

Contribuciones científicas de las investigaciones farmacológicas en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, Cuba

Scientific contributions of pharmacological research at the Pedro Kourí Tropical Medicine Institute

Lizette Gil del Valle^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8455-5518>

Rosario Gravier Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-3080-4918>

Alina Martínez Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-9946-9399>

Rolando Tápanes Peraza¹ <https://orcid.org/0009-0005-8899-6598>

Yusimit Bermúdez Alfonso¹ <https://orcid.org/0000-0003-2166-9419>

L. Jorge Pérez Ávila¹ <https://orcid.org/0000-0003-0303-2959>

¹Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. lgil@ipk.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La práctica actual de la farmacología es compleja. Sus propósitos principales son el desarrollo de medicamentos y el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes, ambos como soporte de la medicina en Cuba y otros países. El Departamento de Investigaciones Farmacológicas del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) ha asumido tareas en este campo desde 1980.

Objetivo: Describir las contribuciones científicas del IPK al desarrollo farmacológico de medicamentos en el periodo de 1980 a 2023.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed, Science Direct, LILACS, EMBASE, SciELO e Infomed en español e inglés mediante los buscadores Google y Google Académico. Se utilizaron las palabras:

farmacología, departamento investigaciones farmacológicas, estudios clínicos, investigaciones, enfermedades infecciosas e Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La búsqueda se centró en artículos de investigación o de revisión publicados de 1980 a 2023, relacionados con el Departamento de Investigaciones Farmacológicas, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí e infecciones. De 96 publicaciones que incluían artículos originales y de revisión y 12 capítulos de libros se seleccionaron 52 documentos que visualizaban fundamentalmente la investigación clínica, básica o aplicada, desarrollada a través de 28 proyectos asociados a programas del Ministerio de Salud Pública.

Resultados: Las publicaciones seleccionadas abordaban temáticas diversas, como metabolismo de biotransformación, ensayos clínicos, farmacoepidemiología, farmacología clínica, farmacología experimental, farmacocinética y farmacia clínica. Las principales contribuciones científicas estuvieron relacionadas con estudios no clínicos y clínicos de diversos fármacos de importancia para el manejo de pacientes con enfermedades infecciosas.

Conclusiones: Las contribuciones analizadas mostraron no solo la experiencia investigadora a la actividad asistencial, sino también a la formación de especialistas y además facilitar a los pacientes un acceso temprano a nuevas alternativas o tratamientos, con el convencimiento de que la investigación en farmacología es imprescindible para el mejoramiento de la salud de la población.

Palabras clave: Farmacología; ensayos clínicos; investigación aplicada; enfermedades transmisibles; Cuba.

ABSTRACT

Introduction: The current practice of pharmacology is complex. Its main purposes are drug development and improving patients' quality of life, both as a support for medicine in Cuba and other countries. The Department of Pharmacological Research at the Pedro Kourí Tropical Medicine Institute (IPK) has undertaken work in this field since 1980.

Objective: To describe the scientific contributions of the IPK to the pharmacological development of drugs from 1980 to 2023.

Methodology: A bibliographic review was conducted in the PubMed, Science Direct, LILACS, EMBASE, SciELO, and Infomed databases in Spanish and English using the search engines Google and Goggle Scholar. The keywords used were: pharmacology, department of pharmacological research, clinical studies, research, infectious diseases, and Pedro Kourí Tropical Medicine Institute. The search focused on research or review articles published from 1980 to 2023, related to the Department of Pharmacological Research, Pedro Kourí Tropical Medicine Institute, and infections. Of the 96 publications including original and review articles and 12 book chapters, 52 documents were selected that primarily explored clinical, basic or applied research developed through 28 projects associated with programs of the Ministry of Public Health.

Results: The selected publications addressed diverse topics such as biotransformation metabolism, clinical trials, pharmacoepidemiology, clinical pharmacology, experimental pharmacology, pharmacokinetics and clinical pharmacy. The main scientific contributions were related to nonclinical and clinical studies of various drugs important for the management of patients with infectious diseases.

Conclusions: The contributions analyzed seek not only research expertise to healthcare activities, but also to the training of specialists and to facilitate patients' early access to new alternatives or treatments, with the conviction that research in pharmacology is essential to improving the health of the population.

Keywords: Pharmacology; clinical trials; applied research; communicable diseases; Cuba.

Recibido: 25/05/2023

Aceptado: 24/07/2023

Introducción

La farmacología es una ciencia multi y transdisciplinaria. Surgió en el siglo XIX, inicialmente como parte de la fisiología experimental. Años más tarde se reconoció como una ciencia independiente dentro la medicina. En el decursar de los años ha contribuido de manera definitiva a los descubrimientos que permiten deducir las funciones fisiológicas del organismo. Su aplicación práctica requiere además de la comprensión de la fisiopatología de las enfermedades, para verificar las modificaciones de su evolución natural. La farmacología se apoya en diversas metodologías de otras ciencias, como son, por ejemplo, la bioquímica, la fisiología, la inmunología, la biotecnología, la química, la farmacia clínica, la microbiología y muchas otras técnicas imprescindibles para conocer el paso de los fármacos por el organismo (farmacocinética) y sus efectos biológicos (farmacodinámica) en el medio experimental y clínico.⁽¹⁾

En la mayoría de las situaciones, la complejidad de los efectos terapéuticos y no deseables de los medicamentos conlleva la utilización de métodos epidemiológicos para el análisis adecuado de los resultados. Más recientemente, los avances en genómica, epigenética, proteómica y metabolómica tienen aplicabilidad en la farmacología. Además, la farmacología alcanza todos los aspectos relacionados con el medicamento: su evolución histórica, las propiedades físico químicas, la formulación, los efectos bioquímicos y fisiológicos, los mecanismos de acción, su forma de liberación, metabolismo, distribución en el organismo y excreción, las dosis a emplear, las vías de administración, las indicaciones terapéuticas, las reacciones adversas o tóxicas, así como las consecuencias sociales de su utilización.⁽²⁾

Consecuentemente, la práctica actual de la farmacología es mucho más compleja y avanzada respecto a solo unas décadas anteriores y su principal propósito es mejorar la calidad de vida del paciente, como soporte de la medicina personalizada,

actual paradigma a nivel global.⁽³⁾ La fig. 1 resume las etapas fundamentales del proceso de obtención de un medicamento.⁽²⁾

A través de los años, Cuba ha logrado desarrollar exitosamente su capacidad de producción de tecnologías sanitarias de manera centralizada en 24 centros que actualmente pertenecen a BioCubaFarma, grupo empresarial de las industrias biotecnológica y farmacéutica de Cuba, orientados a mantener la cobertura universal en el sistema nacional de salud cubano.⁽⁴⁾

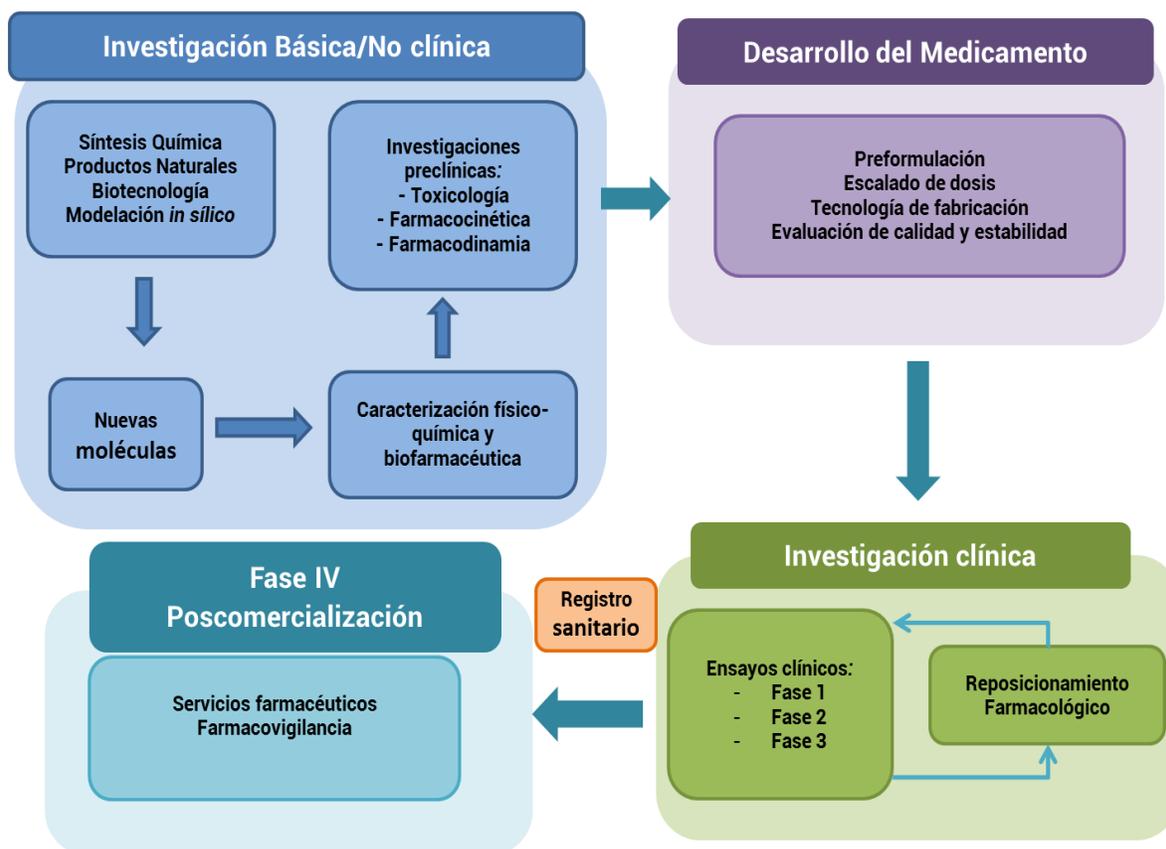


Fig. 1. Esquema integrado de los aspectos farmacológicos en la investigación y desarrollo de un medicamento

Teniendo como base estos alcances de la farmacología, en 1980 el Departamento de Investigaciones Farmacológicas (DIF) del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) de La Habana, Cuba, se insertó en el actuar de la misión, la visión y los

objetivos definidos de esta institución. Desde entonces ha participado en diversos proyectos en las etapas de investigación no clínica, clínica y la poscomercialización de diferentes medicamentos y nutracéuticos producidos en Cuba y sus integrantes han tenido un importante desempeño científico.

El objetivo de este estudio fue describir las contribuciones científicas del DIF sobre la base de las publicaciones realizadas desde 1980 a 2023.

Adquisición de la información

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed, Science Direct, LILACS, EMBASE, SciELO e Infomed en español e inglés mediante los buscadores Google y Google Académico.

Se utilizaron las palabras: farmacología, departamento investigaciones farmacológicas, estudios clínicos, investigaciones, enfermedades infecciosas e Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La búsqueda se centró en artículos de investigación o de revisión que fueron publicados de 1980 a 2023 y relacionados con farmacología, IPK e infecciones. También se revisó el repositorio de ensayos clínicos registrados en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, CENCEC (<https://instituciones.sld.cu/cencec/centro-nacional-coordinador-de-ensayos-clinicos-cencec/>) y se identificaron inicialmente 369 documentos. El proceso de selección de las publicaciones se describe en la fig. 2. La selección final incluyó 52 artículos.^(1,5-55)

Contribuciones científicas del Departamento de Investigaciones Farmacológicas del IPK avaladas por publicaciones

Durante la década de 1980 creció la colaboración médica internacionalista de Cuba con países de África, Asia y Latinoamérica, por lo que se incrementó el riesgo de introducción de enfermedades exóticas o ya eliminadas en el país. A finales de esta

década, la más alta dirección del gobierno cubano orientó la reestructuración y el fortalecimiento del IPK como centro de nivel científico dedicado a la vigilancia epidemiológica, la investigación, la docencia y la atención médica. Entre las especialidades a desarrollar se encontraba la farmacología.

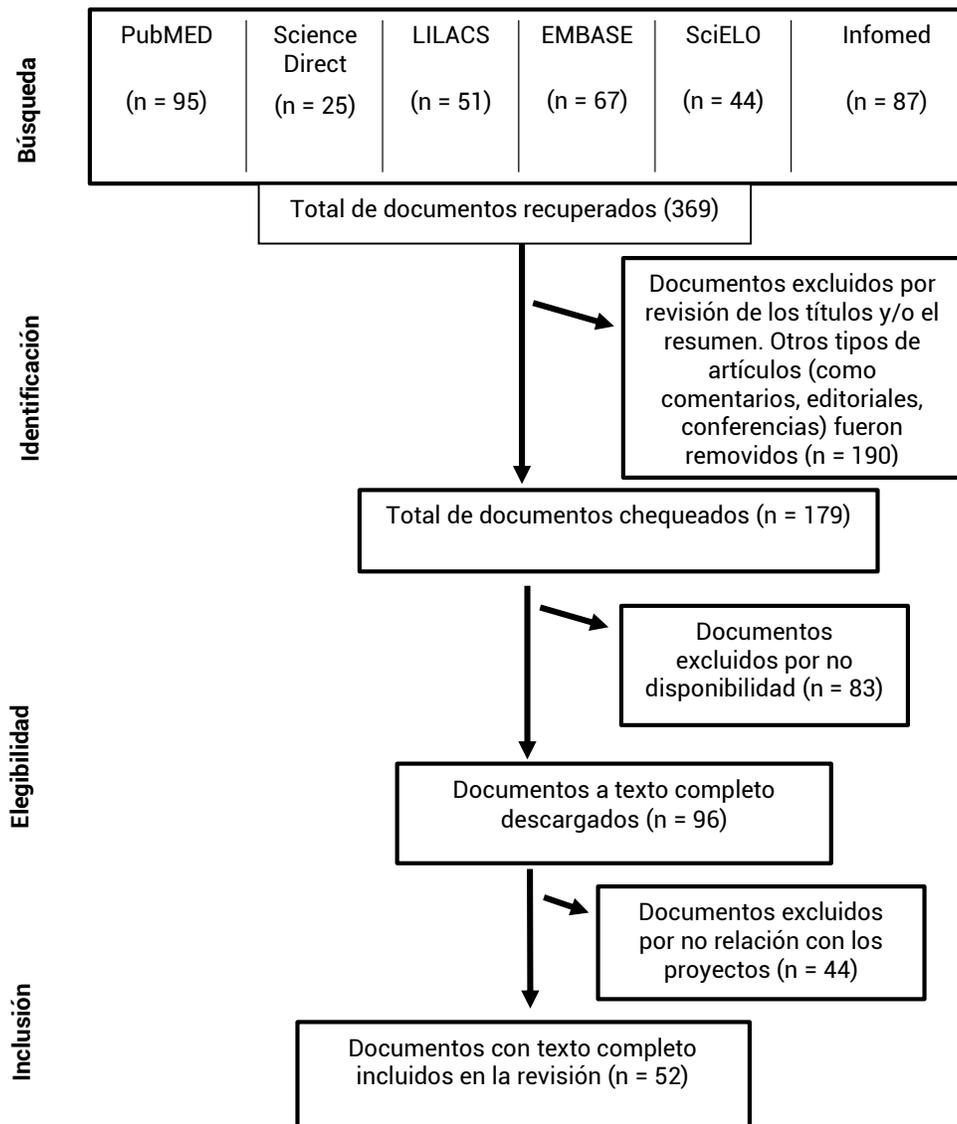


Fig. 2 - Diagrama de selección de las publicaciones

De 1980 a 1985 se estableció el DIF, insertado en el hospital del IPK y se introdujo la tecnología necesaria para cuantificar principios activos de medicamentos de interés y sus metabolitos. Se prepararon especialistas que formaron parte de

grupos multidisciplinarios y orientaron las investigaciones y proyectos con objetivos tanto del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) como los de política del país en cuanto a la temática de la farmacología.

A partir de la metodología optimizada y validada se realizó el estudio farmacocinético del medicamento dabequín en pacientes con malaria. También se realizó la determinación, validación y cuantificación de cloroquina en tabletas por cromatografía gas-líquida (CGL) y el estudio de sus efectos en los pacientes.⁽⁵⁾

En esta etapa también se participó en la determinación analítica por espectroscopia ultravioleta (UV) y CGL de medicamentos de interés y uso en el hospital del IPK, como el verapamilo, la dietilcarbamazina, cipermetrina y el lindano al 1%. En el proyecto *Control integral de la pediculosis*, en el Consejo Popular Carmelo se validó la técnica de cuantificación y se aplicó la determinación analítica del lindano en lotes de producción nacional. Además, se participó en el estudio de la influencia de los cambios en las condiciones cromatográficas para cuantificar el insecticida cipermetrina, aplicando el método analítico optimizado en la investigación.⁽⁵⁾

En el período de 1995-1998 y en colaboración con la Universidad Martha Abreu de Santa Clara se hizo un estudio comparativo por espectroscopía UV de técnicas extractivas simuladas en fluidos biológicos del nuevo antimicrobiano cubano 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano (furvina), denominado comúnmente como G1. Este compuesto resultó una nueva entidad molecular, inexistente en el mercado internacional, con potente acción antibacteriana y antifúngica de amplio espectro, que no reconoce resistencia de bacterias y hongos y con un mecanismo de acción novedoso que difiere de los agentes antimicrobianos usados en la actualidad. Se logró también la optimización de un método analítico por CGL para la determinación del antimicrobiano G1 en fluidos biológicos y en la formulación en crema (0,125 %). Lo anterior permitió evaluar la homogeneidad de contenido de esta formulación.⁽⁶⁾

De 1999-2000 se realizó un estudio farmacoepidemiológico sobre el uso de antirretrovirales importados y aplicados en Cuba.⁽⁷⁾

En 1999 se colaboró en el desarrollo y comercialización de un extracto proveniente de la corteza del mango (*Mangifera indica* L.) con el Centro de Química Farmacéutica. Conjuntamente con este centro se desarrolló un ensayo clínico fase 2 con grupo placebo en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con bajo número de linfocitos T CD4+ que vivían institucionalizados en el sanatorio de Santiago de Las Vegas. Los resultados del estudio demostraron el efecto beneficioso antioxidante de protección de las biomoléculas proteicas y lipídicas, en un período de seis meses.⁽⁸⁾ Los hallazgos contribuyeron al registro sanitario del producto y junto a otros resultados de evaluación del extracto fueron reconocidos por la Academia de Ciencias de Cuba en 2005.

Desde 2001-2004 el DIF tuvo un papel relevante en el desarrollo de protocolos de investigación para el montaje y la validación de las determinaciones analíticas por cromatografía líquida-líquida de alta resolución (HPLC) de zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), nevirapina (NVP) e indinavir (IND). Estos métodos fueron aplicados en los ensayos fase 1 de bioequivalencia de antirretrovirales (ARV) genéricos nacionales en pacientes VIH/sida, esenciales para su certificación sanitaria y luego su comercialización nacional y en el exterior.⁽⁹⁾ Estos resultados alcanzaron premio de la Academia de Ciencias y también logro en el Fórum de Ciencia y Técnica 2005.

A partir de 2004, con la metodología analítica desarrollada, los profesionales del DIF se incorporaron a varios protocolos que formaron parte del Proyecto Nacional del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA) *Terapia antiviral específica y alternativa en pacientes VIH/sida cubanos*. En 2005-2010, el estudio clínico *Terapia antirretroviral con genéricos nacionales a pacientes sida cubanos*, ya evaluaba la aplicación de ARV genéricos cubanos en su generalización, según pautas de tratamiento con la combinación AZT, 3TC, NVP y también en combinaciones con otros ARV. Como colofón de la extensión de la terapia ARV, el DIF participó en el *Proyecto de Sexta Ronda del Fondo Global VIH*, en la tarea *Monitoreo en fluido sanguíneo de los ARV genéricos nacionales en los pacientes*

VIH/sida hasta 2010. En este protocolo se evaluaba la adherencia efectiva en un grupo de pacientes.⁽¹⁰⁾

En 1998 se estableció la colaboración con el Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana (IFAL-UH) en el tema de metabolismo oxidativo y su evaluación en muestras de plasma de diferente origen (animal y humano). El daño oxidativo (DO) se ha convertido en un tema de investigación multidisciplinaria en muchas áreas de la medicina antiinfecciosa, en la que aparecen con frecuencia resultados controvertidos.

Se realizó el montaje y validación de 10 indicadores para cuantificar oxidantes y antioxidantes en muestras de plasma humano. La aplicación de estos indicadores fue utilizada en el estudio *El estrés oxidativo como cofactor de enfermedades relacionadas con retrovirus: VIH y VLTH-I.*^(11,12,13) El DIF colaboró en estudios de estrés oxidativo en pacientes con ataxia tipo 2.^(14,15) Una de las técnicas optimizadas, el ensayo cometa, fue utilizado en el estudio genotóxico en pacientes VIH/sida tratados con ARV.⁽¹⁶⁾ También se realizaron estudios de caracterización del metabolismo oxidativo en pacientes pediátricos con VIH/sida y en pacientes VIH/sida con manifestaciones reumatológicas.^(17,18)

Se realizó también estudio del estrés oxidativo en pacientes con dengue, con diferentes manifestaciones clínicas, a partir de muestras de la epidemia de 2002.⁽¹⁹⁾ En el año 2004 se desarrolló el estudio de poscomercialización de la suspensión de insulina humana isófana cubana (Insulatard-NPH), presentado al Centro de Desarrollo de la Farmacoepidemiología. En este se demostró la alteración de indicadores redox en pacientes diabéticos tipo I y la influencia del cambio de fármaco de insulina de cerdo a humana en el metabolismo oxidativo de los pacientes.⁽²⁰⁾

En el periodo 2005-2007, un investigador del DIF se incorporó al estudio sobre indicadores del estrés oxidativo en el envejecimiento, realizado en Alemania. Los resultados de varios de estos estudios fueron reconocidos como Premio de la Academia de Ciencias en 2010.^(21,22)

Entre las propuestas de uso de antioxidantes en la terapéutica infecciosa, en el periodo 2002-2008 se recomendó el aumento del consumo de antioxidantes dietarios y el Vimang® en pacientes VIH/sida no tratados con ARV. Estos estudios demostraron un efecto beneficioso por la modificación de los indicadores redox con seguridad.^(23,24,25)

En 2014 el DIF desarrolló el proyecto *Intervención antioxidante (Vimang® y Spirulina®) en pacientes VIH/sida con diagnóstico tardío y tratamiento antirretroviral*, asociado al programa de medicina natural y tradicional (MNT) del MINSAP: Ambos productos fueron producidos por el laboratorio cubano LABIOFAM. También se desarrolló otro proyecto, *Indicadores clínicos del balance redox en pacientes VIH/sida con diferentes combinaciones de ARV*. De manera similar a las realizadas previamente, estas investigaciones demostraron efectividad y seguridad, y en este caso, no interferencia farmacológica de Vimang® o Spirulina® con los ARV estudiados.⁽²⁶⁾

En 2015 se trabajó en el proyecto asociado al programa del MINSAP *Contribución al diagnóstico integral en pacientes VIH/sida con comorbilidades: tuberculosis, o hepatitis C o con incidencia de neoplasias (sarcoma de Kaposi y linfomas)*.^(27,28,29)

Los resultados mostraron diferencias entre los grupos coinfectados a través de análisis multivariados discriminantes. Varios de estos trabajos en conjunto conformaron dos premios de la Academia de Ciencias de Cuba en los años 2015 y 2019.

El ensayo clínico *Inmunoterapia activa específica con el preparado vacunal NAcGM3/VSSP/Montanide ISA 51 en el tratamiento de los pacientes VIH/sida* (código: IIC-RD-EC087) fue desarrollado en fases 1 y 2 durante 7 años en colaboración con el Centro de Inmunología Molecular (CIM). En este periodo se realizó además un ensayo compasional con el uso del producto en pacientes con resistencia antirretroviral multifármaco.⁽³⁰⁾

En colaboración con un proyecto nacional del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) se desarrolló la tarea *Evaluación de la seguridad e indicio del efecto terapéutico con el empleo del candidato vacunal Teravac VIH en personas*

con infección crónica por VIH-1. Este fue un ensayo fase 1 controlado, aleatorizado y con doble cegamiento que se llevó a cabo en tres años.⁽³⁰⁾

Desde 2016 hasta 2019 el DIF desarrolló un proyecto asociado al programa del MINSAP *Diseño y evaluación de un sistema de mejoras de la farmacovigilancia para el uso seguro de los medicamentos en el IPK*. Este proyecto situó al DIF en el centro hospitalario como un sitio centinela para la vigilancia de reacciones adversas a los medicamentos,^(31,32) incluido en los puntos focales del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), la autoridad reguladora nacional. Los hallazgos formaron parte de cuatro tesis: una de maestría en farmacoepidemiología, una de especialista en higiene y epidemiología, una de maestría en infectología y una de licenciatura en ciencias farmacéuticas. Los aspectos teóricos se han incorporado al curso de farmacoepidemiología de la maestría en epidemiología del IPK y se ha colaborado con la maestría de farmacoepidemiología de la Escuela Nacional de Salud Pública. En colaboración con el Departamento de Parasitología del IPK, desde el año 2013 se ha realizado el estudio del efecto antileishmanial del aceite esencial de *Chenopodium ambrosioides* y sus compuestos mayoritarios en diferentes modelos biológicos, que fue premio de la Academia de Ciencias en 2020.⁽³³⁾ Además, se realizó un estudio del efecto de la administración del ozono en un modelo murino de malaria.⁽³⁴⁾

Con el apoyo del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), en 2018 se trabajó en el proyecto asociado al programa de MNT *Aplicación de plasma rico en plaquetas (PRP) y ozono para el tratamiento de diversas condiciones clínicas en pacientes VIH/sida*, en este estudio con casos de lipodistrofia.^(35,36)

Otro proyecto de MNT desarrollado en 2018 fue *Introducción de la determinación de indicadores del metabolismo oxidativo para la evaluación del estado redox en enfermedades y el efecto de las terapias y/o intervenciones*. Se realizó la preparación teórica y práctica de profesionales médicos y de laboratorio para la implementación en hospitales de provincias. Estos proyectos fueron desarrollados de manera satisfactoria, resultando en la aplicación del PRP con beneficio en 30

pacientes VIH con lipoatrofia y el uso de los indicadores redox para la evaluación del efecto.⁽³⁵⁾

Desde 2017 se trabaja en el proyecto internacional *Fortalecimiento de las capacidades para el diagnóstico, la vigilancia y las investigaciones en enfermedades infecciosas del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí*, que incluye el fortalecimiento de los Laboratorios Nacionales de Referencia de Virología, Bacteriología-Micología y Farmacología del IPK con la adquisición e implementación de tecnología requerida para realizar diferentes ensayos.

Desde 2019 se trabaja en el proyecto *Evaluación de los efectos de la aplicación de ozono médico como tratamiento complementario a la terapia antirretroviral en la calidad de vida y el balance redox de los pacientes VIH/sida*. Los resultados muestran el beneficio del ozono como complemento terapéutico, con modificación beneficiosa tanto inmunológica, como metabólica, celular y del estado redox.^(37,38)

En el DIF también se han desarrollado estudios de caracterización de las alteraciones del metabolismo redox en pacientes VIH/sida con enfermedad renal crónica y hemodializados.^(39,40,41)

Desde 2020 y en colaboración con el Hospital Salvador Allende (HSA), varios investigadores del DIF trabajan en el proyecto asociado al programa MNT *Evaluación de los efectos de la ozonoterapia rectal en la calidad de vida y en el estrés oxidativo en pacientes con retinosis pigmentaria*.⁽⁴²⁾

En colaboración con el Instituto de Meteorología (INSMET) se trabajó en el proyecto del CITMA de 2019 (Res 28/19 INSTMET) *Calidad del aire, condiciones meteorológicas y enfermedades respiratorias en La Habana*. Los resultados del proyecto muestran alteraciones del estado redox en individuos de varios municipios de La Habana con diferentes niveles de contaminación atmosférica.⁽⁴³⁾

Durante el periodo de la pandemia de COVID-19 el DIF participó junto con especialistas del HSA y el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) en el estudio exploratorio del efecto terapéutico y seguridad de la ozonoterapia rectal en pacientes positivos al SARS-CoV-2, sintomáticos, tanto leves como moderados (RPCEC 00000320) y conjuntamente con el Hospital Ernesto Guevara de la

Universidad de Ciencias Informáticas (UCI) en el estudio exploratorio del efecto terapéutico y seguridad de la ozonoterapia rectal en pacientes convalecientes de COVID-19 (RPCEC 00000342). Ambos estudios evidenciaron los efectos promisorios del ozono como antioxidante y antiviral, complementando la terapéutica en pacientes tanto con infección aguda como convalecientes.^(44,45,46) Otro proyecto en que se trabajó fue *Knowledge transfer of new techniques for defining factors influencing Dengue/Zika infection evolution in Cuba*, un proyecto de colaboración VLIR-UOS (Bélgica).⁽⁴⁷⁾ En esta colaboración se elaboró y validó un cuestionario para obtener datos de personas que estuvieron infectadas con dengue o Zika (2016-2019), sobre los estilos de vida y otros aspectos que pudieran influir en las modificaciones epigenéticas y en la evolución de la enfermedad.

Como estrategia de introducción de nuevas tecnologías se han realizado revisiones relacionadas con la farmacogenética y la medicina personalizada en enfermedades infecciosas. Entre los temas abordados se han explorado las evidencias y el estado del conocimiento en VIH,⁽¹⁾ medicamentos antifúngicos,⁽⁴⁸⁾ y antiparasitarios.⁽⁴⁹⁾

Actualmente los investigadores del DIF participan en seis proyectos con otras áreas del IPK, relacionadas con enfermedades por flavivirus Zika,⁽⁴⁷⁾ COVID-19,^(44,45) VIH⁽⁵⁰⁾ y malaria.⁽³⁴⁾ También se están renovando alianzas con la Universidad de La Habana en temas relacionados con la investigación y la docencia.^(51,52,53,54,55)

Un resumen del trabajo realizado por el DIF y las contribuciones científicas más relevantes de sus investigaciones farmacológicas avaladas por publicaciones, se muestra en la tabla.

Tabla - Trabajo científico del Departamento de Investigaciones Farmacológicas del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí y sus resultados más relevantes avalados por publicaciones

Año o Período	Actividad	Resultado
1995-1998	Estudio comparativo por espectroscopía UV de técnicas extractivas simuladas en fluidos biológicos.	Evaluación del nuevo antimicrobiano cubano 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano (furvina), denominado comúnmente como G-1. ⁽⁶⁾
	Optimización de un método analítico por CGL para determinar G-1 en fluidos biológicos.	Determinación del antimicrobiano G1 en fluidos biológicos y en la formulación crema. ⁽⁶⁾
1998-2023	Colaboración con IFAL-UH en el tema de metabolismo oxidativo. Montaje y validación de 10 indicadores para cuantificar oxidantes y antioxidantes en muestras de plasma humano.	Estudios en pacientes con enfermedades infecciosas ^(8,10,12,13,16,17,19) y no infecciosas. ^(14,15,20)
1999	Ensayo clínico fase 2 con grupo placebo de un extracto antioxidante de origen natural proveniente de la corteza de <i>Mangifera indica</i> L (mango) en pacientes institucionalizados, con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con bajo número de linfocitos T CD4+.	Demostración del efecto beneficioso de protección de las biomoléculas proteicas y lipídicas ante la oxidación incrementada, relacionada con la infección crónica en un período de seis meses ^(8,25) . Los hallazgos contribuyeron al registro sanitario del producto.
2001-2004	Montaje y validación de las determinaciones analíticas por HPLC de AZT, lamivudina (3TC), estavudina (d4T), nevirapina (NVP) e indinavir.	Ensayos fase 1 de bioequivalencia de antirretrovirales (ARV) genéricos nacionales en pacientes VIH/sida, ⁽⁹⁾ esenciales para su certificación sanitaria y luego su comercialización nacional y en el exterior.
2002-2008	Investigación sobre la influencia en los indicadores redox del aumento del consumo de antioxidantes dietarios en 40 pacientes VIH. Estudio cuasiexperimental.	Se demostró la modificación beneficiosa significativa de los indicadores de capacidad antioxidante plasmática sin influencia en los indicadores de daño a las biomoléculas lípidos, proteínas o ADN. ⁽²⁴⁾

2004	Proyecto Nacional del CITMA <i>Terapia antiviral específica y alternativa en pacientes VIH/sida cubanos.</i>	Aplicación de ARV genéricos cubanos en su generalización según pautas de tratamiento con la combinación AZT, 3TC, NVP y también en combinaciones con otros ARV. Se evaluó la adherencia efectiva en un grupo de pacientes. ^(10,11)
2004	Estudio de poscomercialización de la suspensión de insulina humana isófana cubana (Insulatard- NPH)-LIORAD-CFE.	Se demostró la alteración de indicadores redox en pacientes diabéticos tipo 1 y la influencia del cambio de fármaco de insulina de cerdo a humana en el metabolismo oxidativo de los pacientes. ⁽²⁰⁾
2005-2007	Evaluación de indicadores del estrés oxidativo en el envejecimiento.	Se demostró la alteración de indicadores de daño y capacidad antioxidante relacionados con el aumento de la edad en población alemana. ⁽²¹⁾
2006-2014	Estudio sobre indicadores redox en la ataxia tipo 2.	Se demostró la alteración de indicadores de daño y capacidad antioxidante relacionados con los parámetros de la enfermedad. ^(14,15)
2014-2016	Intervención antioxidante (Vimang® y Spirulina®) en pacientes VIH/sida con diagnóstico tardío y tratamiento ARV.	Se demostró la efectividad, seguridad y en este caso no interferencia farmacológica de Vimang® o Spirulina® con los ARV estudiados. ⁽²⁵⁾
2015	Contribución al diagnóstico integral en pacientes VIH/sida con comorbilidades: tuberculosis, o hepatitis C o con incidencia de neoplasias (sarcoma de Kaposi y linfomas).	Se observaron diferencias en los indicadores redox entre los grupos coinfectados con relación a controles no infectados a través de análisis multivariados discriminantes. ^(27,28,29)
2010-2019	Inmunoterapia activa específica con el preparado vacunal NAcGM3/VSSP/Montanide ISA 51 en el tratamiento de los pacientes VIH/sida.	Se realizaron ensayos fase 1 y 2 en colaboración con el Centro de Inmunología Molecular (CIM). Se evaluó seguridad y efectos del producto en pacientes VIH. ⁽³⁰⁾
2014-2017	Evaluación de la seguridad e indicio del efecto terapéutico del candidato vacunal Teravac VIH en personas con infección crónica por VIH-1.	Ensayo fase 1 controlado, aleatorizado y con doble cegamiento que aportó las evidencias para continuar los estudios de este candidato vacunal. ⁽³⁰⁾

2016 - 2021	Diseño y evaluación de un sistema de mejoras de la farmacovigilancia para el uso seguro de los medicamentos en el IPK.	El DIF y el centro hospitalario optimizaron los requisitos como sitio centinela para la vigilancia de reacciones adversas a los medicamentos ^(31,32) incluidos en los puntos focales del CECMED, la autoridad reguladora nacional.
2012-2015	Efecto antileishmanial del aceite esencial de <i>Chenopodium ambrosioides</i> y sus compuestos mayoritarios en diferentes modelos biológicos.	Se demostró la potencialidad farmacológica de los productos evaluados, así como algunos mecanismos moleculares que influyen en la acción de estos. ⁽³³⁾
2017-2019	Estudio del efecto de la administración de ozono gaseoso intraperitoneal en un modelo murino de malaria.	Se demostró efecto potencial antimalárico que provee las evidencias para continuar estudios sobre dosis y mecanismos de acción. ⁽³⁴⁾
2015-2019	Aplicación de plasma rico en plaquetas (PRP) y ozono para el tratamiento de diversas condiciones clínicas en pacientes VIH/sida en casos de lipodistrofia.	Se demostró efecto beneficioso como relleno facial autólogo seguro y se proveyeron las evidencias para continuar estudios sobre dosis y mecanismos de acción. ^(35,36)
2017-2024	Proyecto Internacional <i>Fortalecimiento de las capacidades para el diagnóstico, la vigilancia y las investigaciones en enfermedades infecciosas del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). Fortalecimiento de los Laboratorios Nacionales de Referencia de Virología, Bacteriología-Micología y Farmacología.</i>	Se ha introducido equipamiento diverso que permite desarrollar metodologías de alta precisión y especificidad para la cuantificación de fármacos y metabolitos.
2019-2025	Evaluación de los efectos de la aplicación de ozono médico como tratamiento complementario a la terapia antirretroviral en la calidad de vida y el balance redox de los pacientes VIH/sida.	Los resultados mostraron el beneficio del uso de la ozonoterapia rectal como complemento terapéutico, tanto inmunológico, como metabólico, celular y del estado redox. ^(37,38)

2020-2025	Evaluación de los efectos de la ozonoterapia rectal en la calidad de vida y en el estrés oxidativo en pacientes con retinosis pigmentaria.	Se realizó una actualización del estado del conocimiento en el tema y se trabaja en la evaluación de pacientes tratados con ozonoterapia rectal. ⁽⁴¹⁾
2020-2023	Calidad del aire, condiciones meteorológicas y enfermedades respiratorias en La Habana.	En colaboración con el Instituto de Meteorología (INSMET), los resultados mostraron alteraciones del estado redox en individuos de varios municipios de La Habana con diferentes niveles de contaminación atmosférica. ⁽⁴³⁾
2020-2023	Estudio exploratorio del efecto terapéutico y seguridad de la ozonoterapia rectal en pacientes positivos al SARS-CoV-2, sintomáticos, tanto leves como moderados (RPCEC 00000320).	Conjuntamente con especialistas del HSA y el CNIC se demostró el efecto antiviral y modulador antioxidante, así como la seguridad en los pacientes del estudio. ^(44, 46)
2020-2023	Estudio exploratorio del efecto terapéutico y seguridad de la ozonoterapia rectal en pacientes convalecientes de COVID-19 (RPCEC 00000342).	Conjuntamente con especialistas del Hospital UCI y el CNIC se demostró el efecto modulador antioxidante, así como la seguridad en los pacientes del estudio. ⁽⁴⁵⁾

ADN: ácido desoxirribonucleico. ARV: medicamentos antirretrovirales. CECMED: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. CGL: cromatografía gas/líquido. CNIC: Centro Nacional de Investigaciones Científicas. DIF: Departamento de Investigaciones Farmacológicas del IPK. HPLC: Cromatografía líquida-líquida de alta resolución. IFAL-UH: Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana. IPK: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. RPCEC: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. UCI: Universidad de Ciencias Informáticas. UV: ultravioleta.

Limitaciones

Esta revisión tiene algunas limitaciones. Su alcance se centró en la información bibliográfica que trata sobre la contribución del DIF del IPK, según las referencias consultadas. No se obtuvo el acceso a todos los documentos identificados. La selección de artículos se restringió a los que se pudieron obtener libres de costo según la base de datos utilizada. Finalmente, hubo solamente dos revisores por razones pragmáticas.

Perspectivas futuras

Un nuevo paradigma de la medicina se desarrolla para integrar los conocimientos requeridos en una adecuada estrategia farmacológica personalizada. Para ello es necesario identificar las dianas en la generación y eliminación de oxidantes, así como cuantificar los niveles de exposición a los medicamentos y otros contaminantes endógenos y/o exógenos, identificar los polimorfismos de genes relacionados con los procesos que experimentan los fármacos en el organismo para garantizar el alcance del intervalo terapéutico efectivo, adoptar la farmacometría como ciencia, que permita cuantificar estas concentraciones de medicamentos o la biodisponibilidad, y evaluar la adecuada adherencia o cumplimiento de los tratamientos. Todo lo anterior se requiere para de manera individualizada optimizar los esquemas terapéuticos y la atención a los pacientes, como una estrategia de salud en las enfermedades infecciosas. Es de crucial importancia que los biomarcadores a evaluar se caractericen de manera integral y en los diferentes contextos, para diseñar estrategias adecuadas de modulación o control. Las tecnologías emergentes como la secuenciación genómica, la bioinformática y el uso de la inteligencia artificial en el procesamiento de datos proporcionarán una mejor comprensión de los mecanismos, la interacción y los efectos farmacológicos para un tratamiento efectivo y seguro en cualquier contexto.

Conclusiones

Las contribuciones científicas reflejadas en este estudio han estado orientadas no solo al desarrollo de la experiencia investigativa de los especialistas del DIF y otros vinculados a las temáticas abordadas, sino también a la contribución para la mejora continua de la actividad asistencial y el objetivo primordial de demostrar efectividad terapéutica y evaluar la seguridad o el riesgo de los productos para el paciente. Todo lo anterior tiene un impacto directo en la formación de los especialistas y también facilita a los pacientes un acceso temprano a nuevas

alternativas o tratamientos, con el convencimiento de que la investigación es imprescindible para el mejoramiento de la salud de la población.

Agradecimientos

Los autores deseamos agradecer la contribución de numerosos profesionales e investigadores, así como de pacientes voluntarios que han participado en las diversas temáticas abordadas en las investigaciones realizadas durante el período de desarrollo del DIF.

Referencias bibliográficas

1. García D, Gravier R, Rabeiro C, Gil L, Pérez J. Pharmacogenetic Markers: A Path toward Individualized HIV Therapy. MEDICC Rev. 2019;21(2-3):59-68. DOI: <https://doi.org/10.37757/MR2019.V21.N2-3.11>
2. Samal P. Pharmacology: An Essential Branch of Medicine and Science. J Med Medical Sci. 2024 [acceso 07/07/2025];15(6):1-2. Disponible en: <https://www.interesjournals.org/articles/pharmacology-an-essential-branch-of-medicine-and-science.pdf>
3. Su J, Yang L, Sun Z, Zhan X. Personalized drug therapy: innovative concept guided with proteoformics. Mol Cell Proteomics. 2024;23(3):1-19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2024.100737>
4. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Experiencia cubana en la producción local de medicamentos, transferencia de tecnologías y mejoramiento en el acceso a la salud. García Delgado BM, Uramís Díaz, E, Fajardo Díaz EM, eds. 2da. Edición. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2019 [acceso: 07/07/2025]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53037>
5. Pérez J. Los servicios de atención médica del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Rev Cub Med Trop. 1986;38(2):1-4.

6. Gil del Valle L, Gebru W/Michael D, Martínez-Rodríguez A, Tápanes-Peraza R, Ramos F, Pérez-Avila J. Contribution to the determination of the chemotherapeutic drug G1 in biological fluids. *J Chromatograph B: Biomed Sci & Applications*. 1997;698(1-2):312-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(97\)00260-0](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(97)00260-0)
7. Tarinas Reyes A, Tápanes Peraza RD, Pérez Ávila LJ. Terapia antiviral para VIH-SIDA. *Rev Cubana Farm*. 2000 [acceso 16/02/2023];34(3):207-20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152000000300008&lng=es
8. Gil del Valle L, Martínez G, González I, Tarinas A, Álvarez A, Molina R, *et al*. Effects of Vimang® on oxidative stress and markers of disease progression in HIV/AIDS patients. *Free Rad Res*. 2002;36(1S):107-9.
9. Tarinas Reyes A, Tápanes Peraza RD, Gil del Valle L, González Rubio D, Castro Peraza O, Padrón AS, *et al*. Bioequivalence study: generic and trade formulations of stavudine, lamivudine, zidovudine and indinavir in Cuban HIV-infected subjects. *Rev Cubana Farm*. 2006 [acceso 11/01/2023];40(2):1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152006000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Hernández RG, Blanco IG, Reyes AT, Correa DP, Requejo DG, Alfonso YB, *et al*. Antiretroviral concentration, redox indexes and progression markers in HIV-infected patient's blood samples follow-up during six month. *Oxid Antioxid Med Sci*. 2014 [acceso 10/01/2023];3(2):99-108. Disponible en: <https://www.ejmoams.com/ejmoams-articles/antiretroviral-concentration-redox-indexes-and-progression-markers-in-hivinfected-patients-blood-samples-followup-during.pdf>
11. Hernández RG, Blanco IG, Correa DP, Requejo DH, Alfonso YB, del Valle LG, *et al*. Redox indexes and progression markers in HIV-infected patients treated during six months with three different HAART combinations. *Oxid Antioxid Med Sci*. 2014 [acceso 10/01/23];3(3):201-9. Disponible en: <https://www.ejmoams.com/ejmoams-articles/redox-indexes-and-progression->

[markers-in-hivinfected-patients-treated-with-three-different-haart-combinations.pdf](#)

12. Gil L, Martínez G, González I, Tarinas A, Álvarez A, Giuliani A, *et al.* Contribution to characterization of oxidative stress in HIV/AIDS patients. *Pharmacol Res.* 2003;47(3):217-24. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1043-6618\(02\)00320-1](https://doi.org/10.1016/s1043-6618(02)00320-1)

13. Gil L, Álvarez A, Díaz H, Pérez J. Estrés oxidativo en la infección por el virus linfotrópico de células T humano de tipo I (VLTH-I). *Rev Cubana Invest Biomed.* 2002 [acceso 14/02/2023];21(2):109-14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000200008&lng=es&nrm=iso

14. Guevara-García M, Gil-del Valle L, Martínez-Sánchez G, Velásquez-Pérez L. Altered redox status in Cuban patients with spinocerebellar ataxia type 2. *Biomed & Aging Pathol.* 2012;2(1):24-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomag.2012.01.003>

15. Guevara-García M, Gil-del Valle L, Velásquez-Pérez L, García-Rodríguez JC. Oxidative stress as a cofactor in spinocerebellar ataxia type 2. *Redox Rep.* 2012;17(2):84-9. DOI: <https://doi.org/10.1179/1351000212Y.0000000005>

16. Gil L, González I, González Y, Tarinas A, Pérez L, Álvarez A, *et al.* Estudio genotóxico en pacientes VIH/sida. *Rev Cubana Farm.* 2000;34:509-11.

17. Gil del Valle L, González Núñez I, Díaz Gidy M, Bermúdez Alfonso Y, Hernández Requejo D, Abad Lamoth Y. Evaluación de pacientes pediátricos VIH/sida. *Rev OFIL.* 2012 [acceso 21/01/2023];22(4):172-83. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/wp-content/uploads/2014/01/OFILn224.pdf>

18. Pomier Suárez O, Gil del Valle L, Rodríguez Delgado F, Huetes Meza LR, Alerm González A, Bermúdez Alfonso Y, *et al.* Indicadores del estrés oxidativo en pacientes afectados por VIH/sida con manifestaciones reumatológicas. *Rev Cubana Farm.* 2012 [acceso 18/11/2022];46(3):329-42. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v46n3/far06312.pdf>

19. Gil L, Martínez G, Tápanes R, Castro O, González D, Bernardo L, et al. Oxidative stress in adult dengue patients. *Am J Trop Med & Hyg.* 2004;71(5):652–7. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2004.71.652>
20. Gil-del Valle L, Milian LC, Toledo A, Avila J, Tápanes R, Llera I, et al. Modification in redox status of diabetes mellitus type 1 patients after insulin transition. *Biomed & Prev Nutr.* 2011;1(1):12-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bionut.2010.09.005>
21. Gil L, Siems W, Mazurek B, Gross J, Schroeder P, Voss P, et al. Age-associated analysis of oxidative stress parameters in human plasma and erythrocytes. *Free Rad Res.* 2006;40(5):495-505. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715760600592962>
22. Gil del Valle L. Oxidative stress in aging: Theoretical outcomes and clinical evidences in humans. *Biomed & Aging Pathol.* 2011;1(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomag.2011.03.001>
23. Gil L. Altered Redox Regulation as Cofactor in Comorbidities and Accelerated Aging in HIV Infection Evolution and Antiretroviral Treatment. *Epidemiology.* 2014;4(4):171. DOI: <https://doi.org/10.4172/2161-1165.1000171>
24. Gil L, Lewis L, Martínez G, Tarinas A, González I, Alvarez A, et al. Effect of increased of dietary micronutrient intake on oxidative stress indicators in HIV/AIDS patients. *Int J Vitam Nut Res.* 2005;75(1):19-27. DOI: <https://doi.org/10.1024/0300-9831.75.1.19>
25. Gil del Valle L, Serrano López T, Calderón Fuentes O, Núñez Sánchez F, Tápanes Peraza RD, Pérez Avila J. Efecto del Vimang® en pacientes VIH/sida. *Rev Cubana Med Trop.* 2010 [acceso 17/01/2023];62(3):200-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602010000300006
26. Gil del Valle L, Calás Hechavarria V, Gravier Hernández R, Hernández Requejo D, González-Laime S, Filgueira Gómez I, et al. Protocol of Determining the Effect of Vimang® and Spirel® Supplementation in Aids Patients with Delayed Diagnosis of HIV: An Open Randomized Controlled Trial. *J AIDS & Clin Res.* 2016;7(5):1-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6113.1000569>

27. Gravier-Hernández R, Gil-Del Valle L, Valdes-Alonso L, Hernández-Ayala N, Bermúdez-Alfonso Y, Hernández-Requejo D, *et al.* Oxidative stress in hepatitis C virus–human immunodeficiency virus co-infected patients. *Ann Hepatol.* 2020 [acceso 22/12/22];19(1):92-8. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/31607646>
28. Gil del Valle L, Duque-Vizcaíno M, Calás-Hechavarria V, Gravier-Hernández R, Jiménez-Pérez N, Bermúdez-Alfonso Y, *et al.* Multivariate discriminant analysis of redox and progression indexes in Cuban acquired immunodeficiency syndrome patients with Kaposi's sarcoma. *Oxid Antioxid Med Sci.* 2017 [acceso 20/12/22];6(1):1-8. Disponible en: <https://www.ejmoams.com/ejmoams-articles/multivariate-discriminant-analysis-of-redox-and-progression-indexes-in-cuban-acquired-immunodeficiency-syndrome-patients.pdf>
29. Gil-del Valle L, Bareala Núñez A, Pomier Suarez O, Gravier Hernández R, Bermúdez-Alfonso Y, Hernández-Requejo D, *et al.* Biomarkers of Redox Balance in Tuberculosis- Human Immunodeficiency Virus Co-Infected Cuban Patients. *ARC J AIDS.* 2017 [acceso 20/12/22];2(1):1-11. Disponible en: <https://www.arcjournals.org/pdfs/aj aids/v2-i1/1.pdf>
30. Gil del Valle L, Rabeiro Martínez CL, Gravier Hernández R, Bermúdez Alfonso Y, García Blanco D, *et al.* Candidatos vacunales con fines terapéuticos para VIH: continuidad de los ensayos clínicos desarrollados en el IPK, 2016. *BOLIPK 2017* [acceso 21/12/22];27(9):65-8. Disponible en: <http://files.sld.cu/ipk/files/2017/03/bol09-17.pdf>
31. Tarragó Portelles SS, Gravier Hernández R, Gil del Valle L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. *Horizonte sanitario.* 2019 [acceso 09/03/23];18(1):007-15. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-74592019000100007
32. Barrios Piloto I, García Blanco D, Fuentes de Malas L, Gravier Hernández R, Tarragó Portelles S, Milián Díaz LC, *et al.* Estudio de post-comercialización de la bupivacaína hiperbárica en pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Instituto

- Pedro Kourí. Rev CENIC Cienc Biol. 2022 [acceso 09/03/23];53(2):140-7. <http://scielo.sld.cu/pdf/rccb/v53n2/2221-2450-rccb-53-02-140.pdf>
33. Monzote L, García M, Pastor J, Gil L, Scull R, Maes L, et al. Essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and main components: Activity against Leishmania, their mitochondria and other microorganisms. Exp Parasitol. 2014;136(2014):20-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2013.10.007>
34. Mendiola Martínez J, Gil del Valle L, Ledea Lozano O, Zamora Rodríguez Z, Gravier Hernández R, Linares Domínguez R. Efecto de la administración de ozono gaseoso en ratones BALB/c infectados con *Plasmodium berghei* ANKA. Rev CENIC Cienc Biol. 2020 [acceso 12/03/23];51(3):181-95. <http://scielo.sld.cu/pdf/rccb/v51n3/2221-2450-rccb-51-03-181.pdf>
35. Gil-del Valle L, Acosta Suarez MA, Rabeiro-Martinez CL, Gravier-Hernández R, Hernández-González Abreu MC, Bermúdez-Alfonso Y, et al. Facial biostimulation with PRP activated with ozone resound on cellular redox balance, improves lipoatrophy and quality of life in HIV patients. J Pharm Pharmacogn Res. 2019 [acceso 14/01/23];7(4):273-87. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/53c4/b5979ea80911bb5f666d8ae354fd77838237.pdf>
36. Rabeiro Martínez CL, Gil del Valle L, Hernández González-Abreu MC, Acosta Suárez MA, Rosa Font M, Martínez Rodríguez A, et al. Plasma Rico en Plaquetas ozonizado para el tratamiento de la lipoatrofia facial en pacientes con VIH: reporte de un evento adverso. Rev CENIC Cienc Biol. 2020 [acceso 12/02/23];51(1):010-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rccb/v51n1/2221-2450-rccb-51-01-10.pdf>
37. Rabeiro Martínez CL, Acosta Suárez MA, Hernández González-Abreu MC, Gil del Valle L. Medical Ozone advantage effects as complementary treatment to the antiretroviral therapy in HIV patients. J Clin Res Rep. 2023;14(2). DOI: <https://doi.org/10.31579/2690-1919/342>
38. Acosta-Suárez MA, Rabeiro-Martinez CL, León-Canga R, Rosa-Font M, Planas-Valdés C, Bermúdez-Alfonso Y, et al. Medical ozone therapy in HIV patients:

- Evaluation of two treatment cycles. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2025;13(4):1299–312. DOI: https://doi.org/10.56499/jppres24.2232_13.4.1299
39. Castaño Araujo O, Gil del Valle L, Agete Estrada D, Caballero Góngora M, Abad Lamoth Y, Calderón Fuentes O, *et al.* Estado redox en pacientes infectados por VIH/sida con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis. *Rev Cubana Farm.* 2012 [acceso 1/02/23];46(4):410-24. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v46n4/far05412.pdf>
40. Reyes Pérez A, Valerio Mendiando AJ, Castro Peraza M, Gil del Valle L, Gravier Hernández R, León Canga R. Estudio de la función renal en pacientes VIH/SIDA atendidos en el Instituto Pedro Kourí de abril a septiembre 2019. *Rev CENIC Cienc Biol.* 2021 [acceso 11/02/23];52(2):296-308. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rccb/v52n3/2221-2450-rccb-52-03-296.pdf>
41. Gravier R, Pérez E, Castaño O, Reyes A, Agete D, Bermúdez Y, *et al.* Oxidative stress in hemodialysis patients infected with HIV. *Clin Res Clin Trials.* 2022;6(2):1-9. DOI: <https://doi.org/10.31579/2693-4779/101>
42. Gil del Valle L, Copello Noblet M, Martínez Sánchez G. Crosstalk between oxidative stress and ocular diseases. *J Clin Res Ophthalmol.* 2020;7(1):37-47. DOI: <https://dx.doi.org/10.17352/2455-1414.000071>
43. Almeida Pons A, Betancourt Peraza L, Gravier Hernández R, Rodríguez Velázquez D, Gascón Fernández AM, Rosell Guerra T, *et al.* Evaluación de la contaminación del aire y su relación con el estrés oxidativo en municipios de La Habana, 2021-2022. *Rev Nov Pob.* 2023 [acceso 14/11/2023];19(38):247-74. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rnp/v19n38/1817-4078-rnp-19-38-247.pdf>
44. Gil-del Valle L, Gravier-Hernández R, Baldoquin-Rodríguez W, Sierra-Vázquez B, Pérez-Díaz AB, Sariol-Resik P, *et al.* Adverse Drug Reactions during COVID-19 Treatment: A Comprehensive Analysis Focused on Hospitalized Patients, with the Use of a Survey in Cuba in 2020. *Adv Pharmacol Pharmaceutical Sci.* 2023;2023(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/1995642>

45. Gil L, Gravier R, Delgado M, Sánchez J, López O, Acosta M, *et al.* Oxidative stress in diverse clinical conditions of SARS-CoV -2 Cuban hospitalized patients. *J Pharm & Pharmacogn Res.* 2023 [acceso 15/02/23];11(1):63-75. Disponible en: https://www.academia.edu/download/101147512/jppres22.1535_11.1.63_1_.pdf
46. Zamora Rodríguez Z, Menéndez Cepero S, Fernández García LA, Suarez Iznaga R, Martínez Casanueva R, Castro de la Fe L, *et al.* Therapeutic Effect and Safety of Rectal Ozone Therapy in Mild and Moderate Symptomatic SARS CoV-2 Positive Patients. *J Neurol Neurocrit Care.* 2023 [acceso 19/02/23];5(1):1-8. Disponible en: <https://researchopenworld.com/wp-content/uploads/2023/02/JNNC-5-514.pdf>
47. Veitía A, Duque M, Gravier R, González D, Castro O. Características clínicas de pacientes cubanos con infección por virus Zika. *Rev Cubana Med Trop.* 2022 [acceso 19/07/24];74(3):e889. Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/889>
48. Ortega González D, Illnait Zaragoza MT, Gil del Valle L. La monitorización de antifúngicos en fluidos biológicos y su aplicabilidad en la terapéutica actual. *Rev CENIC Cienc Biol.* 2024 [acceso 17/02/23];55(1),232-44. Disponible en: <https://revista.cnic.cu/index.php/RevBiol/article/view/4167/3530>
49. Gil-del-Valle L, de los Ríos-Torres SM, Jerez-Puebla L, Ginorio-Gavito DE. Infecciones parasitarias, revisión del tratamiento y la farmacogenética. *Rev Cubana Med Trop.* 2024 [acceso 14/02/23];76(sup):e1085. Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/1085>
50. Gravier R, Gil L, Rabeiro CL, Bermúdez Y, Hernández MC. Antioxidantes con productos bioactivos naturales de origen vegetal o sintéticos como complemento de la terapia en la infección VIH/sida. *Rev Cubana Med Nat Trad.* 2019 [acceso 10/01/23];2(1). Disponible en: <http://www.revmnt.sld.cu/index.php/rmnt/article/view/79/72>
51. González I, Rosell T, Gravier R, Hernández D, León O, Pérez J, *et al.* Hematologic, Biochemical, Virologic and Immunological Status of Cuban HIV Patients Treated with Four Generic Antiretroviral Combinations during Two Years. *SF J AIDS & HIV Res.* 2018;2(1):1-10.

52. Gil del Valle L, Gravier Hernández R, Acosta Suárez MA, Pérez Avila LJ, Garrido G. El distrés oxidativo y sus implicaciones moleculares en algunas enfermedades infecciosas: una revisión. Rev Cubana Med Trop. 2022 [acceso 14/02/2023];74(3):e899. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602022000300014
53. del Valle-García GM, Gil-del Valle L, Hernández-Colina M. La sostenibilidad de las competencias pedagógicas de los docentes en el Instituto de Farmacia y Alimentos-Universidad de La Habana: una valoración actual. Rev Orbita Cient. 2020 [acceso 10/01/23];26(111). Disponible en: <http://revistas.ucpejv.edu.cu/index.php/rOrb/article/view/1183/1566>
54. del Valle GM, Gil del Valle L. La formación de los profesionales mediante la participación activa y comprometida en su aprendizaje. Reflexiones. Horiz Pedagógico. 2019 [acceso 15/02/23];8(3):12-24. Disponible en: <https://www.horizontepedagogico.cu/index.php/hop/article/view/114/113>
55. del Valle García GM, Yoldi-Borzetskain T, Gil del Valle L. ¿Es importante conocer los estilos de aprendizaje de los estudiantes? Horiz Pedagógico. 2020 [acceso 10/01/23];9(2):11-21. Disponible en: <https://www.horizontepedagogico.cu/index.php/hop/article/view/147/166>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores:

Conceptualización: Lizette Gil del Valle, Rolando Tápanes Peraza, L. Jorge Pérez Ávila.

Curación de datos: Rosario Gravier Hernández, Rolando Tápanes Peraza, Yusimit Bermúdez Alfonso.

Análisis formal: Rosario Gravier Hernández.

Investigación: Lizette Gil del Valle, Rosario Gravier Hernández, Alina Martínez Rodríguez, Rolando Tápanes Peraza.

Metodología: Lizette Gil del Valle, Alina Martínez Rodríguez.

Administración del proyecto: Lizette Gil del Valle.

Recursos: L. Jorge Pérez Ávila.

Supervisión: L. Jorge Pérez Ávila.

Validación: Yusimit Bermúdez Alfonso.

Redacción – borrador original: Lizette Gil del Valle, Alina Martínez Rodríguez, Rolando Tápanes Peraza, Yusimit Bermúdez Alfonso.

Redacción – revisión y edición: Rosario Gravier Hernández, Yusimit Bermúdez Alfonso, L. Jorge Pérez Ávila.