



Estudio de los alcaloides presentes en el bejuco de la saragoza (*Aristolochia elegans*).

Study of alkaloids present in the vine of the saragoza
(*Aristolochia elegans*):

Anthony Wladimir Parrales Alay
Janice Andreina Villamar Pibaque

Fecha de recepción: 1 de mayo del 2021.

Fecha de aceptación: 23 de julio del 2021.

Estudio de los alcaloides presentes en el bejuco de la saragoza (*Aristolochia elegans*).

Study of alkaloids present in the vine of the saragoza
(*Aristolochia elegans*):

Anthony Wladimir Parrales Alay¹. Janice Andreina Villamar Pibaque².

Como citar: Parrales A., Villamar J., (2022). Estudio de los alcaloides presentes en el bejuco de la Saragoza (*Aristolochia elegans*). *Revista Universidad de Guayaquil*. 134(1).67-81. DOI: <https://doi.org/10.53591/rug.v134i1.1418>

RESUMEN

En Ecuador el bejuco de la Saragoza (*Aristolochia elegans*) es usado en infusión para el tratamiento de dolores menstruales, así como infecciones intestinales y diarrea; en el año 2020 el 65.4% de casos de diarrea fue en adultos jóvenes y 7.2% en adultos mayores teniendo etiología variada. Se realizó un análisis cualitativo y cuantitativo del bejuco de Saragoza (*Aristolochia elegans*) debido a su importancia que demostraría la presencia de alcaloides y su posible actividad antidiarreica-antimicrobiana. Se evaluó el contenido de alcaloides presentes en el bejuco de la Saragoza (*Aristolochia elegans*) a través de un tamizaje fitoquímico preliminar, observando una reacción de color y precipitación en los ensayos de Dragendorff +++ , Mayer +++ y Wagner +++ indicando la presencia positiva de alcaloides y así mismo se cuantificaron alcaloides totales por el método espectrofotométrico obteniéndose una concentración de 576.00 mg/L en extracto etanólico al 70% y por último se analizó la presencia de ácido aristolóquico por el método de cromatografía de capa fina con un Rf de 0,407 que se encuentra dentro del rango de identificación.

Palabras clave: Ácido aristolóquico, Saragoza (*Aristolochia elegans*), antidiarreicaantimicrobiana.

ABSTRACT

In Ecuador, Saragoza lily (*Aristolochia elegans*) is used as an infusion for the treatment of menstrual pains, as well as intestinal infections and diarrhea; in 2020 65.4% of diarrhea cases were in young adults and 7.2% in older adults having varied etiology. A qualitative and quantitative analysis of Saragoza bejuco (*Aristolochia elegans*) was carried out due to its importance that would demonstrate the presence of alkaloids and their possible antidiarrhealantimicrobial activity. The content of alkaloids present in Saragoza bejuco (*Aristolochia elegans*) was evaluated through a preliminary phytochemical screening, observing a color reaction and precipitation in the Dragendorff +++ , Mayer +++ and Wagner +++ trials indicating the positive presence of alkaloids and also total alkaloids were indicating the positive presence of alkaloids and likewise they were quantified in the determination of total alkaloids by the spectrophotometric method which resulted in 576.00 mg / L in 70% ethanolic extract, and finally the aristolochic acid was analyzed by the layer chromatography method fine which resulted in the Rf of 0.407 that is within the identification range.

Keywords: Aristolochic acid, Saragoza (*Aristolochia elegans*), antidiarrhealantimicrobial.

¹ Químico y Farmacéutico, Docente de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Guayaquil, Ecuador. Correo electrónico: anthony.parralesa@ug.edu.ec.

² Químico y Farmacéutico, Docente de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Guayaquil, Ecuador. Correo electrónico: janice.villamar@ug.edu.ec

INTRODUCCIÓN

La panta Saragoza (*Aristolochia elegans*) es una hierba trepadora perenne (rápido crecimiento), esta planta se encuentra registrada dentro de la familia botánica *Aristolochiaceae*, su crecimiento es rápido debido a esto alcanzan 3 m de altura, sus hojas son bastantes anchas de forma ovalada a redondas y en su soporte a nivel de margen presenta una curvatura dando una forma de corazón (8cm de largo y 7cm de ancho aproximadamente), las flores son de color púrpura con puntos blancos dando una apariencia llamativa llegando a tener 10 cm de diámetro, y su reproducción se da por semillas o por fragmentos de raíz.

En nuestro país la planta Saragoza (*Aristolochia elegans*) se localiza en la provincia de cantón Naranjal, ubicada en la parroquia Jesús María se concentra un cultivo de la planta Saragoza (*Aristolochia elegans*). El origen de la planta Saragoza (*Aristolochia elegans*) se encuentra en Brasil. En cuanto a su distribución se localiza desde el sur de Florida, noreste de México, Argentina Centroamérica y Sudamérica.

El Convenio sobre la Diversidad Biológica se realizó la conferencia de las Naciones Unidas sobre Medio Ambiente y Desarrollo; ratificado en Colombia por medio de la Ley 165 de 1994; es el primer instrumento de la biodiversidad del bejuco de la Saragoza (*Aristolochia elegans*) dando una importancia en el manejo y cultivo de la planta.

A nivel de Latinoamérica la diarrea es causada por una variedad de agentes infeccioso. Según el INEC en el año 2020 se reportó que la cifra de personas que padecieron diarrea fue: adultos jóvenes 65,4%; adultos mayores 7,2%; causado por infecciones víricas, bacterianas o parasitarias y por último intoxicación alimentaria. La Saragoza (*Aristolochia elegans*), se consume como infusión del bejuco de la planta como tratamiento de infecciones intestinales; sin embargo, la cantidad y órgano de la planta a ser utilizado varia y no hay dosis específica, lo cual conlleva al riesgo de producir alteraciones cancerígenas y mutaciones sobre el ADN; esto es debido a la presencia de los ácidos aristolóquicos.

En la provincia del Guayas, cantón Naranjal, ubicada en la parroquia Jesús María se concentra un cultivo de la planta Saragoza (*Aristolochia elegans*). En dicha localidad no se encuentran centros médicos que puedan atender problemas de salud en la población, que en su mayoría es de un nivel socioeconómico bajo, situación que limita su acceso a atención médica privada y medicamentos, por ende, ellos recurren a la utilización del bejuco de la Saragoza (*Aristolochia elegans*) mediante una infusión para contrarrestar los efectos diarreicos, basándose en conocimientos ancestrales transmitidos

de generación en generación, pero desconociendo la composición química que le brinda las propiedades terapéuticas.

METODOLOGÍA

Tipo de investigación

El presente trabajo de investigación es de tipo Exploratorio y bibliográfico con enfoque cuali-cuantitativo.

Diseño de investigación

- Recolección de la planta
- Preparación de extractos hidroalcohólicos 70%
- Identificar cualitativamente alcaloides por Método de TFP (Tamizaje fitoquímico preliminar)
- Cuantificar alcaloides totales por Método de espectrofotometría UV
- Identificar el ácido aristolóquico por el método de la cromatografía de capa fina

Recolección de la muestra

El Cantón Naranjal es una tierra fértil, donde la agricultura constituye uno de los rubros más importantes en la economía, ya que posee una riqueza cultural en la parroquia de Jesús María-Finca de José Chancón donde está ubicado en el sembrío del bejuco de la Saragoza (*Aristolochia elegans*) desde Mayo a Junio 2021 (37).



Fuente: coordenada x 669465.40 m Este y 9721612,06 m Sur

Materiales y reactivos

Equipos

- Espectrofotómetro (Marca: Shen Jia / Modelo: 721).
- Desecador de Alimentos (Marca: Ronco / Modelo: FD6000).
- Balanza Analítica (Marca: Ohaus/ Modelo: Adventurer Pro).
- Micropipetas (Marca: Labnet / Modelo: Biopette).

Reactivos

- Cinconina
- Cloroformo
- Cloruro de Sodio
- Ácido Cítrico
- Fosfato de sodio
- Verde de bromocresol
- Reactivo de Dragendorff
- Reactivo de Mayer
- Reactivo de Wagner

Proceso Experimental

Preparación de la muestra

Se seleccionan las muestras cuidadosamente, es decir libre de tierra u otra materia vegetal que pueda causar interferencia en y durante el análisis, se lo deja secar a temperatura ambiente por 30 días. Posteriormente se procede a la triturar con la ayuda de un molino adecuado para triturar materias vegetales, se dispone con 1000g de muestra seca y molida (10).

Tamizaje fitoquímico preliminar

Determinar la presencia de alcaloides, metabolitos secundarios que se caracterizan por poseer un núcleo fenólico como: flavonoides, antocianinas, taninos y derivados del ácido benzoico. Los metabolitos más abundantes en todos los extractos (38).

Ensayo de Dragendorff

Determina la presencia de alcaloides, para lo cual se tomó una alícuota del extracto. Si el solvente del extracto es orgánico se debe evaporar a sequedad, el residuo se disuelve en 1 ml de ácido clorhídrico al 1% en agua, mientras que, en el extracto acuoso se añadió una gota de ácido clorhídrico

concentrado. A la solución acuosa ácida se adicionó 3 gotas del reactivo de Dragendorff. El ensayo se considera positivo cuando existe opalescencia (+), turbidez definida (++) y precipitado (+++) (39).

Ensayo de Mayer

Este ensayo también permite detectar la presencia de alcaloides. Se realizó el mismo procedimiento anteriormente descrito hasta obtener la solución ácida. Luego, se añade una pizca de cloruro de sodio en polvo, se agitó y se filtró. Finalmente, se agrega 3 gotas del reactivo de Mayer. El ensayo se considera positivo cuando existe opalescencia (+), turbidez definida (++) y precipitado (+++) (39).

En el caso de alcaloides cuaternarios y amino-óxidos libres, solo se observarán en el extracto acuoso y para confirmar su presencia la reacción debe ser (++) ó (+++), en todos los casos, ya que un resultado (+), puede provenir de una extracción incompleta de bases primarias, secundarias o terciarias (39).

Ensayo de Wagner

Este ensayo también identifica la presencia de alcaloides, para realizar este ensayo se procede de la misma forma hasta obtener la solución ácida. Posteriormente, se añadió 3 gotas del reactivo de Wagner. El ensayo se considera positivo cuando se observa opalescencia (+), turbidez definida (++) y precipitado (+++) (39).

Proceso de secado y extracción hidroalcohólica 70%

Las muestras húmedas fueron sometidas a un proceso de secado a bajas temperaturas por largo periodos de tiempo (esto se lo realiza para garantizar la conservación de los compuestos antioxidantes presentes en la misma), se sometió a un secado de 60°C por 36 horas en un desecador de alimentos con temperatura controlada (40).

Se realizaron los extractos hidroalcohólicos al 70% (Etanol G.R. J.T. Baker) por proceso de maceración del material seco obtenido luego del secado de 60°C por 36 horas, durante 48 horas y finalmente filtrado para eliminar material extraño (40).

Determinación de alcaloides totales

Cuantificación se realizó al residuo del extracto clorofórmico al estándar, se le adicionaron 5ml de Buffer de fosfato, 5 ml de disolución de verde de bromocresol y 2 ml de CHCl₃ y se mezclaron. Esta mezcla se trasvasó a un embudo de separación para realizar extracciones líquido-líquido. La fase

clorofórmica se separó y se colocó en un matraz Erlenmeyer para ser combinada con las extracciones subsecuentes. A la fase acuosa tamponada se le adicionaron 2 ml de CHCl_3 se agito y se realizó la segunda extracción. Se agregó CHCl_3 (2x3 ml) para las siguientes extracciones hasta ocupar 10ml de CHCl_3 la fase orgánica se secó con NaSO_4 , filtro y aforó a un volumen de 10 ml CON CHCl_3 (40).

La absorbencia del extracto y del estándar se leyó a 420 nm en un espectrofotómetro Hach. Para la curva de calibración se utilizó cinconina como estándar y a partir de ella se obtuvo la cuantificación de alcaloides totales expresada en mg equivalentes de cinconina ECCN/100 g de muestra seca (ms) (40).

Se utilizó CHCl_3 como blanco de la muestra. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado (40).

Preparación de extracto

Se recolecto 200g de polvo seco obtenido por molienda de los tallos desprovistos de hoja se extraen en un soxhlet con cloroformo, posteriormente expone la muestra al ultrasonido, se filtra la muestra y el polvo se deseca a 40°C durante toda la noche, 199,2g se extraen con alcohol al 96% con agitación constante durante 40 minutos posteriormente es colocado en el ultrasonido por 40 minutos, se filtra el extracto (10).

Los extractos alcohólicos se concentran en el evaporador rotatorio hasta consistencia de jarabe. Se lava con n-hexano, las dos primeras porciones extraen algo de color, no así la última, que se decanta en su mayor parte, y el resto, que permanece en el extracto, se evapora al vacío hasta que el extracto no huele a n-hexano (10).

Aislamiento del ácido aristolóquico

El extracto alcohólico siruposo se lava con éter etílico en una relación de 1:4 es decir por cada ml de extracto alcohólico se añaden 4 ml de éter etílico, posteriormente se extrae cinco veces consecutivas con CO_3HNa al 6% (10).

Las capas acuosas reunidas que mantienen un aspecto rojizo se acidulan por adición lenta de HCl al 2% y se deja reposar en un ambiente frío y aislado de la luz por una noche, del reposo resulta un precipitado amarillo. Se decanta el líquido rojo y el precipitado se recoge sobre un papel filtro previamente tarado (10).

Purificación del Ácido aristolóquico

El precipitado de ácido aristolóquico bruto se disuelve en cloroformo caliente (25 ml), se preparan placas cromatografías de gel de sílice las cuales se dejan secar al aire y se pulverizan con solución de CO_3HNa al 6%, antes de aplicar el extracto. Sobre esta placa se disponen la solución clorofórmica de ácido aristolóquico bruto, las placas se la desarrollan con una solución de acetonitrilo – di etilamina – agua (8:1:1) (10).

La banda amarilla se raspa de los cromatogramas y el polvo se extrae con metanol hasta agotamiento, se evapora el metanol dejando un residuo que posteriormente se comporta como un compuesto unitario cromatográficamente en el sistema de solventes antes mencionados (10).

Al último polvo se lo re disuelve en la mínima cantidad de dimetilformamida y se le añade agua caliente, el ácido que precipita es de color amarillo, se lo filtra en un papel filtro (10).

DESARROLLO

Tamizaje Fitoquímico preliminar

Una vez concluida la etapa del proceso de laboratorio de la presente investigación se puede evidenciar que en el caso de la presencia de alcaloides en el bejuco de Saragoza (*Aristolochia elegans*) se aprecia coincidencia con el trabajo del autor Huebla Quishpe Daniel Eduardo (2016) (10), en su estudio de “extracción aislamiento y purificación de alcaloides del extracto del tallo de Saragoza (*Aristolochia elegans*)”, donde los resultados de las pruebas dieron +++ Dragendorff, +++ Mayer, +++ Wagner. Sin embargo, Bourhia Mohammed y otros (2019) en su estudio “detección fitoquímica y estudio toxicológico de las raíces de *Aristolochia baetica* Linn: evidencia histopatológica y bioquímica” (11), se evidencia menor concentración los resultados de las pruebas dieron ++ Dragendorff, ++ Mayer, ++ Wagner. Al contrastar los resultados del tamizaje fitoquímico preliminar se evidencia que las coincidencias y diferencias se deben a los órganos de la planta que se está analizando y por otro lado la especie que se está usando.

Tabla I. Análisis del tamizaje fitoquímico preliminar del bejuco de Saragoza (*Aristolochia elegans*) frente a otros autores

Ensayo	Bejuco de Saragoza (<i>Aristolochia elegans</i>) Autores	Huebla Quishpe (2016)	Sin Bourhia Mohammed y otros(2019)
	Bejuco	Tallo	Raíz
Dragendorff	+++	+++	++
Mayer	+++	+++	++
Wagner	+++	+++	++

Determinación Alcaloides Totales

En cuanto a la cuantificación de los alcaloides totales del presente estudio se obtuvo 576.00 mg/L, se aprecia coincidencia con el trabajo de Shung Wu Tian y otros (2018) en el estudio de “Constituyentes de la raíz y el tallo de *Aristolochia elegans*” obtuvo 523.00 mg/L en el tallo y 545 mg/L en la raíz (41). En contraparte, Shung Wu Tian y otros (2017) en el estudio de “constituyentes de las hojas de *Aristolochia elegans*” obtuvo 316.09 mg/L (42). Esto se debe a los distintos órganos de la planta.

Cromatografía de capa fina del Ácido Aristolóquico

En cuanto a la cuantificación del ácido aristolóquico del presente estudio pudo identificar el valor del $R_f = 0,407$, se aprecia coincidencia con el trabajo de los autores Abdelgadir A. y otros (2020) en el estudio de “aislamiento, caracterización y determinación de la cantidad de ácidos aristolóquicos, compuestos tóxicos en *Aristolochia bracteolata L.*” obtuvo el valor de $R_f = 0,43-0,46$ en la planta entera (43). En contraparte, los autores Gergely y otros (2019) en su estudio “análisis de ácidos aristolóquicos y evaluación de la actividad antibacteriana de *Aristolochia clematitis L.*” obtuvo el valor

Estudios bibliográficos antidiarreicos y antibacterianos

En el trabajo realizo de Gergely y otros (2019) en su estudio “análisis de ácidos aristolóquicos y evaluación de la actividad antibacteriana de *Aristolochia clematitis L.*” mencionan que tanto el ácido

aristoloquiáceo y derivados que se encuentra presente en las especies de *Aristolochia* mostraron efectos antibacterianos y antifúngicos contra varios microorganismos, como *Aristolochia indica* contra *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus megaterium*, *E. coli*, *Salmonella Typhi* y *Vibrio cholerae*, por lo tanto en la *Aristolochia bracteolata* para *Aspergillus flavus* y *Botrytis cinérea* (44).

En el trabajo de Beutelspacher y otros (2020) estudios “en el efecto antidiarreico de *Aristolochia indica* L.” Derivado de la especie *Aristolochia* en pruebas del tránsito intestinal del intestino delgado demostrando que la fracción de la raíz de *Aristolochia indica* L. posee actividad antidiarreica y puede ser una fuente potencial de fármacos antidiarreicos (45).

RESULTADOS

Tamizaje fitoquímico preliminar

Resultado del Tamizaje fitoquímico preliminar del extracto hidroalcohólico 70% del bejuco de Saragoza (*Aristolochia elegans*)

ENSAYO	METABOLITO ENSAYADO	TIPO DE EXTRACTO
		HIDROALCOHOLICO
Dragendorff	Alcaloides	+++
Mayer	Alcaloides	+++
Wagner	Alcaloides	+++

Realizado el tamizaje fitoquímico preliminar en el extracto hidroalcohólico se aprecia que en las tres pruebas para determinar la presencia de alcaloides dieron positivo en alta concentración.

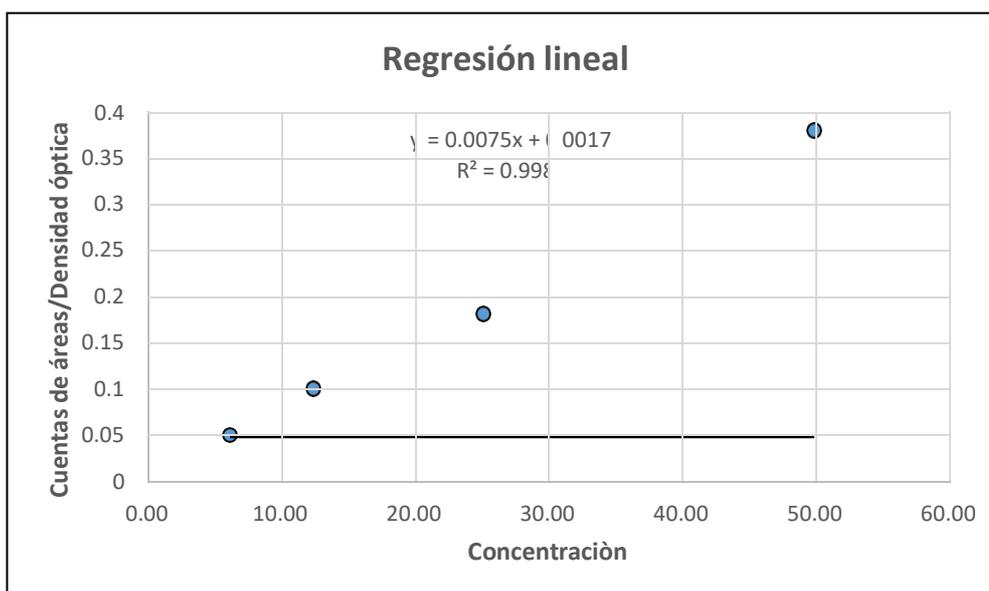
Extracto Alcaloides totales

Resultado de la cuantificación de alcaloides totales del extracto hidroalcohólicos 70% del bejuco de Saragoza (*Aristolochia elegans*)

MÉTODO	MÉTABOLITO ENSAYADO	RESULTADO
Espectrometría Uv- vis	Alcaloides totales (Extracto Etanólico 70%)	576.00 mg/L

En el extracto etanólico 70% a través del método espectrofotométrico Uv-vis obtenemos una concentración de 576.00 mg/L.

Curva de calibrado Alcaloides Totales



Con respecto a la determinación de los alcaloides totales se usó el extracto hidroalcohólico al 70% de etanol de la *Aristolochia elegans* prosiguiendo con el método de espectrofotometría; se obtuvo resultados con el estándar de cinconina obteniendo 576.00 mg/L.

Resultado de la Identificación del Ácido Aristolóquico del bejuco de Saragoza (*Aristolochia elegans*)

MÉTODO	MÉTABOLITO ENSAYADO	RESULTADO
TLC (Cromatografía de capa fina)	Ácido Aristolóquico	$Rf = \frac{4.07}{10} = 0.407$

Realizado la cromatografía por capa fina utilizando los solventes acetonitrilo – di etilamina – agua (8:1:1) se obtuvo un Rf de 0.407 en fin del recorrido de la muestra y está dentro del rango para identificación de la familia que pertenece en los ácidos aristolóquico.

CONCLUSIONES

Se identificó de manera cualitativa los alcaloides presentes en el bejuco de Saragoza (*Aristolochia elegans*) mediante un TFP (tamizaje fitoquímico preliminar), obteniendo como resultados en los ensayos con el reactivo de Dragendorff la presencia de la coloración anaranjado marrón y precipitado otorgándole +++, en el reactivo Mayer la presencia de la opalescencia blanca y precipitado otorgándole +++ y por último con el reactivo Wagner la presencia de un precipitado de color marrón otorgándole +++.

Se cuantificó la presencia de los alcaloides totales mediante el método por espectrofotometría UV, mediante la utilización de una curva de calibrado por medio de la estándar cinchonina y el blanco de la muestra que es CHCl₃, dando como resultado 576.00 mg/L de la presencia de alcaloides totales.

Se cuantifico la presencia de ácido aristolóquico mediante el método de cromatografía de capa fina, con el uso de un solvente orgánico y el estándar adecuado que mediante el recorrido de la cromatografía y la distancia recorrida del Rf = 0.407; se identificó el ácido aristolóquico.

Se evaluó la actividad antidiarreica y/o antimicrobiana del bejuco de Saragoza (*Aristolochia elegans*), mediante una revisión bibliográfica en la que demuestra que la presencia de ciertos metabolitos secundarios que se encuentra presente en las diferentes partes de la planta como es en el caso de los alcaloides que están presente el bejuco de Saragoza (*Aristolochia elegans*) ayudan en la disminución de los síntomas de la diarrea y actúa como un buen antimicrobiano.

REFERENCIAS

- Abdelgadir, A., Ahmed, E. M., & Eltohami, M. S. (Enero de 2020). Aislamiento, caracterización y determinación de la cantidad de ácidos aristolóquicos, compuestos tóxicos en *Aristolochia bracteolata* L. *BioOne*, 5(1).
- Alexakis, P., & Siriopoulos, C. (1999). The international stock market crisis of 1997 and the dynamic relationships between asian stock markets: Linear and nonlinear Granger causality tests. *Managerial Finance*(25), 22–38.
- AMA. (2013). *American Marketing Association*. Obtenido de Journal of Marketing Research: <https://www.ama.org/publications/JournalOfMarketing/Pages/Current-Issue.aspx>
- Andreasen, A. (1994). Social Marketing: Its definition and Domain. *Journal of Public Policy and Marketing*, 13(Spring), 108-114.
- Arcotel. (2018). *Estadísticas Anuales Líneas Móviles*. Recuperado el 26 de Enero de 2018, de Agencia de Regulación y Control de Telecomunicaciones: <http://www.arcotel.gob.ec/servicio-movil-avanzado-sma/>
- Barboza, A. (2016). Sobre el Método de la interpretación documental y el uso de las imágenes en la sociología. *Sociedade e Estado*, 21(2), 391-414.
- Bartha, G. S., Tóth, G., Horváth, P., Kiss, E., Papp, N., & Kerényi, M. (Diciembre de 2019). Análisis de ácidos aristolóquicos y evaluación de la actividad antibacteriana de *Aristolochia clematitis* L. *Biología Futura*, 70(4).
- Beutelspacher, C., Hernández Najarro, F., Dichi-Agüero, V. A., & Castro Padilla, I. (diciembre de 2020). Primer registro de *Aristolochia micrantha* Duch. (Aristolochiaceae) para Chiapas, México y su potencial farmacológico. *Ciencias de Unicach*, 14(1-2).
- Blodgett, J., Lu, L.-C., & Rose, G. (2001). Ethical Sensitivity to Stakeholder Interest: A Cross-Cultural Comparison. *Journal of Academy of Marketing Science*, 29(2), 190-202.
- Bourhia, M., Haj Said, A., Chaanoun, A., Gueddari, F., Naamane, A., Benbacer, L., & Khilil, N. (Febrero de 2019). *Detección fitoquímica y estudio toxicológico de las raíces de Aristolochia baetica Linn: evidencia histopatológica y bioquímica*. Obtenido de [https://academic.microsoft.com/paper/2914621618/reference/search?q=Phytochemical%20Screening%20and%20Toxicological%20Study%20of%20Aristolochia%20baetica%20Linn%20Roots%3A%20Histopathological%20and%20Biochemical%20Evidence.&q=Or\(Id%253D2120221084%252CID%2](https://academic.microsoft.com/paper/2914621618/reference/search?q=Phytochemical%20Screening%20and%20Toxicological%20Study%20of%20Aristolochia%20baetica%20Linn%20Roots%3A%20Histopathological%20and%20Biochemical%20Evidence.&q=Or(Id%253D2120221084%252CID%2)
- Chiarelli, J., Marconi, M., Pistani, M., Waingarten, S., & Knopoff, E. (Junio de 2017). Sistema de farmacovigilancia: conocimiento y actitudes de los médicos del primer nivel de atención y tasa de notificación de efectos adversos para medicación antituberculosis. *Revista*

Americana de Medicina Respiratoria, 17(2).

Claro. (Enero de 2018). *Claro*. Recuperado el 2 de Febrero de 2018, de Quienes Somos:

<https://www.claro.com.ec/personas/institucional/quienes-somos/>

CNT-EP. (2018). *La Corporación Nacional de Telecomunicaciones CNT EP*. Recuperado el 2 de Febrero de 2018, de CNT: <http://corporativo.cnt.gob.ec/historia-de-las-telecomunicaciones-en-el-ecuador/>

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (2010). *El papel del farmacéutico en la seguridad del paciente*. Recuperado el 29 de Marzo de 2021, de El papel del farmacéutico en la seguridad del paciente:

https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/Documents-Publica/2010_Informe_Tecnico_Seguridad_del_paciente.pdf

contributors, E. (29 de 07 de 2019). Recuperado el 18 de abril de 2021, de EcuRed:

[https://www.ecured.cu/index.php?title=Cant%C3%B3n_Naranja_\(Ecuador\)&oldid=3480778](https://www.ecured.cu/index.php?title=Cant%C3%B3n_Naranja_(Ecuador)&oldid=3480778)

Cruz, M., Ruiz, A., Furones, J., & Palenzuela, I. (2015). Conocimientos sobre farmacovigilancia del personal de estomatología en municipios seleccionados. *Revista de Ciencias Médicas La Habana*, 21(3).

Drucker, P. (1984). The new meaning of corporate social responsibility. *California Management Review*, XXVI(2), 53-63.

Gómez, P. (2003). La gestión de marketing de ciudades y áreas metropolitanas: de la orientación al producto a la orientación al marketing. *Cuadernos de Gestión*, 3(1), 11-25.

González, E. A. (2015). Obtenido de scielo:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962015000200004#:~:text=Por%20medio%20del%20tamizaje%20fitoqu%C3%ADmico,extractos%20resultaron%20ser%20los%20flavonoides.

Gordhon, Y., & Pedayachee, N. (2020). Evaluating the knowledge, attitudes and practices of healthcare workers towards adverse drug reaction reporting at a public tertiary hospital in Johannesburg. *International Journal of Africa Nursing Sciences*, 12.

Green Paper. (2011). *Green Paper on corporate social responsibility*. Recuperado el 2018 de Enero de 2018, de Europa: <http://europa.eu/legislation>

Guerrero, M. P. (09 de 2012). Recuperado el 21 de 07 de 2020, de Jupiter.utm.:

http://jupiter.utm.mx/~tesis_dig/11616.pdf

Huebla Quishpe, D. E. (2016). “*Extracción aislamiento y purificación de alcaloides del extracto del tallo de Zaragosa (Aristolochia elegans)*”. Recuperado el 20 de Junio de 2021, de

DSpace Espoch:

<http://dspace.espoch.edu.ec/bitstream/123456789/4987/1/56T00632%20UDCTFC.pdf>

Hunt, S. (1983). General theories and the fundamental explananda of marketing. *Journal of Marketing*, 47(4), 9-17.

Jiménez, G., Debesa, F., González, B., Ávila, J., & Pérez, J. (2006). El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Rev Cubana Farm*, 40(1), 1-8. Obtenido de <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v40n1/far02106.pdf>

Jiménez, G., García, A., Gálvez, A., Alfonso, I., Lara, M., & Calvo, D. (2014). Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. *Revista Cubana de Salud Pública*, 40(4), 263-275. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubsalpub/csp-2014/csp144c.pdf>

Kotler, P., & Levy, S. (1969). Broadening the concept of Marketing. *Journal of Marketing*, 33(January), 10-15.

Kotler, P., & Zaltman, G. (1971). Social marketing: An approach to planned social change. *Journal of Marketing*, 35, 3-12.

Lema, D. J. (2018). *Evaluación de la actividad anti-inflamatoria y citotóxica in vitro del extracto hidroalcohólico Ageratum conyzoides L.* trabajo de titulación, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencia, Riobamba.

Lideres. (Enero de 2014). *Revista Lideres*. Recuperado el 12 de Enero de 2018, de En 20 años, la telefonía móvil superó las expectativas: <http://www.revistalideres.ec/lideres/20-anos-telefonía-móvil-superó.html>.

Maignan, I., & Ferrell, O. (2004). Corporate social responsibility and marketing: an integrative framework. *Journal of the Academy of Marketing Science*, 32(1), 19-23.

Mata, J., Ortiz, M., Islas, H., Diaz, M., De León, V., & Tenorio, L. (Octubre-diciembre de 2017). Impacto de una intervención educativa en los conocimientos en farmacovigilancia y en el reporte de reacciones adversas a los medicamentos de profesionales de la salud en un hospital público de segundo nivel de atención en el Estado de México, México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 48(4).

Maza, J., Aguilar, L., & Mendoza, J. (2018). Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Medigraphic*, 72(1), 47-53.

Miron, D., Petcu, M., & Sobolevski, M. (2011). Corporate Social Responsibility and sustainable competitiveness. *Amfiteatru Economic Journal, A.S.E.*(29), 163-180.

Muberra, G., & Perihan, E. (Enero de 2019). Healthcare professionals pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the

- reporting rates. *Journal of Drug Assessment*, 8(1).
- Ramos, J., & Periañez, I. (2003). Delimitación del Marketing con Causa o Marketing Social Corporativo mediante el análisis de empresas que realizan acciones de responsabilidad social. *Cuadernos de Gestión*, 3(1), 65-82.
- Romero, K. (Abril-Junio de 2018). El conocimiento de la Farmacología en el profesional de enfermería. *Enfermería Investiga, Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión*, 3(2).
- Ruiz, A., García, A., Jiménez, G., Alfonso, I., Pérez, B., & Carrazana, A. (2013). Farmacovigilancia de fitofármacos y apifármacos en Cuba durante 2006-2010. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 18(2), 173-186. Obtenido de <http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v18n2/pla02213.pdf>
- Sáez, M., Sánchez, N., Jiménez, S., Alonso, N., & Valverde, J. (Marzo-Abril de 2016). Tratamiento del dolor en el anciano: opioides y adyuvantes. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 23(2).
- Shung Wu, T., Lung Tsai, Y., Chung Kuo, P., & Lin Wu, P. (Mayo de 2017). Constituyentes de las hojas de *Aristolochia elegans*. *American Chemical Society*.
- Shung Wu, T., Lung Tsai, Y., Chung Kuo, P., & Lin Wu, P. (Mayo de 2018). Constituyentes de la raíz y el tallo de *Aristolochia elegans*. *American Chemical Society*.
- Telefónica S.A. (2018). *Movistar*. Recuperado el 3 de Febrero de 2018, de Historia de Movistar: <https://www.movistar.com.ec/>
- Torres, B. (2006). Metodología de la Investigación. Mexico D.F: Pearson.
- Trabanca, Y., Jiménez, G., Alfonso, i., Pavón, K., & Albear, F. (Marzo-Abril de 2018). Implementación del Programa de Notificación de Efectos Adversos por Pacientes en Guantánamo. *Revista de Información Científica*, 97(2).
- Vaaland, T., Heide, M., & Grønhaug, K. (2008). Corporate social responsibility: investigating theory and research in the marketing context. *European Journal of Marketing*, (9/10), 927-953.
- Vázquez, M. (2011). Investigación en educación matemática: objetivos, cambios, criterios, método y difusión. *Education Siglo XXI*, 29(2), 173-198.
- Vicente, M. Azucena; Mediano, Lucía; . (2002). Propuestas para una segmentación estragégica del mercado ecológico . *Cuadernos de Gestión*, 2(1).
- WBCSD. (2012). *World Business Council for Sustainable Development*,. Recuperado el 15 de Enero de 2018, de . Corporate social responsibility: Meeting changing expectations [pdf].: <http://www.wbcd.org>