la concentración en la cual es capaz de inducir el 20% de muerte celular [24].

Evaluación de la toxicidad aguda y de los efectos tóxicos *In Vivo*

Animales de experimentación

Se utilizaron 11 ratas BIO:Wistar adultas macho de ocho semanas de vida que pesaron entre 180 y 240 gramos, las

cuales procedieron del Bioterio de la Universidad de Los Andes (BIOULA), Venezuela. El presente estudio fue aprobado por la Comisión de Bioética de BIOULA con el aval N° CEBIOULA/095 y los procedimientos experimentales se llevaron a cabo atendiendo los lineamientos de la normativa del BIOULA y de la OCDE N° 423 [25, 26]. Los animales se mantuvieron en condiciones estándar de laboratorio, temperatura 24 °C, ciclos de luz/oscuridad de 12 horas con libre acceso de alimento y agua, humedad relativa de 45 %. Los animales fueron agrupados de manera aleatoria, en 3 grupos y marcados para permitir la identificación individual: grupo (1) control de 4 ratas, grupo (2) experimental de 6 ratas, grupo (3) experimental de 1 rata.

Esquema de administración del tratamiento con el extracto

El estudio de toxicidad oral aguda del extracto etanólico de hojas de *C. gigantea* se realizó según las Directrices de la Organización para la Economía de Cooperación y Desarrollo (OCDE) 423 (anexo 2d) [26], con las siguientes modificaciones: se usó 2000 mg/kg como dosis límite de prueba de inicio, el extracto se administró por vía oral con sonda gástrica a la dosis de 2000 mg/kg al grupo 2, como no hubo muertos en el grupo 2 se administró de 5000 mg/kg al grupo 3, el grupo 1 control recibió sólo agua estéril. El ensayo tuvo una duración de 14 días.

Los animales se observaron individualmente posterior a la dosificación, durante los primeros 30 minutos, luego durante las primeras 4 horas, y diariamente hasta los 14 días del experimento, para registrar las siguientes variaciones de los síntomas clínicos: cambios en la piel y el pelo, los ojos, las membranas mucosas, el aparato respiratorio, temblores, convulsiones, salivación, diarrea, letargo, sueño y coma. En todos los grupos se registró diariamente el peso de los animales antes y después del tratamiento con el extracto, el consumo de agua y de alimento. El día 14 del experimento, los animales fueron sacrificados con una sobredosis de halotano, se les realizó la necropsia y de cada grupo se eligió al azar un animal para extraer el hígado.

Obtención de la muestra sanguínea

Los días 1 y 7 se tomaron muestras sanguíneas de cada animal del grupo control y experimental, bajo anestesia con una mezcla de ketamina HCl (50mg/mL) USP/ xilacina (al 10%) relación 5:1 a la dosis de 0,2 mL/100 g de peso por vía intraperitoneal, con capilar sin anticoagulante en zona retro-orbital, para cuantificar enzimas séricas (γ -GT, ALT y AST).

Cuantificación de enzimas séricas

Cada muestra de sangre se colocó en un tubo de ensayo de 12x75 mm sin heparina, se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos, para separar el suero, el mismo se

colocó en viales Eppendorf e inmediatamente se les determinó Alanina Aminotransferasa (ALT), Aspartato Aminotransferasa (AST) y Gama-Glutamil transferasa (γ -GT) siguiendo las instrucciones del kit de diagnóstico de laboratorio de la casa comercial.

Para la detección de Alanina Aminotransferasa (ALT) se utilizó el Kit diagnóstico de la Casa Comercial ELITech Clinical Systems. En un vial Eppendorf se mezcló 200 μ L del Reactivo 1, con 50 μ L del Reactivo 2, luego se esperó 25 segundos. Seguidamente, se agregó 25 μ L de la muestra de suero, se mezcló y después de 50 segundos de incubación a 37°C se midió el cambio de absorbancia por minuto (A/min) durante 150 segundos en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 340 nm. Antes de realizar la medición se ajustó el equipo contra 0 de agua destilada. Este procedimiento se realizó por triplicado.

En la detección de Aspartato Aminotransferasa (AST) se utilizó el Kit diagnóstico de la Casa Comercial ELITech Clinical Systems. En un vial Eppendorf se mezcló 200 μ L del Reactivo 1, con 50 μ L del Reactivo 2, luego se esperó 25 segundos. Seguidamente, se agregó 25 μ L de la muestra de suero, se mezcló y después de 50 segundos de incubación a 37°C se midió el cambio de absorbancia por minuto (A/min) durante 150 segundos en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 340 nm. Antes de realizar la medición se ajustó el equipo contra 0 de agua destilada. Este procedimiento se realizó por triplicado.

Para la cuantificación de Gama-Glutamil transferasa (γ -GT) se utilizó el Kit diagnóstico de la Casa Comercial Wiener lab. En un vial Eppendorf se mezcló el Reactivo 1 y el Reactivo 2 del Kit diagnóstico. Posteriormente, se pre-incubó dos minutos y se agregó 100 μ L de la muestra de suero. Rápidamente, se mezcló y se prosiguió a incubación por 3 minutos a 37°C. Se registró la absorbancia a los 1, 2 y 3 minutos en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 405 nm a 37°C. Antes de realizar la medición se ajustó el equipo contra 0 de agua destilada. Para finalizar se determinó la diferencia promedio de absorbancia (ΔA) restando cada lectura de la anterior y promediando los valores, y se utilizó este promedio para los cálculos, tomando la siguiente ecuación: γ -GT (U/l) = $\Delta A/\text{min} \times 1,158$. Donde γ -GT (U/l) es cantidad de enzima que convierte 1 μ mol del sustrato por minuto en condiciones estándar, $\Delta A/\text{min}$ es el cambio de absorbancia por minuto y 1,158 es el factor de conversión a 37 °C.

Análisis macroscópico, procesamiento y evaluación histológica del Hígado

El día 14 del estudio de toxicidad aguda se sacrificaron los animales en investigación utilizando sobredosis de halotano. Posteriormente, se realizó la necropsia a todos los animales y se seleccionó una rata al azar de cada uno de los

grupos para extraer el hígado y observarlo macro y microscópicamente.

El hígado completo fue perfundido en solución salina, fijado 10 días con formaldehído al 10% y deshidratado con alcohol etílico a concentraciones crecientes (70, 80 y 95%) durante 9 días. Posteriormente, el tejido se aclaró con acetona en dos lavados de 1 y ½ hora respectivamente. Se colocaron hasta el fondo en una base cuadrada de metal, y la parafina caliente (54°C) se vació en esta base, se enfrió por refrigeración para solidificar y formar los cubos o bloques de parafina. Una vez formados se colocaron en un micrótopo y se realizaron cortes de 5 µm. El corte se pasó a un recipiente con agua a una temperatura de 45 °C, lo que permitió la máxima extensión del tejido sin desintegración. Una vez extendido el tejido de manera correcta con un porta objetos esmerilado se obtuvieron 3 muestras de tejido del mismo hígado y se dejaron en una bandeja de metal para enfriar. Para la tinción, los cortes se desparafinaron e hidrataron sumergiéndolos en Xilol, Etanol, Etanol 70%, y agua destilada.

Seguidamente se colorearon con hematoxilina de Mayer durante 10 minutos. Enseguida, las láminas con el tejido hepático se lavaron con agua de chorro y agua destilada durante al menos 1 minuto. A continuación, los cortes se colocaron en una solución con alcohol ácido al 1%, se lavaron con agua destilada y luego se cambiaron a agua amoniacal. De nuevo, los cortes se lavaron con agua destilada y alcohol para posterior coloración con eosina durante 3 minutos. Las láminas con los cortes se deshidrataron y aclararon con Etanol y Xilol. Finalizada la tinción se colocó sobre el portaobjetos una gota de resina sintética y se cubrió con un cubreobjetos. La valoración microscópica de los tejidos se realizó con un microscopio óptico Medilux-12 con objetivo de 20 y 40X. Esta parte del estudio se llevó a cabo en el Servicio de Microscopia de Luz del Centro de Biofísica y Bioquímica (CBB) adscrito al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), bajo la supervisión del MSc. Víctor Salazar).

Análisis Estadístico

El conjunto de datos obtenidos fue procesado mediante el software estadístico SPSS versión 15. Se compararon los grupos control y experimental, para lo cual se realizaron pruebas de distribución normal mediante el test de Kolmogórov-Smirnov y se comprobó la homogeneidad de varianza por el test de Levene. Cuando se cumplieron estas condiciones, se utilizó el ANOVA de una vía y las diferencias se determinaron por método HSD de Tukey para muestras independientes. Se estableció un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Actividad citotóxica *In Vitro*

El primer paso para explorar la importancia de cualquier planta medicinal es conocer sus datos de uso etnomedicinal, su actividad tóxica, así como la presencia de compuestos fitoquímicos. *C. gigantea* es una planta herbácea xerófila con potencial uso farmacológico por la presencia de diversos compuestos bioactivos en sus diferentes partes. Las hojas son las que contienen la mayor parte de estos compuestos, entre ellos alcaloides, saponinas, glucósidos, tocoferol, taninos, esteroides, flavonoides, terpenos, lignanos y fenoles [14, 15, 27-30]. La presencia mayoritaria de alguno de estos metabolitos secundarios puede conferir ciertas propiedades medicinales, así como también citotoxicidad, tal como es el caso de los glucósidos cardenólidos [31].

En el presente estudio se observó que las concentraciones menores o iguales a 100 µg/mL del extEtOHCg no mostraron citotoxicidad significativa sobre la línea celular MA-104 ATCC N° CRL-2378 luego de 24 horas exposición (Figura 2). La máxima concentración utilizada del extracto (500 µg/mL) indujo una muerte celular del 18 %. Sin embargo, este efecto no fue suficiente para clasificar al extracto como tóxico según el criterio de Taylor y cols., (2006) [26]. No obstante, un ligero efecto citotóxico observado con la máxima concentración evaluada, sugiere un efecto dosis dependiente. Lo que es consistente con los hallazgos de Nguyen y cols., (2017) [30], quienes a partir del extracto de hojas de *C. gigantea* aislaron un lignano con actividad citotóxica, el cual inhibió significativamente la formación de colonias de células PANC-1 de manera dependiente de la concentración. Por otro lado, estos resultados difieren de estudios previos que muestran una elevada citotoxicidad del extracto de hojas. *C. gigantea* en células cancerosas [19, 20, 30, 32], en células primarias de pulpa dental humana [33], en larvas de *P. xylostella* y nauplios de *Artemia salina* [29, 34].

Actividad tóxica *In Vivo*

Para evaluar la toxicidad aguda del extEtOHCg, se empleó el método OECD 423, y debido a que los resultados mostrados en la Figura 2 sugieren que el extEtOHCg no es tóxico para la línea celular MA-104 bajo las condiciones evaluadas, se optó por la prueba límite del anexo 2d. Tras administrar dosis de 2000 y 5000 mg/kg a ratas albinas Bio:Wistar, no se observó ninguna mortalidad durante las primeras 24 horas ni en los 14 días posteriores (Figura 3). Estos resultados indican que la DL50 es superior a 5000 mg/kg, clasificando al extracto en la categoría 5 (no tóxico) según la OECD 423. Además, se constató una buena tolerancia a las 24 horas post-tratamiento. Estos resultados,

respaldados por estudios previos [35-37], sugieren un amplio margen de seguridad para extractos de diferentes partes de esta planta. Se registró diariamente el peso corporal y se monitorearon los síntomas de intoxicación. Los síntomas clínicos observados durante las primeras 4 horas posteriores al tratamiento se detallan en la Tabla 1. Durante los primeros 30 minutos todos los animales presentaron el mismo comportamiento de acicalarse, sin presentar cambios en pelo, piel, ojos y mucosas. Solo el grupo que recibió tratamiento con 5000 mg/kg mostró temblores, estornudos e intranquilidad durante las 4 horas post tratamiento. Estos síntomas iniciales observados sugieren toxicidad, sin embargo, por la pronta recuperación de los animales se traduce como una intoxicación ligera o leve debido a la dosis elevada administrada del extEtOHCg. Todos los animales usados en este experimento se recuperaron satisfactoriamente al finalizar el estudio. Se administró agua estéril al grupo control. Durante el período de observación, solo se detectó un estado de estrés atribuible a la manipulación del animal.

Para determinar si el tratamiento afectaba significativamente el peso corporal, se realizaron análisis estadísticos. Se comprobó la normalidad de los datos (prueba de Kolmogorov-Smirnov) y la homogeneidad de las varianzas (prueba de Levene). A continuación, se aplicó un ANOVA para comparar las medias de los grupos. Los resultados mostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas en el peso corporal entre los grupos (Tablas 2, 3 y 4).

En esta investigación ninguno de los animales presentó pérdida del peso corporal, no obstante, se observó una ganancia del mismo a lo largo de los días, este comportamiento fue similar al observado por Hasballah y cols., (2018) [37]. Los resultados son presentados en la Tabla 2 y la Figura 4 en donde se muestra un aumento progresivo del peso corporal en el grupo control y en el grupo tratado con 2000 mg/kg. Mientras que el grupo tratado con 5000 mg/kg presentó un peso constante durante los primeros 3 días antes de seguir el patrón de aumento.

El aumento de peso observado en los grupos es consistente con la tasa de crecimiento normal para ratas Wistar macho de esta edad [38]. La fase de peso constante inicial en el grupo tratado con 5000 mg/kg podría atribuirse a la movilización de reservas energéticas para enfrentar los procesos de desintoxicación, como sugieren otros estudios [39].

Cuantificación de enzimas séricas

El análisis de la cuantificación de las enzimas indicadoras de la función hepática (AST, ALT y γ -GT), realizado a los animales, un día antes y una semana después del tratamiento, demostraron que el extEtOHCg no causó alteraciones en los hepatocitos (Tabla 5). En este sentido, los análisis estadísticos realizados (Tabla 6) revelan que la distribución de los datos en ambos grupos (experimental y control) es estadísticamente similar ($p > 0.05$).

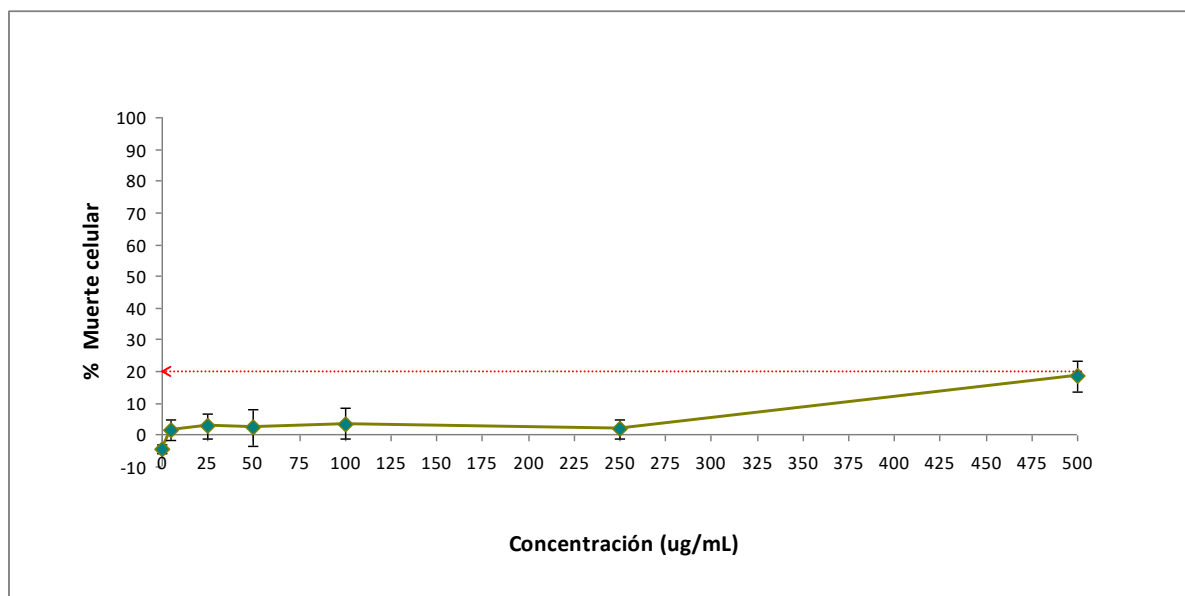


Fig. 2. Citotoxicidad del extracto etanólico de hojas de *Calotropis gigantea* sobre células MA-104 ATCC N° CRL-2378. Monocapas de células fueron cultivadas por 24 horas en presencia de diferentes concentraciones del extracto. Se determinó la absorbancia producto de la bioreducción del sustrato MTS-PMS por parte de células metabólicamente activas. El extracto se consideró citotóxico a partir de la concentración en la cual es capaz de inducir un valor $\geq 20\%$ de muerte celular (línea roja punteada). La gráfica muestra el resultado de 3 réplicas del experimento realizado en fechas diferentes ($n=6$).

Tabla 1.

Síntomas clínicos observados en ratas albinas macho BIO:Wistar en los primeros 30 minutos hasta las 4 horas después de la administración del extracto etanólico de hojas de *C. gigantea*.

Grupos	30 minutos			4 horas				
	Somnolencia	Hábitos de aseo	Respiración agitada	Cambios en piel y pelo	Cambios en ojos y membranas mucosas	Temblores	Estornudo	Comportamiento (intranquilidad)
Control	-	+	-	-	-	-	-	-
Grupo 2: 2000mg/kg	+	++	+	-	-	-	-	-
Grupo 3: 5000mg/kg	+	++	+	-	-	+	+	+

Presente (+); Ausente (-)

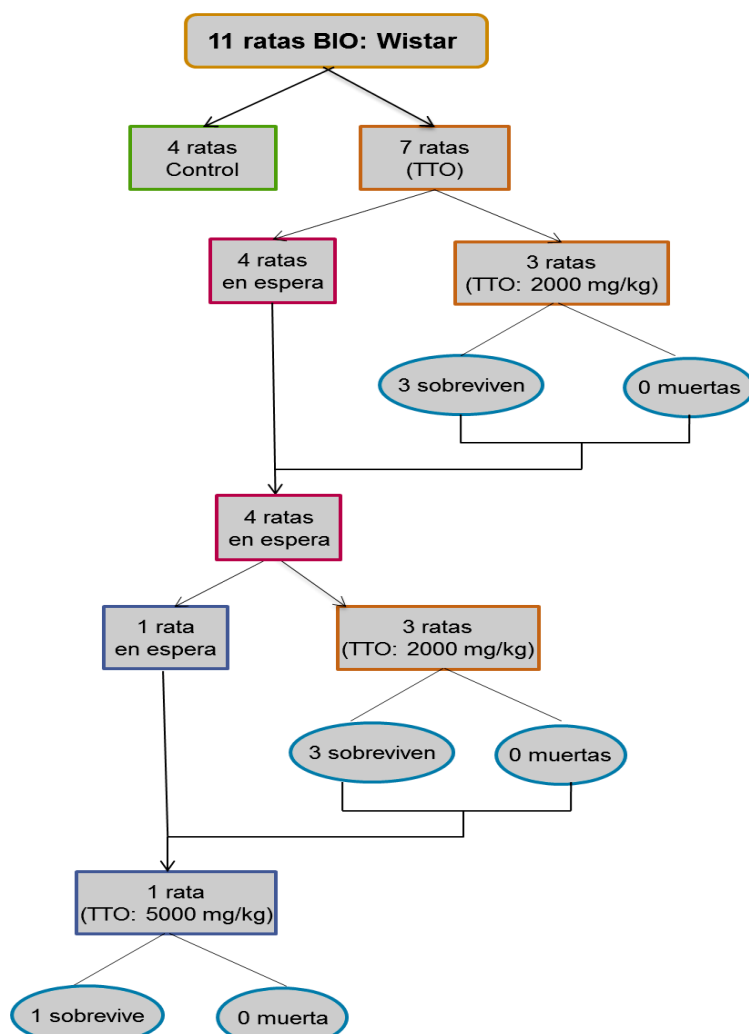


Fig. 3. Supervivencia encontrada en ratas albinas macho BIO:Wistar tratadas con extracto etanólico de hojas de *C. gigantea*, aplicando el protocolo de Toxicidad Aguda (anexo 2d) de la OCDE 423

Tabla 2.

Estadísticos descriptivos según el día del experimento en ratas albinas macho BIO:Wistar control y tratadas con extracto etanolico de hojas de *C. gigantea*.

Días	N	Mínimo	Máximo	Media $\pm$ DE
Día 0				
Grupo Control	4	211,00	233,00	226,50 $\pm$ 10,50
Grupo Experimental 01	6	195,00	214,00	201,60 $\pm$ 7,56
Grupo Experimental 02	1	210,00	210,00	210,00
Día 1				
Grupo Control	4	226,00	263,00	244,25 $\pm$ 18,94
Grupo Experimental 01	6	201,00	227,00	211,80 $\pm$ 10,32
Grupo Experimental 02	1	208,00	208,00	208,00
Día 2				
Grupo Control	4	231,00	273,00	251,50 $\pm$ 21,56
Grupo Experimental 01	6	203,00	233,00	220,60 $\pm$ 12,42
Grupo Experimental 02	1	208,00	208,00	208,00
Día 3				
Grupo Control	4	234,00	280,00	257,75 $\pm$ 23,12
Grupo Experimental 01	6	200,00	242,00	222,60 $\pm$ 15,02
Grupo Experimental 02	1	209,00	209,00	209,00
Día 7				
Grupo Control	4	235,00	292,00	265,50 $\pm$ 26,58
Grupo Experimental 01	6	207,00	252,00	234,40 $\pm$ 17,32
Grupo Experimental 02	1	225,00	225,00	225,00
Día 14				
Grupo Control	4	251,00	319,00	286,75 $\pm$ 31,28
Grupo Experimental 01	6	227,00	272,00	254,40 $\pm$ 16,84
Grupo Experimental 02	1	240,00	240,00	240,00

Grupo Control: 0 mg/kg. Grupo Experimental 01: 2000 mg/kg. Grupo Experimental 02: 5000 mg/kg.

Tabla 3.

ANOVA, para la variable peso.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2352,100	2	1176,050	1,502	0,231
Intra-grupos	44639,63	57	783,151		
Total	46991,73	59			

Tabla 4.
Comparaciones múltiples(a) Variable Peso, método HSD de Tukey

(I) Grupos	(J) Grupos	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95 %	
		Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior
Control	Experimental 01	12,88333	7,663	0,221	-5,559	31,32
	Experimental 02	2,08333	12,773	0,985	-28,654	32,82
Experimental 01	Control	-12,88333	7,663	0,221	-31,326	5,559
	Experimental 02	-10,80000	12,515	0,666	-40,916	19,31
Experimental 02	Control	-2,08333	12,773	0,985	-32,821	28,65
	Experimental 01	10,80000	12,515	0,666	-19,316	40,91

Tabla 5.
Variaciones de la química sanguínea de ratas BIO:Wistar control y tratadas vía intragástrica con extracto etanólico (2000 y 5000 mg/kg) de *C. gigantea*.

	N	ALT	AST	y-GT
Día 1				
Grupo Control	4	38,54 ± 13,91	139,02 ± 28,81	6,20 ± 1,80
Grupo Experimental	7	40,84 ± 11,12	118,78 ± 26,70	6,59 ± 1,73
Día 7				
Grupo Control	4	39,44 ± 2,89	160,47 ± 24,75	36,48 ± 17,55
Grupo Experimental	7	47,34 ± 4,47	138,16 ± 34,04	42,80 ± 12,83

Tabla 6.
Estadísticos de contraste(a), Prueba H de Kruskal-Wallis.

	ALT ₁	ALT ₂	AST ₁	AST ₇	GGT ₁	GGT ₇
Chi-cuadrado	4,782	6,178	3,385	2,513	5,131	6,533
Gl	3	3	3	3	3	4
Sig. asintót.	0,188	0,103	0,336	0,473	0,162	0,163

Variable de agrupación: DOSIS. ALT₁: Alanina aminotransferasa día 1. ALT₇: Alanina aminotransferasa día 7. AST₁: Aspartato aminotransferasa día 1. AST₇: Aspartato aminotransferasa día 7. GGT₁: Gamma-glutamyl tranferasa día 1. GGT₇: Gamma-glutamyl tranferasa día 7.

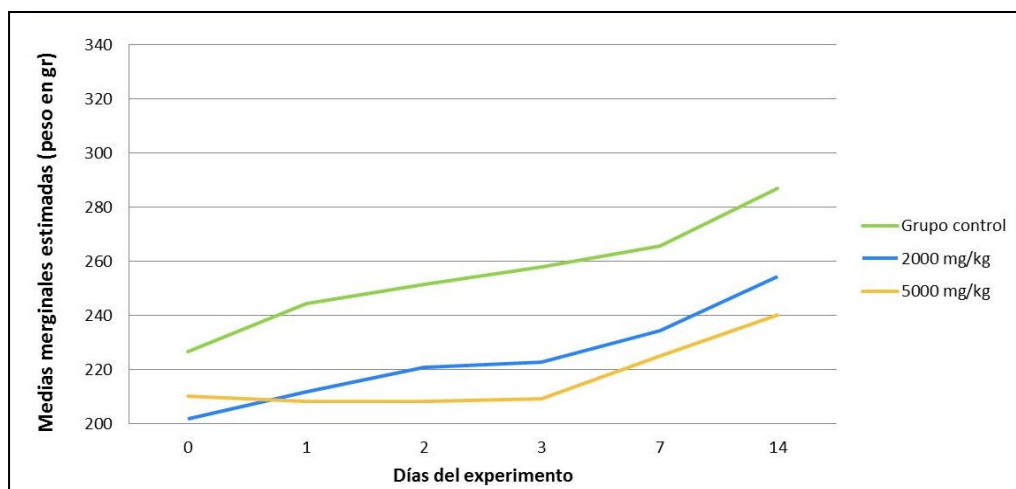


Fig. 4. Comportamiento del peso corporal por grupo según el día del experimento en ratas albinas macho Bio:Wistar control y tratadas con extracto etanolico de hojas de *C. gigantea*.

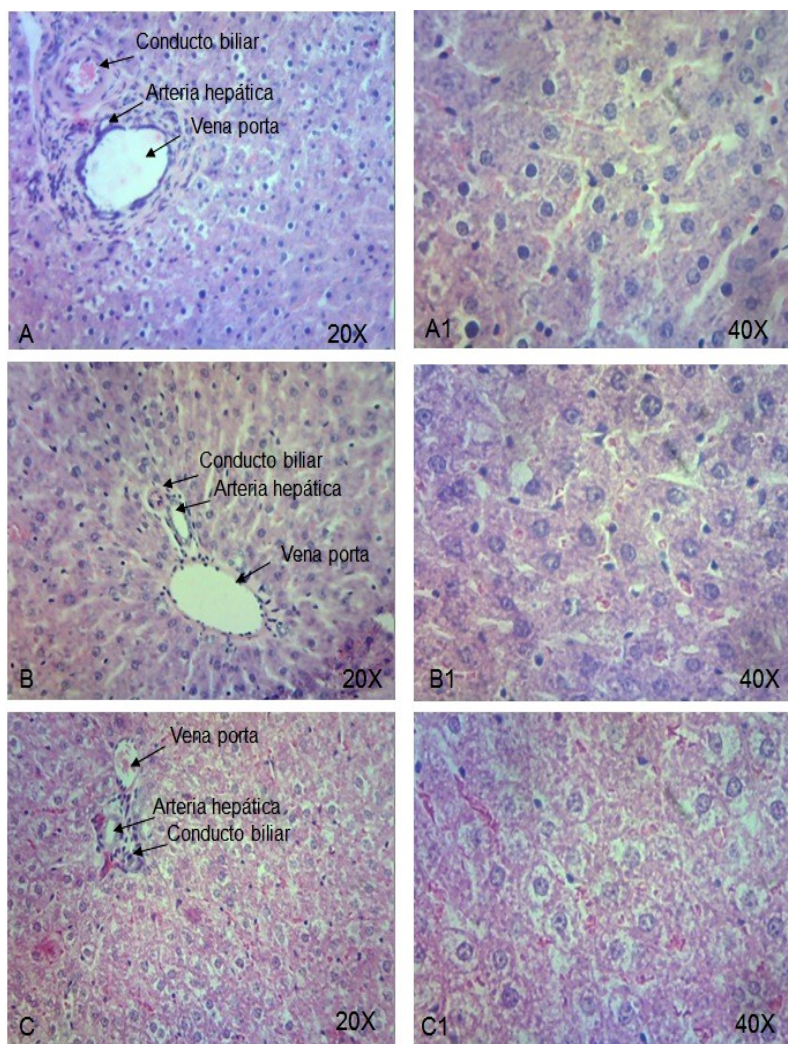


Fig. 5. Fotomicrografía del parénquima hepático del hígado de rata albina macho BIO:Wistar teñido con Hematoxilina-Eosina. A y A1 corresponde al control. B y B1 corresponde al tejido de hígado de rata tratado con 2000 mg/kg del extracto de hojas de *C. gigantea*. C y C1 corresponde al tejido de hígado de rata tratado con 5000 mg/kg de peso.

Esto indica que el tratamiento con el extracto etanólico de hojas de *C. gigantea* no provoca cambios significativos en los parámetros evaluados, lo que sugiere una excelente tolerancia del compuesto en ratas albinas BIO:Wistar, incluso a dosis de hasta 5000 mg/kg de peso corporal. AST, ALT y γ -GT son enzimas que se encuentran predominantemente en el citoplasma y a menudo se emplean como biomarcadores de la función hepática debido a su mayor presencia en el torrente sanguíneo después del daño de las células hepáticas [40,41]. Estos resultados corroboran la inocuidad del extracto extEtOHCg y respaldan su potencial uso medicinal.

Evaluación histológica de Hígado

Se evaluó el efecto de diferentes dosis de extracto de hojas de *Calotropis gigantea* en el tejido hepático de ratas albinas macho Bio:Wistar. Al finalizar el estudio, no se observaron alteraciones macroscópicas ni microscópicas en el hígado de las ratas tratadas con el extracto etanólico de *C. gigantea*, incluso a la dosis más alta (5000 mg/kg). El análisis histopatológico a través de tinción de hematoxilina-eosina y análisis microscópico reveló que el tejido hepático de los animales tratados no presentó signos de daño celular, como necrosis o inflamación, en comparación con el grupo control (Figura 5). En detalle, se observó que con la dosis administrada de 2000 mg/kg no se evidenciaron alteraciones histológicas significativas en comparación con el grupo control, sugiriendo una buena tolerancia a esta dosis (Figura 5: B, B1), y con la dosis administrada de 5000 mg/kg se observaron cambios histológicos caracterizados por hepatocitos aumentados de tamaño, con aspecto esponjoso y núcleos claros, también se puede apreciar una leve hiperemia (aumento del flujo sanguíneo) (Figura 5: C, C1), lo que podría indicar una mayor actividad fisiológica del órgano para metabolizar el compuesto, en lugar de un signo de daño grave. Esta interpretación se ve respaldada por la ausencia de alteraciones en los biomarcadores enzimáticos, que son indicadores sensibles de daño celular. Estos resultados son comparables con hallazgos previos, los cuales tampoco reportaron efectos adversos en la histología del hígado tras la administración del extracto etanólico del látex [36] y del extracto metanólico de corteza de raíz [37] de *C. gigantea*.

CONCLUSIONES

En conjunto, los datos obtenidos en el presente estudio mostraron que el extracto etanólico de hojas de *Calotropis gigantea* no produjo efectos adversos en las condiciones evaluadas, no indujo toxicidad significativa sobre la línea

celular MA-104 ATCC N° CRL-2378, no se observó muerte ni cambios significativos en el comportamiento, el peso corporal y daño hepático evidente en ratas albinas macho Bio:Wistar tratados con dosis única hasta el nivel de 5000 mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, se puede considerar que fue bien tolerado y no fue tóxico en las condiciones evaluadas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de este trabajo reconocen y agradecen al MSc. Victor Salazar del IVIC por su colaboración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Traditional Herbal Remedies for Primary Health Care. Nueva Delhi, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental. [Página Web] 2010 [acceso: 11 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290223825>. ISBN 978 92 9 022382 5.
- [2] Organización Mundial de la Salud. 1° Cumbre Mundial sobre Medicina Tradicional. Gandhinagar (India). [Página Web] 2023 [acceso: 03 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/28-8-2023-cumbre-mundial-oms-sobre-medicina-tradicional-destaca-evidencias-cientificas>.
- [3] Van-Wyk AS, Prinsloo G. Health, safety and quality concerns of plant-based traditional medicines and herbal remedies. S. Afr. J. Bot. 2020; 133: 54-62.
- [4] Aljowaie R, Andleeb S, Kangal A, Al-Ghamdi A, Rehman K, Javed R, Mahmood A, Eisa Y. Prospect of herbal medication as prevention against COVID variants. J. King Saud Univ. Sci. 2023; 35: 102360.
- [5] Günelan E, Cebioglu IK, Çonak Ö. The popularity of the dietary supplements and functional foods in the coronavirus pandemic among the Google users in the USA, UK, Germany, Italy and France. Complement. Ther. Med. 2021; 102682.
- [6] Mensah M, Komlaga G, Forkuo AD, Firempong C, Anning AK, Dickson RA. Toxicity and safety implications of herbal medicines used in Africa Chapter 5. Herb. Med. 2019: 63-86.
- [7] Salinas PJ. Plantas tóxicas en el estado Mérida. Primera Parte. MedULA. 2010; 19: 59-68.
- [8] Cano CE, Cano OA, Cano OA. Plantas prohibidas o restringidas por su toxicidad: flora psicotrópica. Instituto de Estudios Giennenses. 2009; 73-123.
- [9] Wang Z, Wang M, Mei W, Han Z, Dai H. A New Cytotoxic Pregnanone from *Calotropis gigantea*. Molecules. 2008; 13: 3033-3039.

- [10] Tezara W, Colombo R, Coronel I, Marin O. Water relations and photosynthetic capacity of two species of *Calotropis* in a tropical semi-arid ecosystem. *Ann. Bot.* 2011; 107, 397-405.
- [11] Colombo R, Marín O, Irazábal S, Tezara W. Relaciones hídricas, fotosíntesis, y anatomía foliar de dos especies del género *Calotropis*. *Interciencia.* 2007; 32, (11).
- [12] Bairagi S, Ghule P, Gilhotra R. Pharmacology of Natural Products: A recent approach on *Calotropis gigantea* and *Calotropis procera*. *Ars Pharm.* 2018; 59 (1): 37-44.
- [13] Joseph B, George J, Jeevitha MV, Charles S. Pharmacological and biological overview on *Calotropis gigantea*: a comprehensive review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2013; 3 (5): 219-223.
- [14] Jahan N, Mushir A, Ahmed A. A review on Phytochemical and biological properties of *Calotropis gigantea* (Linn) R.Br. *Discovery Phytomedicine.* 2016; 3(2): 15-21.
- [15] Kulkarni S, Gaikwad A, Bhoi N, Hade A, Kokwar M, Gulwade M. Isolation, purification and structure elucidation of eight saponin compounds from *Calotropis gigantea*. *Nat. Prod. Res.* 2024; 1-12.
- [16] Rahman R, Rahman F, Shashank B, Rajasshekar S, Gangadhar B, Chandrashekhar S. Evaluation of *Calotropis gigantea* root in experimental diarrhoea. *IJPIR.* 2012; 2(1):10-15.
- [17] Al Sulaibi M A, Thiemann C, Thiemann T. Chemical constituents and uses of *Calotropis procera* and *Calotropis gigantea* – A review (Part I – the plants as material and energy resources). *Open Chem. J.* 2020; 7: 1-15.
- [18] Devanesan S, AlSalhi M. Identification, evaluation the source of natural bioactive compounds from *Calotropis gigantea* L. flowers and their anticancer potential. *J. King Saud Univ. Sc.* 2024; 36: 103-110.
- [19] Rani R, Sharma D, Chaturvedi M, Yadav JP. Phytochemical analysis, antibacterial and antioxidant activity of *Calotropis procera* and *Calotropis gigantea*. *Nat. Prod. J.* 2018; 9: 47–60.
- [20] Taylor P, Arsenak M, Abad MJ, Fernández A, Milano B, Gonto R, Ruiz MC, Fraile S, Taylor S, Estrada O, Michelangeli F. Screening of Venezuelan medicinal plant extracts for cytostatic and cytotoxic activity against tumor cell lines. *Phytother. Res.* 2012. 27 (4): 530-539.
- [21] Cory AH, Owen TC, Barltrop JA, Cory JG. Use of an aqueous soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth assays in culture. *Cancer comm.* 1991; 3: 207-212.
- [22] Technical bulletin, cell proliferation assay. 1997. Promega corporation, Madison, USA, 1-13.
- [23] Nuñez R, Rojas J, Lucena M, Roa A, Meléndez P. Evaluación de la actividad antibacteriana y efecto citotóxico de extractos obtenidos de la especie *Vismia guianensis* (Aubl.) Pers. (Hypericaceae). *Rev Fac Farm.* 2013; 55 (2): 29-34.
- [24] Taylor P, Cesari IM, Arsenak M, Ballen D, Abad MJ, Fernández A, Milano B, Ruiz MC, William B, Michelangeli F. Evaluation of Venezuelan Medicinal Plant Extracts for Antitumor and Antiprotease Activities. *Pharm. Biol.* 2006; 44 (5): 349–362.
- [25] Duran R. Bioterio (Animales de Laboratorio). [Página Web] [acceso: 28 de mayo de 2023] Disponible en: <http://www.ciens.ula.ve/bioterio/bioterio/index.php>.
- [26] OCDE. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. [Página Web] 2001. [acceso: 27 de febrero de 2016] Disponible en: https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oecd/oecd_gl423.pdf.
- [27] Alafnan A, Sridharagatta S, Saleem H, Khurshid U, Alamri A, Ansari SH, Abidin SA, Ansari SA, Alamri AS, Ahemad N, Anwar S. Evaluation of the phytochemical, antioxidant, enzyme inhibition, and wound healing potential of *Calotropis gigantea* (L.) dryand: A source of a bioactive medicinal product. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 1622.
- [28] Thampy R, Thomas B, Chacko A. Preliminary Phytochemical and GC-MS Profiling of Ethanolic Extract of Leaves of *Calotropis gigantea* Linn. (Asclepiadaceae). *Ijppr.Human*, 2018; 12 (4): 211-220.
- [29] Khasanah N, Martono E, Trisyono A, Wijonarko A. Toxicity and Antifeedant Activity of *Calotropis gigantea* L. Leaf Extract Against *Plutella xylostella* L. (Lepidoptera: Plutellidae). *IJDNE.* 2021; 16(6): 677-682.
- [30] Nguyen KDH, Dang PH, Nguyen HX, Nguyen MTT, Awale S, Nguyen NT. Phytochemical and cytotoxic studies on the leaves of *Calotropis gigantea*. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017; 27(13): 2902-2906.
- [31] Seeka C, Sutthivaiyakit S. Cytotoxic Cardenolides from the leaves of *Calotropis gigantea*. *Chem Pharm.* 2010; 58, (5), 725-728.
- [32] Mutiah R, Sukardiman S, Widyawaruyanti A, Zulaikah S. Comparison of ethanol extract from roots, leaves, and flowers of *Calotropis gigantea* as anticancer on T47D breast cancer cell lines. *ALCHEMY.* 2018; 5(1). 1-14.
- [33] Ningsih D, Idroes R, Bachtiar B, Khairan K, Tallei T, Muslem M. In vitro cytotoxicity of ethanolic extract of the leaf of *Calotropis gigantea* from le Jue geothermal

area, Aceh-Indonesia, and its mouthwash formulation against dental pulp cells. J. Appl. Pharm. Sci. 2022; 12(02): 133-143.

- [34] Fahim S, Islam S, Parvin S, Shams T, Fahim M, Islam A, Mostofa G, Sayeed M. Antimicrobial Screening and Brine Shrimp Lethality Bioassay of *Calotropis gigantea* (Fam: Asclepiadaceae). Sch. Res. 2012; 2 (1): 49-59.
- [35] Deshmukh T, Fernández J, Atul A, Toppo E. Wound healing activity of *Calotropis gigantea* root bark in rats. J. Ethnopharmacol. 2009; 125, 178–181.
- [36] Sanyal S, Maity P, Pradhan A, Bepari M, Kanta Dey S, Roy T, Maiti Choudhury S. Sub-Acute Toxicity Study of *Calotropis gigantea* Latex Extracts in Male Swiss Albino Mice. Toxicol Forensic Med Open J. 2016; 1, (2), 54-64.
- [37] Hasballah K, Sarong M, Rusly R, Tantri K, Mulia V.D. Acute Toxicity and Hepatotoxicity Evaluation of Methanol Extract of Root Bark of *Calotropis gigantea* in Rats. Dhaka Univ. J. Pharm. Sci. 2018: 243-250.
- [38] Cossio M, Gómez R, Vargas R, Hochmuller R, Arruda, M. Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de ratas machos Wistar. Nutr. Hosp. 2013; 28, (6), 2151-2156.
- [39] Moreno-Mendoza M., Parada-Palacios E., Mejía-Valencia J., Espinoza-Madrid P. Toxicología subcrónica de infusión de *Chenopodium ambrosioides* (epazote) por administración oral en ratones NIH. Rev. Cuba. Plant Med. 2013; 18 (1) 157-170.
- [40] Abbas M, Jawad Z. Hepatoprotective Effect of Alcoholic Extract of *Ficus carica* Leaves Against Cypermethrin-Induced Liver Toxicity in Male Albino Rats. Iraqi J. Vet. Med. 2023; 47(2): 64-72.
- [41] Kumar A, Yogesh M. *Calotropis procera* leaf extract against paracetamol induced hepatotoxicity in Rats by regulating JNK/ASK-1 Signaling Pathway. Res. J. Biotechnol. 2023; 18 (12):121-129.

Roa López, Ana Agustina: Farmacéutica, MSc. en Microbiología mención Alimentos, Doctora en Ciencias mención Microbiología, profesora Titular contratada adscrita al Departamento de Biopatología de la Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. Correo electrónico: anaroa.lopez@gmail.com. Orcid, ID: Roa, <https://orcid.org/0009-0003-5235-6797>

Perozo V, Maricarmen: Licenciada en Bioanálisis. Bioanalista contratada al servicio del Laboratorio del Hospital II El Vigía, Mérida-Venezuela. Correo electrónico: marivivas022@gmail.com. Orcid, ID: Perozo, <https://orcid.org/0009-0001-4788-3934>

Crespo Fernández, Andrys Karlana: Licenciada en Bioanálisis. Directora del Laboratorio Clínico Crespo, Municipio Pedraza, Barinas-Venezuela. Correo electrónico: Andrysk20@gmail.com. Orcid, ID: Crespo, <https://orcid.org/0009-0000-9411-820X>

Fraile Estrada, Silvia: Farmacéutica, Profesional Asociado al Área de Investigación F2, Laboratorio de Fisiología Gastrointestinal, Centro de Biofísica y Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Altos de Pipe, Caracas-Venezuela. 1204. Correo electrónico: sfraille@ivic.gob.ve. Orcid, ID: Fraile, <https://orcid.org/0009-0000-0769-8999>

Rojas Vera, Janne: Farmacéutica, MSc. en Química de Medicamentos, PhD. en Fitoquímica, profesora Titular adscrita al Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. Coordinadora del grupo de investigación “Biomoléculas Orgánicas”. Correo electrónico: janne.rojas24@gmail.com. Orcid, ID: Rojas, <https://orcid.org/0000-0001-5161-6778>

NORMAS EDITORIALES

La Revista de la Facultad de Farmacia (Rev Fac Farm) es una publicación editada por la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, Mérida, República Bolivariana de Venezuela. La revista es arbitrada e indizada y tiene como objetivo publicar Trabajos Originales (inéditos producto de estudios terminados), Revisiones, Reporte de Casos Clínicos, Comunicaciones y Cartas al Editor, que versen sobre las siguientes áreas del conocimiento: Etnobotánica, Química Orgánica, Química Inorgánica, Química Analítica, Química Medicinal, Fitoquímica, Ciencias de los Alimentos, Galénica, Tecnología Industrial, Análisis de Medicamentos, Física, Fisicoquímica, Estadística Aplicada a las Ciencias de la Salud, Microbiología, Parasitología, Inmunología, Hematología, Farmacología, Toxicología, Fisiología, Citología, Farmacocinética, Mercadotecnia, Historia de la Farmacia y Bioanálisis, Farmacognosia, Nutrición en Salud Pública y Biotecnología. Los manuscritos deben ser concisos, correctos en su estilo y escritos en idioma español, inglés o portugués. El Comité Editorial (CE) tiene prevista la publicación de un volumen y dos números al año, con la extensión que se estime conveniente.

ENVÍO DEL MANUSCRITO

Los autores deben enviar el archivo del manuscrito en programa "Word for Windows" a través de los siguientes correos: revfarm@ula.ve o revfarmacia@gmail.com. Es necesario que el autor principal envíe una comunicación al Editor, en donde solicita la consideración del material adjunto para la publicación en alguna de las secciones de la Revista, con indicación expresa, de tratarse de un trabajo original, de no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo ha sido enviado a la Revista de la Facultad de Farmacia. Además, debe incluir la autorización, donde todos los autores aceptan con su firma, que han participado activamente en el desarrollo y ejecución de dicha investigación, y que conocen que está siendo enviado a publicación sin percibir remuneración alguna.

SISTEMA DE ARBITRAJE

Todos los trabajos serán sometidos a consideración del CE de la Revista, el cual decidirá si el trabajo debe ser enviado a arbitraje o es devuelto por no cumplir con las normas editoriales establecidas. El arbitraje de doble ciego será realizado por al menos tres expertos en el área objeto de la comunicación. Se cuenta con la participación de especialistas, provenientes de diferentes instituciones locales, nacionales, así como internacionales. En caso de existir sugerencias por parte de los evaluadores para mejorar la calidad de los trabajos, serán devueltos a sus autores para las debidas correcciones, las cuales deben cumplirse, siendo posible apelar con la debida justificación en cada caso. Para facilitar el proceso de arbitraje, los autores deberán enviar una lista de seis posibles árbitros (Nacionales e Internacionales) con sus respectivas direcciones de correo electrónico.

NORMAS EDITORIALES

Los textos deben estar compuestos por las siguientes secciones:

Revisiones: Según los criterios establecidos por el CE, para incluir revisiones en la Revista de la Facultad de Farmacia se debe cumplir con las siguientes condiciones:

- Al menos uno de los autores debe tener un mínimo de tres trabajos sobre el tema, publicados en revistas indexadas y arbitradas y por lo menos una de esas revistas debe ser Tipo A.

- Las revisiones pueden ser solicitadas al autor (es) por el CE o propuestas por el autor (es) al CE, sobre temas seleccionados. Estructura: Resumen, palabras clave, abstract, key words, introducción, cuerpo o desarrollo, conclusión (es), referencias bibliográficas, de acuerdo a las mismas instrucciones de los trabajos originales.

Trabajos originales: Se les da prioridad a los artículos originales. Estructura: Resumen, palabras clave, abstract, key words, introducción, material y métodos, resultados, discusión, conclusión (es), agradecimientos (prescindible) y referencias bibliográficas,

REGLAMENTO PARA EL ARBITRAJE

CAPÍTULO 1

Disposiciones Fundamentales

Artículo 1. El presente **REGLAMENTO** tiene por objeto normar los principios rectores del Arbitraje de los Trabajos de Investigación, enviados por autores al Editor para su aceptación en la Revista de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes.

Artículo 2. La recepción de un Trabajo de Investigación por parte del Editor, no implica por fuerza su aceptación para ser publicado en cualquiera de los volúmenes de la Revista de la Facultad que se editen en un año. Además, no se recibirán trabajos para arbitraje que no estén acompañados de un oficio dirigido al Editor de la Revista, firmado por el autor (o responsable de una publicación en caso de ser colectiva).

Artículo 3. El Editor podrá recibir trabajos de investigación para su Arbitraje de cualquier autor de algunas de las Facultades de la Universidad de Los Andes, en primera instancia. En segundo lugar, de cualquier autor adscrito a cualquier universidad pública o privada del país. En tercer lugar, de autores de universidades extranjeras con preeminencia de América Latina.

Artículo 4. El Editor se reserva el Derecho de Admisión de los trabajos con base en lo establecido en el presente **REGLAMENTO**, y en las Instrucciones para los Autores, publicada en cada volumen editado de la Revista de la Facultad de Farmacia.

Artículo 5. El Editor no recibirá para su consideración de arbitraje trabajos divulgativos en cualquiera de las áreas de competencia de la Revista de la Facultad de Farmacia.

Artículo 6. El Editor aceptará para su arbitraje trabajos de investigación documental con aportes sustanciales al conocimiento científico de cualquiera de las áreas de competencia de la Revista de la Facultad de Farmacia, y que se ajusten a lo estipulado en las Instrucciones para los autores.

CAPÍTULO 2

De los Árbitros y de su Competencia

Artículo 7. El número de miembros del Comité de Arbitraje estará supeditado a las áreas de competencia de la Revista de la Facultad de Farmacia. En todo caso, algunos miembros del Comité podrán fungir como representantes hasta de tres áreas del conocimiento,

de acuerdo con su formación y experiencia científica, y será potestad del Editor su designación.

Artículo 8. Los miembros del Comité de Arbitraje

podrán ser miembros del personal docente y de investigación de la Universidad de Los Andes, o de cualquier otra universidad pública o privada de la República de reconocida actividad científica y académica, con estudios de cuarto nivel.

Artículo 9. Podrán ser miembros del Comité de Arbitraje reconocidos investigadores de universidades extranjeras, cuyas instituciones mantengan convenios de cooperación y de intercambio con la Universidad de Los Andes.

Artículo 10. Podrán ser miembros del Comité de Arbitraje de la Revista de la Facultad de Farmacia investigadores sin estudios de cuarto nivel, siempre que hayan sido reconocidos por su actividad de investigación dentro o fuera de la institución a la que estén adscritos.

Artículo 11. El Editor seleccionará con base en lo expuesto en los Artículos: 7, 8 y 9 del presente **REGLAMENTO**, a los investigadores que conformarán el Comité de Arbitraje de la Revista de la Facultad de Farmacia por un periodo no mayor de dos años consecutivos, pudiendo solicitar a motu proprio su reinserción dentro del Comité a algunos de los miembros salientes o por iniciativa de éstos.

Artículo 12. Son funciones de los árbitros, las siguientes:

a) Evaluar los trabajos de investigación de sus áreas de competencia.

b) Enviar al Editor una respuesta por escrito del trabajo considerado, en un plazo no mayor de 30 días, contados a partir de la recepción del texto.

c) Aprobar o improbar los trabajos recibidos, con base a argumentos científicos proclives a ser revisados.

d) No establecer con los autores de los trabajos ninguna comunicación referida al texto que evalúa, que conlleve interferencias y subjetividades en el proceso. Aplicar en la evaluación argumentos científicos objetivos que permita al Editor a posteriori iniciar un proceso de retroalimentación positiva con los autores, a los fines de la excelencia y transparencia del trabajo científico, y de la proyección de la Revista de la Facultad de Farmacia.

e) Aplicar en la evaluación los parámetros especificados en la Guía para los Árbitros.

Artículo 13. Los árbitros tienen derecho a recibir a cambio de su trabajo de evaluación, una constancia expedida por el Editor, a los fines de su inclusión en procesos de reconocimiento de los méritos académicos y científicos de los miembros del personal docente y de investigación de las universidades representadas en el Comité de Arbitraje.

CAPÍTULO 3 **Disposiciones Finales**

Artículo 14. El Editor podrá sustituir en cualquier momento a algún miembro del Comité de Arbitraje, cuando éste no haya cumplido con lo dispuesto en el presente **REGLAMENTO**. El Editor procederá de inmediato a sustituir al miembro excluido con base a lo dispuesto en los Artículos: 7, 8 y 9 del presente **REGLAMENTO**, y a notificar de inmediato su remoción al saliente.

Artículo 15. Los autores tendrán derecho a solicitar reconsideración de la evaluación de su trabajo de investigación cuando haya resultado improbadado por un miembro del Comité de Arbitraje. A tales efectos, el Editor enviará el trabajo en cuestión a ser evaluado a otro árbitro. En caso de resultar positiva la segunda evaluación, el Editor se reservará el derecho de publicar o no el trabajo sin más opiniones de expertos, con base a la disponibilidad de espacio en la Revista en el volumen que juzgue conveniente, y así se lo hará saber al autor.

Artículo 16. Con base en lo dispuesto en el Artículo anterior, las decisiones de los árbitros son inapelables y de obligatorio acatamiento por parte del autor.

Artículo 17. Los miembros del Comité de Arbitraje no percibirán remuneración económica alguna por su trabajo.

Artículo 18. Los trabajos de investigación recibirán respuesta escrita a partir de los 60 días hábiles de su recepción.

Artículo 19. Si el informe de arbitraje es positivo para un trabajo en primera instancia, el Editor se compromete a incluirlo en el volumen inmediatamente próximo de la Revista de la Facultad de Farmacia.

Artículo 20. El Editor se arroga la potestad de realizar observaciones de forma a los trabajos recibidos antes de ser enviados a arbitraje, de tal manera que el autor se compromete a acatarlas sin desmedro de la trascendencia o alcance científico del trabajo.

Artículo 21. El autor se hace responsable de cualquier errata de forma y de fondo que esté incluida en el original enviado al Editor; y éste no se compromete a dar Fe de Errata en tales circunstancias.

Artículo 22. El Editor se compromete a dar Fe de Errata en aquellas circunstancias en que por inadvertencia o fallas técnicas se haya incurrido en un error no incluido

en el original (papel y electrónico) enviado para su consideración por el autor. Tal procedimiento se patentizará en el volumen inmediatamente siguiente a la emisión del error, siempre y cuando el autor se lo haga saber al Editor por escrito tres meses antes de la edición del siguiente volumen de la Revista de la Facultad de Farmacia.

Artículo 23. El Editor no se compromete a expedir constancias de trabajos recibidos sin que haya finalizado el proceso de arbitraje y se cuente con un informe escrito y firmado por el árbitro.

Artículo 24. Lo establecido en el presente **REGLAMENTO** será difundido en la Revista de la Facultad de Farmacia, de tal forma, que tanto autores como árbitros se solidaricen con lo aquí expuesto

INDICE ACUMULADO

Volumen 63(2)

Año 2021

Informe de la citología mamaria.

Toro de Méndez Morelva.

Textura y análisis descriptivo cuantitativo de galletas elaboradas con harinas de granos fermentados de *Phaseolus vulgaris* o *Cajanus cajan*.

Vivas Odry, Sangronis Elba.

Estudio fitoquímico preliminar y evaluación de la actividad antibacteriana del extracto metanólico de los bulbos de *Crinum moorei* Hook F.

Rojas-Vera Janne, Buitrago-Díaz Alexis Alberto, Velasco-Carrillo Judith.

Calidad fisicoquímica de los lagos Colta y Cuicocha ubicados en la alta montaña del Ecuador.

González Marco, Vásquez Paola, Alarcón Diego, Araque Judith, Viteri Francisco, Villacis Luis, Pinto Gustavo, Escobar Sandra, Medina Gerardo, Andueza Félix.

Volumen 64(1)

Año 2022

Actividad antioxidante y composición química del aceite esencial de *Minthostachys mollis* (Benth.) Griseb de Ecuador.

Toaquiza-Aguagallo Cecilia, Cando-Brito Verónica, †Rojas-Fermín Luis, Pérez-Colmenares Alida, Aparicio-Zambrano Rosa, Obregón-Díaz Ysbelia

Actividad antioxidante de los extractos alcohólicos de los frutos de las especies *Manilkara achras* (Mill.) Fosberg (níspero); *Averrhoa carambola* L. (tamarindo chino) y *Spondias mombin* L. (jobo).

Tolosa Luis, Ramírez Jesús, Rondón María.

Derivados hemisintéticos del *ent*-kaurenol y evaluación de su actividad antimicrobiana.

Hamdan-Sánchez Mager, †Rojas-Fermín Luis, Obregón-Díaz Ysbelia, Aparicio-Zambrano Rosa, Pérez-Colmenares Alida, Cordero Yndra, Díaz Clara, Da Silva-. Rojas Jossblerys, Usabillaga Alfredo.

Análisis químico cualitativo y actividad ecotóxica de la especie *Tristerix longibracteatus* (Desr.) Barlow & Wiens (Loranthaceae) colectada en Chimborazo, Ecuador.

Espinoza Carlos, Rojas Janne, Buitrago-Díaz Alexis, Morillo Marielba, Visbal Tomas.

Volumen 64(2)

Año 2022

Desarrollo y validación de una metodología para el control de calidad microbiológico de fitofármacos y fitomedicamentos.

Rojas-Gelves Clody, Pérez-Colmenares Alida.

Disbiosis cervico-vaginal en la pesquisa citológica de cáncer de cuello uterino.

Erazo-Nieto Greca, Toro de Méndez Morelva.

Estudio fitoquímico preliminar, evaluación de las actividades antioxidante y ecotóxica de los extractos metanólicos de las partes aéreas de *Physalis peruviana* L (SOLANACEAE).

Contreras Carlos, Morillo Marielba, Visbal Tomas.

Distribución del contenido de cadmio en los diferentes componentes de cigarrillos comercializados en Venezuela después de fumados.

Guillén Juan Carlos, Petit de Peña Yaneira, Vicuña-Fernández Nelson, Briceño Luisa Carolina.

Volumen 65(1)

Año 2023

Análisis proximal de la semilla de Saní (*Brassica* spp).

Ramírez-Gutiérrez Carmen, Fernández-Rojas Roxana, Ostojich-Cuevas Zoitza, Arraiz-Budovalchew Issis, Balbuena-Guillén José, Quintero-Parra Liandry, Zerpa Sandra.

Especies de *Pseudomonas* y sus perfiles de resistencia a los antibióticos en ecosistemas acuáticos del Ecuador.

Andueza Felix, Araque Judith, Acuña Jessica, Escobar Jessica, González Marco, Escobar Sandra, González-Romero Ana Carolina, Medina Gerardo.

Valor nutricional y propiedades tecnofuncionales de la harina del fruto completo del chachafruto (*Erythrina edulis*).

Vivas Odry, Vielma Rosa, Matheus Dalia, Rocco Valeria.

Breve historia de la medicina herbaria y la flora útil.

Gil Otaiza Ricardo.

Volumen 65(2)
Año 2023

Los flavonoides: Su importancia.

Morales-Méndez Antonio.

Plantas de utilidad común del Jardín Botánico de Mérida.

Soto Ciro, Medina José.

Actividad antioxidante, larvicida, acaricida y antimicrobiana de los extractos etanólicos de *Piper marginatum* y *Piper tuberculatum* de Ecuador.

Moncayo Shirley, Rondón María Eugenia, Cornejo Xavier.

Calidad bacteriológica del aire en ambientes académicos administrativos de la Universidad Central del Ecuador.

González-Escudero Marco, Chavez-Chamorro Andrea, Araque-Rangel Judith, Andueza-Leal Félix.

Volumen 66(1)
Año 2024

Utilidad de la citología en la pesquisa de cáncer anal.

Toro de Méndez Morelva.

Efecto del procesamiento de la yuca (*Manihot esculenta* Crantz) sobre sus propiedades funcionales y microestructura: potenciales usos en productos horneados.

Silva-Iturriza Adriana, Pérez Suhey.

Distribución de antimonio pentavalente y trivalente posterior a la administración de un leishmanicida experimental.

Briceño-Páez Luisa Carolina, Petit de Peña Yaneira, Vicuña-Fernández Nelson, Guillen Juan Carlos, Vásquez Laura, Scorza-Dagert José Vicente.

Tamizaje fitoquímico y actividad antibacteriana del extracto de las hojas de *Espeleptopsis pannosa* (Standl.) Cuatrec.

Aparicio-Zambrano Rosa, Cortez-Pérez María, Obregón-Díaz Ysbelia, Pérez-Colmenares Alida, Cordero Yndra, Salazar-Vivas José, †Rojas- Fermín Luis, Villasmil Thayded, Usabillaga Alfredo.

Volumen 66(2)
Año 2024

Estudio fitoquímico preliminar y evaluación de la actividad antibacteriana del extracto metanólico de las hojas de *Baccharis prunifolia* Kunt

Buitrago D., Alexis A.; Rojas Vera, Janne; Velasco Carrillo, Judith y Meléndez, Pablo

Comparación de los niveles tisulares de dos antimoniales leishmanicidas

Briceño Páez, Luisa Carolina; Petit de P., Yaneira; Vicuña-Fernández, Nelson; Guillen Cañizares, Juan Carlos; Vásquez, Laura y Scorza-Dagert José Vicente

Frecuencia de enterobacterias en individuos con sinusitis aislados de muestras nasofaríngeas

Hernández Bastidas Vanessa; Rojas Clody; Alviárez Evelyn; Oropeza, Ángel; Montilla, Rafael; Hernández, León

Composición química y actividad antibacteriana del aceite esencial de *Clusia minor* L

Cordero Yndra; Pérez Colmenares, Alida; Obregón Díaz, Ysbelia; Rojas Fermín, Luis; Aparicio Z., Rosa L; Hernández Mejías, Johanna; Palencia, Miguel Eduardo y Salazar Vivas, Emilio



CONSEJO DE DESARROLLO CIENTÍFICO HUMANÍSTICO, TECNOLÓGICO Y DE LAS ARTES CDCHTA



El **CDCHTA** es el organismo encargado de promover, financiar y difundir la actividad investigativa en los campos científicos, humanísticos, sociales y tecnológicos.

Objetivos Generales:

El **CDCHTA**, de la Universidad de Los Andes, desarrolla políticas centradas en tres grandes objetivos:

- Apoyar al investigador y su generación de relevo.
- Vincular la investigación con las necesidades del país.
- Fomentar la investigación en todas las unidades académicas de la ULA, relacionadas con la docencia y con la investigación.

Objetivos Específicos:

- Proponer políticas de investigación y desarrollo científico, humanístico y tecnológico para la Universidad. Presentarlas al Consejo Universitario para su consideración y aprobación.
- Auspiciar y organizar eventos para la promoción y la evaluación de la investigación.
- Proponer la creación de premios, menciones y certificaciones que sirvan de estímulo para el desarrollo de los investigadores.
- Estimular la producción científica.

Funciones:

- Proponer, evaluar e informar las Comisiones sobre los diferentes programas o solicitudes.
- Difundir las políticas de investigación.
- Elaborar el plan de desarrollo.

Estructura:

Directorio: Vicerrector Académico, Coordinador del **CDCHTA**.

- Comisión Humanística y Científica.
- Comisiones Asesoras: Publicaciones, Talleres y Mantenimiento, Seminarios en el Exterior, Comité de Bioética.
- Nueve subcomisiones técnicas asesoras.

Programas:

- Proyectos.
- Seminarios.
- Publicaciones.
- Talleres y Mantenimiento.
- Apoyo a Unidades de Trabajo.
- Equipamiento Conjunto.
- Promoción y Difusión.
- Apoyo Directo a Grupos (ADG).
- Programa Estímulo al Investigador (PEI).
- PPI-Emeritus.
- Premio Estímulo Talleres y Mantenimiento.
- Proyectos Institucionales Cooperativos.
- Aporte Red Satelital.
- Gerencia.

Alejandro Gutiérrez
Coordinador General

www.ula.ve/cdcht / E-mail: cdcht@ula.ve
Telf 0274-2402785 / 2402686 |

AUTORIDADES DE LA FACULTAD FARMACIA Y BIOANÁLISIS

Decano(e)

Dra. Angela Lugo

Director de la Escuela de Bioanálisis

MSc. María Evelyn Alviárez Vargas

Director de la Escuela de Farmacia

MSc. Robert Lobatón

Director del Instituto de Investigaciones

Dra. Diolimar Buitrago

Director de la Oficina de Relaciones Interinstitucionales

Dr. José Nelson Aranguren

La Revista de la Facultad de Farmacia, posee acreditación del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes. Universidad de Los Andes-Venezuela (CDCHTA-ULA).

Esta publicación está indizada en REVENCYT, Sistema de Publicaciones Scielo, Periódica (UNAM-México), IMBIOMED, Base de datos LILACS producida por BIREME y LIVECS, y Latindex México.

Incluida en el Registro de Publicaciones Científicas y Tecnológicas del FONACIT.

ISSN 0543- 517-X Depósito Legal pp 1958 02 ME 1003

ISSN 2244-8845 Electrónico Depósito Legal ppi 2012 02 ME 4102.

La Revista de la Facultad de Farmacia se exime de compromisos con la opinión y enfoques vertidos por los autores de los materiales publicados en ella. Queda prohibida, sin la autorización del Comité Editorial, la reproducción total o parcial de los trabajos incluidos en este volumen, por cualquier medio. La misma asegura que los editores, autores y árbitros cumplen con las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación. Del mismo modo aplica los principios establecidos por el Comité de Ética en Publicaciones Científicas (COPE). Igualmente, todos los trabajos están sometidos a un proceso de arbitraje y de verificación por plagio.

COMITÉ EDITORIAL EDITORIA

Dra. Janne Rojas

Instituto de Investigaciones

EDITORES HONORARIOS

Dr. Alfredo Usubillaga

Instituto de Investigaciones

Dr. Ricardo Gil Otaiza

Dpto. de Farmacognosia y Medicamentos Orgánicos

Dra. Beatriz Nieves Blanco

Dpto. de Microbiología y Parasitología

CUERPO EDITORIAL

Dra. Marielba Morillo

(Diagramación)

Dpto. de Ciencia de Los Alimentos

Dra. María Eugenia Rondón

Dpto. de Farmacognosia y Medicamentos Orgánicos

MSc. Gina Meccia,

Instituto de Investigaciones

Dr. Richard Nuñez

Dpto. de Toxicología

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

Dirección de Canje (Postal address)

Prolongación Av. Humberto Tejera, Sector Campo de Oro, detrás del IAHULA, Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Edificio Carlos Edmundo Salas, 1er piso. ULA. Mérida. República Bolivariana de Venezuela. Código Postal 5101
Teléfono: +58-274-2403561.

Fax: +58-274-2403568

Dirección electrónica:

revfarm@ula.ve o revfarmacia@gmail.com



REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA Universidad de Los Andes Facultad de Farmacia y Bioanálisis Biblioteca "Ismael Valero"

Esta versión digital de la revista de la Facultad de Farmacia, se realizó cumpliendo con los criterios y lineamientos establecidos para la edición electrónica en el año 2020.

Publicada en el repositorio institucional SaberULA

Universidad de Los Andes-Venezuela

www.saber.ula.ve, info@saber.ula.ve.

