



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

**Parámetros de calidad y acción fitoterapéutica en  
filtrantes de hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote)  
aplicados en Medicina Complementaria**

**TESIS**

Para optar el Grado Académico de Magíster en Productos

Naturales y Biocomercio

**AUTOR**

Sonia Paulina MOLINA ROMANÍ

**ASESOR**

Dr. Pablo Enrique BONILLA RIVERA

Lima, Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Molina S. Parámetros de calidad y acción fitoterapéutica en filtrantes de hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote) aplicados en Medicina Complementaria [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica/Unidad de Posgrado; 2024.

---

## Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	Sonia Paulina Molina Romaní
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08532383
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0009-0008-0353-0396">https://orcid.org/0009-0008-0353-0396</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	Pablo Enrique Bonilla Rivera
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07212707
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-7286-6810">https://orcid.org/0000-0002-7286-6810</a>
<b>Datos del jurad</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	Félix Hugo Milla Flores
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08070390
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	Carmen Gladys Peña Suasnabar
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	20904674
<b>Miembro del jurado 2</b>	
Nombres y apellidos	Walter Rivas Altez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09238422

<b>Datos de investigación</b>	
Línea de investigación	Planta medicinal con potencial farmacéutico y producto natural terapéutico.
Grupo de investigación	Grupo de investigación de recursos naturales y biocomercio.
Agencia de financiamiento	No aplica.
Ubicación geográfica de la investigación	Universidad Nacional Mayor de San Marcos Latitud: -12.05819215 Longitud: -77.0189181894387
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Enero 2023 – enero 2024
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05</a>



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR**  
**AL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN PRODUCTOS NATURALES Y BIOCERCOMERCIO**

Siendo las **02:30 hrs. del 30 de enero del 2024** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por el Dr. Félix Hugo Milla Flores e integrado por los siguientes miembros: Dr. Pablo Enrique Bonilla Rivera (asesor), Dra. Carmen Gladys Peña Suasnabar y el Mg. Walter Rivas Altez; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"PARÁMETROS DE CALIDAD Y ACCIÓN FITOTERAPÉUTICA EN FILTRANTES DE HOJAS DE *BIXA ORELLANA*. (ACHIOTE) APLICADOS EN MEDICINA COMPLEMENTARIA"**, presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica **Sonia Paulina Molina Romaní**.

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Grado Académico de **Magíster en Productos Naturales y Biocercomercio**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por la graduando.

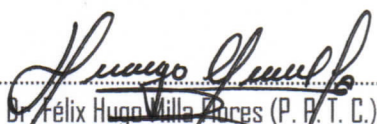
A continuación el Jurado de la tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

**Bueno (16) Dieciséis**


Luego el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue a la Bachiller en Farmacia y Bioquímica **Sonia Paulina Molina Romaní**, el Grado Académico de **Magíster en Productos Naturales y Biocercomercio**.


Siendo las **15:35** hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las **15:40** hrs. del 30 de enero de 2024

  
.....  
Dr. Félix Hugo Milla Flores (P. P. T. C.)  
Presidente

  
.....  
Dr. Pablo Enrique Bonilla Rivera (P.P. T.C.)  
Miembro - Asesor

  
.....  
Dra. Carmen Gladys Peña Suasnabar (P. Asoc. T.C.)  
Miembro

  
.....  
Mg. Walter Rivas Altez (P. Aux., T.C.)  
Miembro

**Observaciones:**

.....  
.....



### CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo PABLO ENRIQUE BONILLA RIVERA.... en mi condición de asesor acreditado con la

Resolución Decanal N° D N° 0028 -FFB-UPG -2023 de fecha 14 de abril 2023 de la

tesis/monografía/informe de investigación/trabajo académico, cuyo título es .....

Parámetros de calidad y acción fitoterapéutica en filtrantes de hojas de Bixa Orellana L. (Achiote) aplicados en Medicina Complementaria

presentado por el bachiller/magíster/egresado/licenciado/estudiante Sonia Paulina Molina Romani

para optar el grado/título/especialidad de Magíster en Productos Naturales y Biocomercio...

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de

Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la

revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento

evaluado cuenta con el porcentaje de 9..% de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar

con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio**

**institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas

vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad

correspondiente.

Firma del Asesor

DNI: 07212707

Nombres y apellidos del asesor:

PABLO ENRIQUE BONILLA RIVERA



Huella  
digital

<b>ÍNDICE</b>	<b>PÁG.</b>
<b>CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1. Situación problemática	1
1.2. Formulación del problema	1
1.3. Objetivos de la investigación	1
1.3.1. Objetivo general	1
1.3.2. Objetivos específicos	1
1.4. Justificación de la investigación	2
 <b>CAPÍTULO II. MARCO TEORICO</b>	 <b>3</b>
2.1. Histórico y uso etnobotánico	3
2.2. Descripción morfológica	4
2.3. Clasificación taxonómica	6
2.4. Constituyentes químicos	7
2.5. Propiedades biológicas	8
2.6. Importancia comercial de <i>Bixa orellana</i> L.	8
 <b>CAPÍTULO III. METODOLOGIA</b>	 <b>11</b>
3.1. Metodología de revisión bibliográfica	11
 <b>CAPÍTULO IV. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	 <b>12</b>
4.1. Conocimiento tradicional de <i>Bixa orellana</i>	12
4.2. Farmacología de las hojas de <i>Bixa orellana</i>	13
4.3. Estudios de parámetros de calidad importantes en la elaboración de filtrantes de <i>Bixa orellana</i>	18
 <b>CAPÍTULO V. RESULTADOS</b>	 <b>20</b>
 <b>CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN</b>	 <b>23</b>



<b>CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	29
7.1. Conclusiones	29
7.2. Recomendaciones	29
<b>CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	30
<b>CAPITULO IX. ANEXOS</b>	35

## RESUMEN

*Bixa orellana* L, conocida como Annato o Achiote, es una especie popularmente utilizada en varios países de América como colorante y medicina. Sus hojas poseen varias actividades biológicas y se comercializan comúnmente como filtros. Sin embargo, a pesar de algunos estudios etnomedicinales y farmacológicos publicados con hojas de *B. orellana*, faltan artículos de revisión que compilen esta información. Además, los pocos estudios sobre los parámetros de calidad de estos filtros deben abordarse de manera conjunta para que la utilidad de la información existente pueda abordarse mejor en la discusión de la regulación comercial. De esta manera, esta revisión pretende recopilar sistemáticamente información útil sobre el uso medicinal y farmacología de las hojas de *B. orellana*, además a canalizar los estudios sobre los parámetros de calidad de los filtros, que a su vez pueden definir la calidad, eficacia y seguridad de los productos comercializados. Como resultado de la revisión, las búsquedas mostraron que las hojas de *B. orellana* se utilizan tradicionalmente para diversos fines, incluido el tratamiento de dolor de cabeza, bronquitis e inflamación, además de usarse como diurético, analgésico, antifúngico, entre otros. Estos hallazgos fueron corroborados por estudios farmacológicos, que también apuntan a otras actividades biológicas como antioxidante, antimicrobiano, antiinflamatorio, neurodepresivo y modulador gastrointestinal mediante la administración de extractos de hojas. Finalmente, la estabilidad y los estudios de rendimiento de extracción también fueron importantes para proporcionar datos para implementar el control de calidad de productos de hojas de *B. orellana*.

### **Palabras-clave:**

*B. orellana*, farmacología, filtrantes, control de calidad.

## ABSTRACT

*Bixa orellana* L, known as Annato or Achiote, is a species popularly used in several American countries as coloring and medicine. Its leaves have various biological activities and are commonly marketed as filters. However, despite some published ethnomedicinal and pharmacological studies with *B. orellana* leaves, there is a lack of review articles compiling this information. Furthermore, the few studies on the quality parameters of these filters need to be addressed jointly so that the usefulness of the existing information can be better addressed in the discussion of trade regulation. In this way, this review aims to systematically collect useful information on the medicinal use and pharmacology of *B. orellana* leaves, in addition to channeling studies on the quality parameters of the filters, which in turn can define the quality, efficacy and safety of commercialized products. As a result of the review, the searches showed that the leaves of *B. orellana* are traditionally used for various purposes, including the treatment of headache, bronchitis and inflammation, as well as being used as a diuretic, analgesic, anti-venom, among others. These findings were corroborated by pharmacological studies, which also point to other biological activities such as antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, neurodepressant, and gastrointestinal modulator through the administration of leaf extracts. Finally, stability and extraction yield studies were also important to provide data to implement quality control of *B. orellana* leaf products.

**Keywords:** *B. orellana*, pharmacology, filters, quality control

## ÍNDICE DE TABLA Y FIGURAS

<b>Figura 1. Foto del fruto y semillas de <i>Bixa orellana</i>.....</b>	<b>5</b>
<b>Figura 2. Foto de las hojas y flor de <i>B. orellana</i> .....</b>	<b>5</b>
<b>Figura 3. Constancia de <i>B. orellana</i> L.....</b>	<b>6</b>
<b>Figura 4. Estructura química de la bixina.....</b>	<b>7</b>
<b>Figura 5. Estructura química de luteolina y apigenina .....</b>	<b>8</b>
<b>Figura 6. Mapa mundial de los principales países productores de Achiote .....</b>	<b>9</b>
<b>Figura 7. Ejemplo de producto para infusión a partir de hojas de <i>Bixa orellana</i> L. (Achiote) comercializado en Perú .....</b>	<b>10</b>
<b>Figura 8. Cantidad de artículos de etnomedicina de acuerdo con los años.....</b>	<b>21</b>
<b>Figura 9. Cantidad de artículos de farmacología de acuerdo con los años .....</b>	<b>21</b>
<b>Figura 10. Cantidad de artículos sobre parámetros de calidad de acuerdo con los años .....</b>	<b>22</b>
<b>Tabla 1. Actividades farmacológicas de hojas de <i>Bixa orellana</i> L.....</b>	<b>35</b>

## **CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1. Situación problemática**

La necesidad de agregar valor a los productos de origen nacional y atender los diversos problemas sanitarios implica una cadena que parte desde la capacitación de los productores, pasando por el mejoramiento de la calidad en la obtención de la materia prima y proceso productivo, seguido por la implementación del control de calidad del producto final y, por último, el acceso a la información para los interesados. En este contexto, el presente trabajo de revisión tiene como objetivo recopilar información con base científica que abarque el uso popular, la farmacología y los estudios de parámetros de calidad para la elaboración de filtrantes de hojas de *Bixa orellana* L. y, de esta forma, la estandarización de estos productos puede permitir el uso racional y seguro de los mismos como fitoterapéuticos útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades.

### **1.2. Formulación del Problema**

¿Por qué se consideran los parámetros de calidad y estudios de la acción fitoterapéutica en filtrantes de hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote) aplicados en Medicina Complementaria?

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. Objetivo General**

Evaluar los parámetros de calidad y evidenciar la acción fitoterapéutica en filtrantes de hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote) usados en Medicina Complementaria a través de revisión de estudios científicos.

### **1.3.2. Objetivos Específicos**

(1) Determinar los parámetros de calidad en filtrantes de hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote) utilizados en Medicina Complementaria, a través de revisión de estudios científicos.

(2) Evidenciar la acción fitoterapéutica en filtrantes de hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote), a través de revisión de estudios científicos.

(3) Verificar la utilización de las hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote) en la medicina popular, a través de revisión de estudios científicos.

### **1.4. Justificación de la Investigación**

En el marco de la revalidación de la Medicina Tradicional, es necesario que medicinas alternativas que tengan propiedades farmacológicas se ofrezcan a la población. Los medicamentos alternativos, que posean propiedades farmacológicas, como la especie vegetal achiote *Bixa orellana* L. es usada por los especialistas del Servicio de Urología del Hospital II Ramón Castilla-EssSalud, como medicina alternativa en casos de inflamación prostática, y su administración de infusión de las hojas durante el día o como agua de tiempo, también lo utilizan para otros fines como colorantes, antiséptico. La importancia de la presente revisión radica en que la especie vegetal achiote *Bixa orellana* L. se le atribuye tradicionalmente muchas propiedades medicinales que han sido estudiados y desarrollados, sin embargo, los diversos estudios recientes carecen de compilación para mejor direccionamiento de nuevos estudios e implementación de actividades que definan parámetros de calidad, visando la aplicación comercial. Esta investigación busca contribuir al uso de la medicina natural tradicional como una alternativa de tratamiento de primera elección, mientras puedan ser desarrolladas actividades y normalizaciones para que los productos puedan ser consumidos de forma segura y racional.

## CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Historia y uso Etnobotánico

El árbol de achiote pertenece a la familia *Bixaceae* y género *Bixa*. A pesar de la existencia de varias especies, las más común en nuestro país es *Bixa orellana* L., llamado así en honor a Francisco Orellana, quien fue el primer europeo en navegar por el Amazonas. Además de Perú, esta especie es encontrada por diversos países de la América Central y del Sur, incluyendo Ecuador, Colombia, Venezuela, Brasil, Cuba, México y otros, y también en los continentes asiático y africano (1,2,3).

El achiote es una planta nativa de América del Sur, más específicamente de la región amazónica, y del Caribe. El uso etnobotánico de sus colorantes por los nativos americanos fue descrito por la primera vez por Cristóbal Colón (1492), después de llegar a la isla de San Salvador (4). El nombre popular "urucum" viene de la palabra tupí "ru-ku," que significa "rojo". En Brasil, esta planta también es conocida comúnmente como urucú, también hay otros nombres populares en otros países: achiote en Perú y Cuba; axiote en México; achiote, achiote bija en Sto. Domingo; bija en Guyana; analto en Honduras; guajachote en El Salvador; onotto y onotillo en Venezuela; achiote y urucú en Bolivia; urucú en Argentina; roucou en Trinidad; roucou y koessewee en Surinam; y achiote en Estados Unidos. Tenemos una amplia difusión de su uso en diferentes regiones, que se relacionan con la amplia demanda de colorantes naturales para la industria farmacéutica, textil, cosmética y especialmente en la industria alimentaria, aunque sea utilizado desde siglos por pueblos nativos para colorear la piel y objetos, y también por su función foto protectora (1). El colorante del achiote es obtenido a partir de sus semillas y su uso se ha visto en aumento ante la prohibición del uso de colorantes sintéticos, ya sean de alimentos y/o cosméticos, y uno de los pocos colorantes aceptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) por ser atóxico y no causar cambio en el sabor y valor de la comida (5). Se estima que el 70% de todos los colorantes naturales que se consumen en el mundo se derivan del colorante de *B. Orellana* (1).

El uso etnomedicinal de la especie también es encontrado en comunidades de diversos países, como por ejemplo, por su actividad antidiarreica, antitérmica, antidiabética, hipotensora, expectorante, afrodisíaca, entre otras (1). En Trinidad y Tobago, también es registrado el uso veterinario popular en perros (6). Diferentes partes de la planta pueden ser

utilizadas para esta finalidad, lo que incluye las hojas, siendo común que se haga el uso de los filtrantes para tratamiento de problemas de salud, más específicamente para problemas de piel, actividad antitérmica, acción diurética, además también es utilizada para tratamiento de dolores, desórdenes gastrointestinales y respiratorias, hepáticas, enfermedades de transmisión sexual y mordeduras de serpientes (1). Otras preparaciones como infusiones y decocciones también pueden ser utilizadas medicinalmente, como por ejemplo para inflamaciones oculares y terapia antiemética durante el embarazo (7).

## **2.2. Descripción Morfológica**

Las plántulas de achiote se desarrollan rápidamente, a los 4 meses ya miden entre 15 y 20 cm de altura, pero los árboles se desarrollan lentamente. Los árboles llegan a vivir hasta 50 años en la naturaleza y 30 años en plantaciones, pueden alcanzar alturas desde 3.0 m hasta 6.5 m en su habitat natural, son de aspecto robusto, tienen flores muy vistosas de colores rosados o blancos según su variedad. Generalmente son ramificados desde su base. Su tallo puede medir de 10 a 30 cm de diámetro. Posee una copa densa dando una forma de globosa. Su follaje es extendido de aproximadamente 10 m de diámetro en arboles de habitat natural desarrollando ramas leñosas, su fruto son capsulas de color amarillo verdoso o pardo rojizo con 30 a 45 semillas, cubiertas por una capa delgado de arilo, que por su contenido de Bixina da una coloración rojo o anaranjado. (8.9)

La inflorescencia son flores muy vistosas y grandes, son sexualmente hermafroditas, compuestas, actinomorfas, dispuestas en corimbos terminales, sus estambres son indefinidos y libres en la base, sus filamentos son filiformes de colores amarillo, blanco y violeta. El ovario esta elevado por un ginoforo y adopta la apariencia de ser supero, con rudimentos seminales que varían entre 10 a 60 por capsula. La temporada de floración y madures del achiote varía según el lugar y la temperatura del lugar, siendo más temprana en las regiones húmedas y cálidas. En Centroamérica las plantas de achiote empiezan su floración entre julio y setiembre hasta aproximadamente agosto, dura entre 3 y 4 meses y no son sincronizados. (10).

Sus frutos son capsulas, en forma redondeadas, acorazonadas, lancetadas y oblongas. Está cubierto de muchos apéndices osetas, que pueden ser largos, medianos y cortos, aunque existen cultivares que no los tienen. Las hojas son simples de 6 a 19 cm de largo y de 6 a 11cm de ancho, algunos con peciolo corto, con forma acorazonado, con borde cordado y



ápice acuminado, son de color verde oscuro brillante y de tamaños variados, y maduros el envés son de color plateado, poniéndose ásperas y coriáceas. Una vez pasada la temporada de cosecha, el árbol bota todas las hojas maduras para que vuelvan a brotar las nuevas hojas, por lo que siempre mantienen su follaje. La droga vegetal son las hojas y semillas de la *B. orellana* L. (11).



**Figura 1. Foto del fruto y semillas de *Bixa orellana*.**

**Autor: Gabriel Vargas.**



**Figura 2. Foto de las hojas y flor de *B. orellana*. Autor:**

<https://www.plantasyhongos.es>

### 2.3. Clasificación Taxonómica

Autor: Revilla, 2000 (8)

Reino : Plantae (vegetal)  
 Subreino : Tacheobionta  
 División : Embriofita  
 Subdivisión : Diploidía  
 Sección : Espermatofita (fanerógamas)  
 Subsección : Angiosperma  
 Clase : Magnoliopsida (Dicotiledónea)  
 Subclase : Arquiclamídea  
 Orden : Violales (Parietales)  
 Familia : Bixaceae  
 Género : Bixa  
 Especie : *Bixa orellana* L. / Sin. Bixa



Figura 3. Constancia de *B. orellana* L. Autor: Matheus Giménez Guasti

## 2.4. Constituyentes Químicos

Los componentes químicos de *Bixa orellana* L pueden variar de acuerdo con la parte del vegetal, zona de ubicación de la especie o aún de acuerdo con los factores climáticos y ambientales, de modo general. Las rutas biosintéticas de metabolitos primarios y secundarios de los vegetales pueden ser alterados por necesidades de adaptación y de desarrollo fisiológicos (12). Teniendo en cuenta todos los órganos vegetales de *B. orellana*, los principales compuestos encontrados son los pigmentos de la clase de los carotenoides, lo que incluye la bixina, además de algunos terpenoides, tocotrienoles, y flavonoides (luteolina y apigenina, principalmente) (13, 11). A nivel de hojas y semillas de *B. orellana*, en la marcha fitoquímica se ha identificado la escasa presencia de alcaloides en hojas, cantidad moderada de flavonoides, abundantes leucoantocianidinas y una cantidad moderada de taninos, no siendo encontrados cardiotónicos, saponinas y quinonas (14). En semillas son encontradas la bixina (colorante rojo), norbixina, criphthoxantina, euxina, metilbixina, luteína y zeaxantina, además de aminas, leucoantocianinas, triterpenos, taninos y otros polifenólicos, como los flavonoides apigenina-7-bisulfato, cosmosiina, hipoalectina-8-bisulfato, luteolin-7-bisulfato, luteolin-7-O-b-D-glucósido y isoscutelareína, y el benzenoide ácido gálico. Aún son importantes en las semillas los diterpenos, principalmente los que se encuentran a seguir: farnegeraniloctadecanoato, farnesilacetona, geranilgeraniol y geranilgeranil formiato (11), mientras específicamente a nivel de hoja, se han reportado los flavonoides (apigenina, hipoalectina y cosmosiina), diterpenos (farnesilacetona, geranil geraniol y geranil formiato) y un derivado sesquiterpénico, alcaloides, esteroides, fenoles, taninos pirogálicos, antraquinonas, cumarinas fijas, ácido gálico y aceite esencial compuesto de mono y sesquiterpenos, dentro los cuales, son destacados el bixaganeno y el ishwarano. A nivel de nutrientes, las hojas poseen relevante cantidad de vitaminas A, B y C, proteínas, grasas y azúcares además posee calcio, fósforo, hierro.

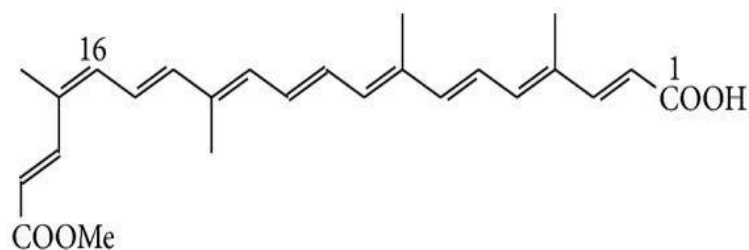
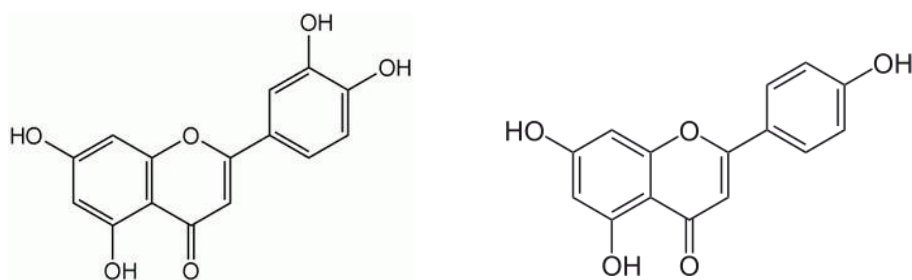


Figura 4. Estructura Química de la Bixina.



**Figura 5. Estructura Química de Luteolina y Apigenina.**

## 2.5. Propiedades Biológicas

En cuanto a las propiedades biológicas de *Bixa orellana*, estudios fueron hechos con diversas partes de la especie, colectadas en diferentes lugares del mundo, de modo a demostrar una amplia variedad de actividades, entre las cuales podemos citar antibacterial, antimicrobiana, antiviral, insecticida, antiinflamatoria, hipoglicemiante, antioxidante, citotóxica y otras (Villar et al., 2014). En especial sobre las hojas, fueron descritas las actividades antibacterianas, antileishmanial, antioxidante, antidiarreica, neurodepresora, antiofídica, entre otras (**15, 1**). Además, los ensayos de mutagenicidad y carcinogenicidad concluyeron que los extractos de *B. orellana* no causan mutaciones o surgimiento de cánceres, aún en alta concentración (**16, 17**).

Los estudios de pruebas de toxicidad también demostraron la seguridad del uso de los extractos, de modo que estos estaban relacionados con ausencia o baja concentración de indicadores toxicológicos, aún que en este último caso, sólo fue posible observar alteración de enzimas hepáticas cuando fueron utilizadas sobredosis (**18**).

## 2.6. Importancia Comercial de *Bixa orellana* L.

Durante los últimos años las exportaciones de los productos nativos de biodiversidad pasaron de USD 116.7 millones FOB en el 2007 a USD 249.7 millones FOB en el 2012. Entre los productos más representativos en las exportaciones de biodiversidad peruana luego de la cochinilla son: el achiote, la tara, quinua, castañas, maíz gigante, maca, sacha inchi, barbasco, maíz morado, lúcumá, yacón, entre otros. En nivel mundial, el Perú está entre uno de los principales países productores de achiote (*B. orellana*) (Figura 5). La

producción nacional de este vegetal se ha caracterizado por crecer a altas tasas en el precio, superando el café y el cacao, debido también a su fácil manejo agronómico hasta la obtención del producto seco, y presentar todo el proceso de producción con adecuados parámetros de sustentabilidad. En el periodo 2012 – 2016, el promedio anual de producción fue de 6 272 toneladas del producto (19).



**Figura 6. Mapa mundial de los principales países productores de Achiote.**

Aunque la comercialización de *B. orellana* ha crecido, hay pocos estudios sobre los efectos farmacológicos de sus hojas y teniendo en cuenta la necesidad de incrementar el valor agregado de esta especie se deben realizar más estudios para confirmar otras actividades biológicas apoyado por el uso popular de *Bixa orellana* L. (20). Además, también es necesario estandarizar y optimizar los procesos involucrados en la obtención de los productos de *B. orellana*, lo que implica el control de parámetros de calidad en la obtención de la materia prima, procesos de producción y control de calidad del producto final. En este contexto, ya se han realizado algunos estudios con filtrantes de hoja de *B. orellana*, de modo que estos puedan incrementar la calidad futura de los productos comercializados y presentar una ventaja económica añadida (21, 22, 23).





**Figura 7. Ejemplo de producto para infusión a partir de hojas de *Bixa Orellana* L. (Achiote) comercializado en Perú.**

## CAPÍTULO III. METODOLOGIA

### 3.1. Metodología de Revisión Bibliográfica

Se realizaron búsquedas de publicaciones científicas en las bases de datos del Scopus, Google Académico, PubMed y Science Direct, utilizando las palabras combinadas “*Bixa orellana*”, “hojas” y “etnomedicinal” o “popular use” para la revisión 4.1; “*Bixa orellana*”, “hojas” y “actividad” para la revisión 4.2; y “*Bixa orellana*” y “filtrantes de hojas” para la revisión 4.3, en idiomas español, portugués e inglés. Los criterios de inclusión fueron todos los documentos científicos que incluyan estudios de actividad etnomedicinal, farmacológica o de calidad con hojas de *Bixa orellana*, en cualquier año de publicación, de modo que 52 documentos fueron evaluados. De estos, fueron descartados artículos con contenido igual, además de otros documentos con datos insuficientes. Como resultado final de la búsqueda fueron incluidos 7 documentos sobre etnomedicina (uso tradicional), 27 sobre actividad farmacológica y 3 de estudios sobre calidad de filtrantes.

## CAPÍTULO IV. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 4.1. Conocimiento Tradicional de *Bixa orellana* L.

Según el conocimiento tradicional, la especie *B. orellana* ha sido utilizada por diversos pueblos nativos de las Américas para fines de pintura corporal y material, además de colorante de alimentos, así como para uso en ceremonias religiosas y espirituales y fines medicinales (4). Muchos aborígenes usan *B. orellana* para el tinte, en el que el colorante se obtiene de forma natural como una mezcla y se utiliza para la cerámica de color y otras vasijas de uso doméstico. Adicionalmente, además de todo el citado previamente, muchas personas también utilizan *B. orellana* para proteger a sí mismos de la radiación ultravioleta y de los mosquitos presentes en los bosques, mientras el líber proporciona fibras para cordeles. Dentro de la pulpa se encuentra la semilla, lo que es usado como refresco y febrífugos. Así como también se puede usar para el teñido de color amarillo (orellin) y el rojo que es un ingrediente activo cristalizado (bixina). En la industria alimentaria, se utiliza para dar color a la mantequilla, la margarina, mayonesa, salsas, mostaza, salchicha, sopa, zumo, helado, productos de panadería, macarrones y queso, donde es comunmente llamado "do reino" (del reino), procedentes de Holanda (20).

El uso medicinal incluye el tratamiento de diversos desórdenes del organismo humano y veterinario, de modo que diferentes partes de la planta pueden ser utilizadas. Las semillas se han utilizado como condimento, así como laxante, cardiotónico, hipotensor, expectorante, y antibiótico. Además, tiene una actividad antiinflamatoria para las contusiones y heridas y se ha utilizado para el tratamiento de la bronquitis y con fines de curación de la herida (20). En Brasil, las semillas pueden ser utilizadas para tratamiento de la anemia, bronquitis y control de los niveles de colesterol (25). Tradicionalmente, la pulpa de los frutos se aplica sobre las quemaduras, para impedir la formación de ampollas y llagas, al paso que el polvo resultante de la molturación de las semillas se ha utilizado como afrodisíaco (INS, 2010). Otras propiedades relacionadas a las semillas son las siguientes: actividades antitérmicas, laxativa, antimalárica, antidiabética, antidiarreica, analgésica y para tratamiento de problemas respiratorios. Para las raíces fueron reportadas actividades antidiarreicas, antigonorreica, antihelmíntica y para tratamiento de



desórdenes hepáticos y respiratorios. Los frutos, a su vez, son utilizados para fines de acción astringente, diurética, antidiarreica y como afrodisíacos (1).

En cuanto a las hojas, sus infusiones han demostrado ser eficaces contra la bronquitis, dolor de garganta e inflamación de los ojos, además también son utilizadas para aplicarse como cataplasma para aliviar el dolor de cabeza, mientras la decocción es útil para el tratamiento de los males de garganta y para la terapia antiemética durante el embarazo (7). En Bangladesh, pastillas elaboradas a partir de una mezcla de hojas y frutos (3 veces al día durante una semana) son utilizadas como estimulantes del apetito, digestivas y también contra la debilidad (2). Aún, un reciente estudio realizado en Brasil mencionó la utilidad de las hojas para tratamiento de tos, gripe y dolor abdominal (25). Otros estudios etnomedicinales reportan el uso de las hojas para problemas de piel, actividad antitérmica, acción diurética, tratamiento de dolores, desórdenes gastrointestinales y respiratorios, hepáticas, tratamiento de gonorrea y mordeduras de serpientes (1). Y de modo general, la especie también es utilizada como tratamiento en el desorden e inflamaciones internas de la próstata, colesterol elevado, hipertensión arterial, cistitis, eliminación del ácido úrico e insuficiencia renal. (7) También es relatado el uso etnomedicinal veterinario de la especie en Trinidad y Tobago, específicamente para el tratamiento de sarna demodéica y otras parasitosis de piel en perros (6).

#### **4.2. Farmacología de las Hojas de *Bixa orellana* L.**

De acuerdo con la diversidad de los constituyentes químicos mencionados anteriormente, principalmente en relación con la presencia de bixina, flavonoides y terpenoides, los estudios farmacológicos del uso de las hojas de *B. orellana* también han demostrado una amplia variedad de actividades tales como: antibacteriana, antifúngica, antileishmanial, antiofídica, antioxidante, antidiarreica, neurodepresora, analgésica, anti-inflamatória, antiulcerosa, hepatoprotectora, cicatrizante, antihistamínica, diurética y para el tratamiento de la prostatitis (1, 15, 26- 29, 24, 30).

El efecto antibacteriano fue observado en diversos estudios con hojas de *B. orellana*, lo que incluye actividades contra diferentes especies y cepas bacterianas. Su extracto metanólico fue activo contra *Staphylococcus aureus* ATCC25923 en una concentración

de 62.5 ug/ml y también contra *Bacillus pumilus* con zona mínima de inhibición de 16 mg/mL (31). El estudio de Shilpi et al. (2006) ha demostrado actividad de este extracto contra bacterias intestinales causadoras de disentería, entre ellas, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Shigella dysenteriae*, presentando zona de inhibición de 15, 10 y 11 mm, utilizando una concentración de 500 ug/disco (15). También fue posible observar la actividad antibacteriana del extracto metanólico de las hojas contra las bacterias de caries dentarias, *Streptococcus mutans* (zona de inhibición=20mm, 125 ug/ml) (32). Además, el trabajo de Kar et al. (2021) informó la actividad del extracto etanólico crudo (5 mg/mL) en cepas resistentes a *Vibrio cholerae* (halo=16mm), *E. coli* (13 mm), *Shigella flexinaria* (21 mm), *Salmonella entérica* serovet t. (25 mm), *Acinetobacter* sp (13 mm) y *Shigella boydii* (23 mm), presentando también efecto sinérgico cuando es administrado juntamente con ampicilina (33). El extracto en acetato de etilo produjo efecto antimicrobiano (MIC=1.56 mg/Ml) y bacteriostático (MIC6.25 mg/mL) contra *Mycobacterium abscessus* subsp. Masiliense (Mabs) (34). El extracto metanólico de las hojas presentó gran actividad a *Pseudomonas aeruginosas*, con máxima actividad de halo inhibición de 17.33 mm (35).

La actividad antifúngica fue observada para los extractos diclorometánico y etanólico de las hojas contra *Cladosporium cladosporoides* (halos=14 y 15 mm, para concentraciones del extracto diclorometánico 5 y 10 mg/disco), *Microsporium gypseum* *Microsporium gypseum* (halos 14 y 15 mm, para concentraciones del extracto metanólico 5 y 10 mg/disco) y *Tricophyton mentafrophytes* (halos 17 y 18mm), para concentraciones del extracto diclorometánico 5 y 10 mg/disco; 15 mm, para concentración del extracto metanólico 10 mg/disco) (36). La actividad contra *Neisseria gonorrhoeae* fue observada para el extracto etanólico (50 mg), presentando zona de inhibición de 17.4 mm (37). En otro estudio con extracto metanólico de hojas, la máxima actividad antidermatofítica se observó frente a *Cándida albicans* (20 mm) seguido de *Microsporium gypseum* (10.33), *T. rubrum* (12,6 mm), *T. tonsurans* (9,33 mm). (35). Además, el extracto clorofórmico de hojas fue activo contra dos especies. *Aspergillus: A. niger* y *A. flavus*, donde presentan 10 a 40 % de inhibición de biomassa, utilizando una concentración de 1 mg/mL (38). Otras interesantes actividades farmacológicas fueron comprobadas para extractos de hojas de *B. orellana*. La actividad antiprotozoal *in vitro* contra *Leishmania amazonenses* fue observada para el extracto etanólico, utilizando concentraciones en un rango entre

0,12–2,5 mg/mL (39), al paso que la actividad antiofídica de este extracto contra el veneno de la serpiente *Bothrops atrax* presentó un  $LD_{50} > 260$  ug/animal en ratas (40). Por otro lado, diversos estudios evaluaron el potencial antioxidante de los extractos de hojas de *B. orellana*. En el estudio de Shilpi et al. (2006) demostró que el extracto metanólico presentó un  $IC_{50}$  de 22.36g/mL en el ensayo de DPPH (15), mientras el potencial reductor sobre el peróxido de hidrógeno fue de 70 %, utilizando una concentración de 1 % del extracto etanólico (41). En otro estudio, el valor de ABTS del extracto etanólico quedó entre 58,40 y 121,67 TEAC (42). La actividad antidiarreica inducida por aceite de ricino fue evaluada por Tagne et al. (2019). El extracto etanólico (50 mg/kg) produjo disminuciones significativas de hasta 87,80 % en la gravedad de la diarrea en pericotes Swiss. El extracto a 100 y 200 mg/kg mostró una disminución significativa en inducido por aceite de ricino (61,08% y 65,41%), y solo el de 200 mg/kg mostró una reducción significativa del tránsito intestinal (24,46%) en comparación con el fármaco estándar (43). Además, el extracto etanólico de hojas de *B. orellana* (100-400 mg/mL) tuvo efectos protectores contra la colitis ulcerosa inducida por ácido acético en ratas que se asoció con la producción inhibida de radicales libres que se cree que son responsables del estrés oxidativo, los trastornos hematológicos y el daño tisular en este modelo animal (44).

Las actividades neurofarmacológicas también fueron evaluadas para diferentes extractos de hojas de *B. orellana*. El extracto metanólico (500 mg/kg) fue capaz de disminuir el tiempo de comienzo y duración del sueño inducido por pentobarbital en ratones Swiss, además de causar efecto neurodepresor por reducir la cantidad de movimientos y convulsión inducida por estriknina, y también presentar efecto analgésico por disminuir el número de contracciones abdominales inducidas por ácido acético (15). La actividad analgésica también fue observada para el extracto acuoso (150 mg/kg), aumentando el tiempo de permanencia en el “hot plate” y reduciendo el número de contorciones abdominales (28). El efecto nociceptor del extracto metanólico fue descrito por Aktary et. (2020), de modo que el tiempo de respuesta del grupo tratado con 200 mg/kg del extracto fue de 5.7 segundos (45).

Otra actividad farmacológica considerablemente relacionada con el efecto de las hojas de *B. orellana* es la actividad anti-inflamatoria, de modo que el extracto acuoso a 500 ppm

fue capaz de inhibir la inflamación inducida por cartagenina en un rango de valor comparable estadísticamente a la indometacina (42). En ensayo similar, el extracto en acetato de etilo (50 mg/kg) también redujo el edema de pata en un valor de 40 %, siendo comparable a la eficiencia del diclofenaco (34). Otro trabajo investigó los posibles mediadores inflamatorios inhibidos por el extracto acuoso de hojas, siendo que se indujo el modelo de inflamación aguda en ratas Sprague-Dawley a través de la administración de carragenina, histamina, serotonina y bradicinina en las patas traseras, además de verificar a regresión de granulomas en el modelo de inflamación crónica, de modo que en todos los modelos, el extracto llevó a la reducción de la inflamación, utilizando dosis entre 50 y 150 mg/kg (46).

La acción gastroprotectora también fue evaluada por diferentes estudios con extractos de hojas de *B. orellana*. Al realizar el tratamiento con el extracto etanólico se evidenció una inhibición en las lesiones gástricas de un 21.7% y 28.3%, utilizando dosis de 200 y 400 mg/kg respectivamente. Mientras que en el estudio histológico realizado se evidencia mayor protección y en los grupos que recibieron el extracto se evidencia menor migración de células proinflamatorias (26). Otro estudio demostró que el extracto acuoso (100 mg/mL) presentó efecto citoprotector en úlceras gástricas inducidas por indometacina, manteniendo el valor de pH gástrico y disminuyendo la cantidad de ácido malondialdehído (MDA) (47). Por otro lado, el extracto acuoso y etanólico, ambos en la concentración de 500 mg/kg, demostraron poseer actividad hepatoprotectora contra los efectos tóxicos del paracetamol. El tratamiento con los extractos disminuyó las bilirrubinas total e indirecta, al paso que hubo disminución de la masa hepática (13,2% y 9,37 %, respectivamente (27). El efecto cicatrizante fue observado con el extracto etanólico de las hojas en la concentración de 1 g/mL, lo que fue capaz de disminuir el tamaño de la herida en 56 % en un período de 7 días, en un modelo de cicatrización en ratas albinas (29).

Los efectos antihistamínicos de las hojas de *B. orellana* fueron investigados por Yong et al. (2013), de modo que el extracto acuoso, en las concentraciones en un rango entre 50 – 150 mg/mL, produjo una inhibición significativa del edema de la pata inducido por histamina a partir del punto de tiempo de 60 minutos, con un porcentaje máximo de inhibición (60,25 %) logrado con una dosis de 150 mg/kg a los 60 min. Hasta el 99% del

aumento de la permeabilidad vascular peritoneal producido por la histamina fue suprimido con éxito, además que la expresión de mediadores bioquímicos de la permeabilidad vascular, NO y VEGF, fue disminuida en el grupo tratado (24). El mecanismo de acción antihistamínica del extracto acuoso también ha demostrado involucrar otros mediadores, de acuerdo con el trabajo de Yong et al. (2015). El aumento de la permeabilidad de Human umbilical vía endotelial cells (HUVEC) inducido por histamina se atenuó significativamente mediante el pretratamiento con el extracto, de una manera dependiente del tiempo y la concentración. El pretratamiento suprimió la regulación positiva de la actividad de fosfolipasa C, causada por la histamina en HUVEC, además de también bloquear la producción de calcio intracelular inducida por histamina. Por otro lado, el extracto suprimió la cascada de señalización de NO-cGMP cuando las HUVEC se desafiaron con histamina y eliminó significativamente la actividad de PKC (48).

En la actualidad, el uso del producto medicinal y comercial de hojas de *B. orellana* está direccionado para la actividad depuradora y antiinflamatorio del tracto urinario, además de optimizar la función renal y auxiliar en el tratamiento de la prostatitis. Estos efectos pueden ser explicados por cuenta de sus actividades diuréticas y sobre el crecimiento benigno de la próstata, además de las actividades citados anteriormente, como la antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana (49, 50, 41, 42, 43, 46, 15, 33). En cuanto, a la actividad diurética, el extracto metanólico de las hojas presentó significativa actividad diurética en una dosis de 500 mg/kg, aumentando el volumen total de urina, además de sus niveles de sodio, potasio y ion clorato, cuando comparados con la furosemida, en un modelo que utilizó ratas Wistar (11). Por otro lado, el efecto de las hojas de *B. orellana* sobre el crecimiento benigno de la próstata es observado por ambos extractos etanólico y acuoso, aunque los mecanismos de acción parecen ser independientes. El extracto etanólico (500 mg/kg) bajó los niveles de antígeno prostático específico (PSA) en 53,44 %, cuando comparado con el grupo tratado solamente con testosterona, aunque no haya influenciado en el volumen y peso prostático (49). Por otro lado, el extracto acuoso, en el rango de concentración entre 50-400 mg/kg, fue capaz de reducir el crecimiento prostático, al paso que los niveles de PSA y de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (BARS) no fueron interferidos, cuando fueron comparados con los grupos de control (50). Una posible explicación de la diferencia de actividad entre los extractos es que el extracto

etanólico concentra más sustancias apolares, como los fitoesteroides, que pueden actuar como inhibidores de la síntesis activa de testosterona o antagonistas de los receptores de testosterona, mientras que el extracto acuoso concentra más sustancias polares, como los polifenoles, que tienen una reconocida actividad antiinflamatoria y antioxidante (51, 52). Estas dos últimas actividades son importantes para el tratamiento de inflamaciones en los tratos urinarios y prostáticos, ya que los diversos compuestos presentes en las hojas han demostrado diferentes modos de inhibición del proceso inflamatorio y de mecanismos antioxidantes, que a su vez son importantes en las primeras etapas de la inflamación (41, 42, 43, 46). Sumado a esto, la actividad antibacteriana contra *E. coli* también es un aporte importante para el tratamiento de los trastornos urinarios, ya que esta bacteria es la principal causante de las infecciones urinarias en humanos (15, 33).

#### **4.3. Estudios de Parámetros de Calidad Importantes en la Elaboración de Filtrantes de *Bixa orellana* L.**

El estudio conducido por Tuesta-Gómez (2020) evaluó la realización del efecto de la temperatura del secado y otros parámetros para obtención de filtrantes de la hoja de *B. orellana*, de modo que las siguientes conclusiones pudieron ser hechas: a) La temperatura de 30°C presenta los mejores resultados con lo que respecta a actividad antioxidante para filtrantes,; b) La temperaturas de 30°C ha mostrado mejores resultados para filtrantes cuanto el contenido de polifenoles totales, con valor ácido gálico equivalente igual a 0.08 mg/ml; c).Según la opinión de los panelistas, con un tratamiento a 30°C, la infusión filtrante ha proporcionado mejor características sensoriales; d) también en lo que respecta al rendimiento de extracto, el tratamiento de 30°C presentó 38.36 % de rendimiento total, la envoltura con papel trilaminado ha permitido que los filtrantes conserven los polifenoles y antioxidantes. (21).

En otro estudio, fue posible determinar las condiciones del proceso que más favorecen la extracción de compuestos fenólicos desde las hojas de *B. orellana* L.: tiempo de extracción de 60 h y relación solvente/ hojas (v/p) de 4/1, utilizando etanol 95 %. Los parámetros evaluados fueron el contenido de fenoles totales y metodologías de evaluación de actividad antioxidante (22). Otro trabajo más reciente evaluó el efecto de la temperatura y los sólidos solubles sobre la tasa de degradación de la actividad

antioxidante y compuestos fenólicos del extracto de las hojas de *B. Orellana L.* Las temperaturas se estudiaron en el rango de procesos alimentarios típicos (70-90 °C) y almacenamiento de alimentos (-20-37°C). Los resultados mostraron que la degradación térmica de los compuestos fenólicos ha seguido una cinética de primer orden, de modo que la velocidad de degradación depende del pH y la cantidad de sólidos soluble y las condiciones óptimas para su estabilidad. Pérdida de actividad antioxidante bajo diferentes condiciones de almacenamiento. (23). De acuerdo con estos datos, es posible definir parámetros para el control de calidad de la producción de filtrantes de hojas de *B. orellana L.*, lo que involucra la obtención de la materia prima, sus procesos de producción y la calidad del producto terminado, además de sugerir el mejor modo de conservar los productos para que puedan tener más alta estabilidad. En definitiva, la definición de parámetros de calidad conduce a una mayor fiabilidad en la comercialización del producto, de modo que la seguridad, la eficacia y otras cualidades inherentes a los productos puedan ser contempladas integralmente por los consumidores.

## **CAPÍTULO V. RESULTADOS**

### **Parámetros de Calidad Importantes en Filtrantes de *Bixa orellana* L. (Achiote)**

Efecto de la temperatura del secado de filtrantes de la hoja de *B. orellana*, respecto al contenido de metabolitos y la actividad antioxidante, antimicrobiano y otras actividades Fitoterapéuticas y su relación con sus características sensoriales.

Condiciones del proceso que favorecen la extracción de compuestos fenólicos de las hojas de *B. orellana* L., como el tiempo de extracción y el solvente utilizado, para la obtención de fenoles totales y otros metabolitos secundarios.

### **Acción Fitoterapéutica de Filtrantes de Hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote)**

De acuerdo con la diversidad de los constituyentes químicos presentes como bixina, flavonoides, terpenoides, alcaloides y otros, los estudios farmacológicos del uso de las hojas de *B. orellana* han demostrado una amplia variedad de actividades tales como: antioxidante, antibacteriano, antifúngica, neurodepresora, analgésica, antiinflamatoria, cicatrizante, y otros.

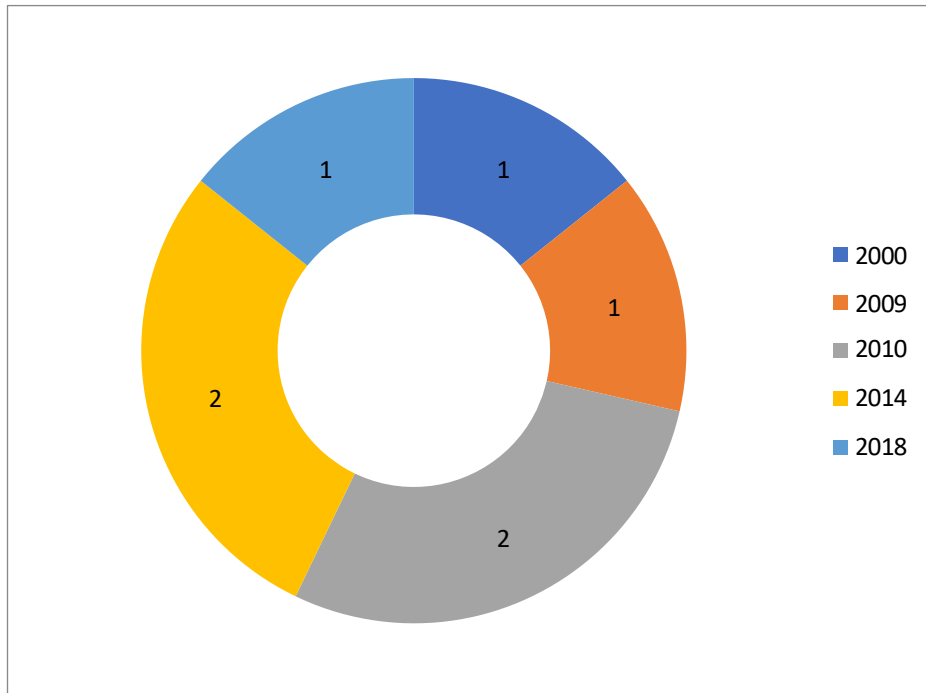
### **Utilización de las Hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote) en la Medicina Popular**

La especie *B. orellana* ha sido utilizada por diversos pueblos nativos de las Américas para fines de pintura corporal y material, además de colorante de alimentos, para uso en ceremonias religiosas y espirituales y fines medicinales como protección de la radiación ultravioleta y de los mosquitos presentes en los bosques.

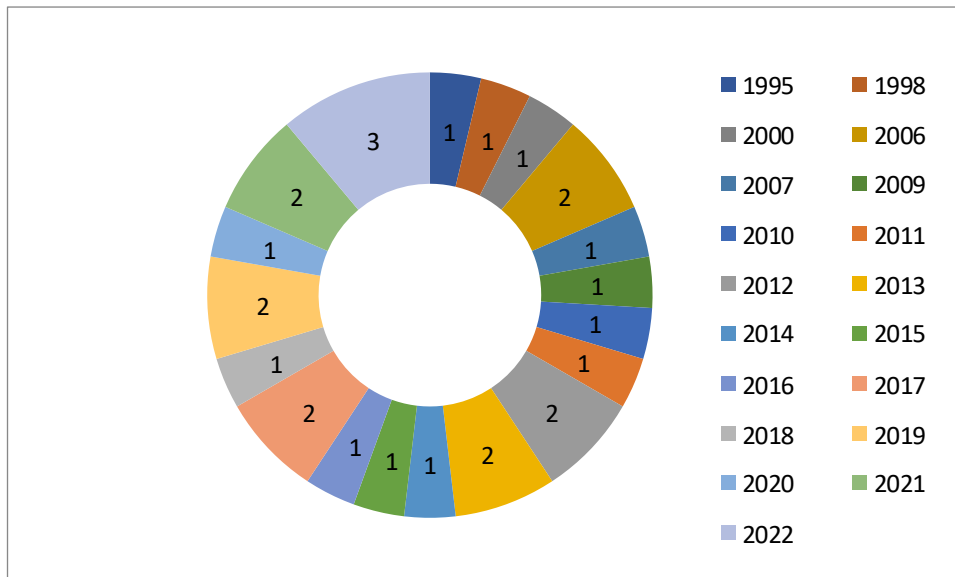
Las infusiones de hojas se usan para la bronquitis, dolor de garganta e inflamación de los ojos, como cataplasma para aliviar el dolor de cabeza, mientras la decocción para el tratamiento de los males de garganta y para la terapia antiemética durante el embarazo.

En las figuras 8, 9 y 10 se encuentran la cantidad de documentos encontrados por año, en cada tema de interés.

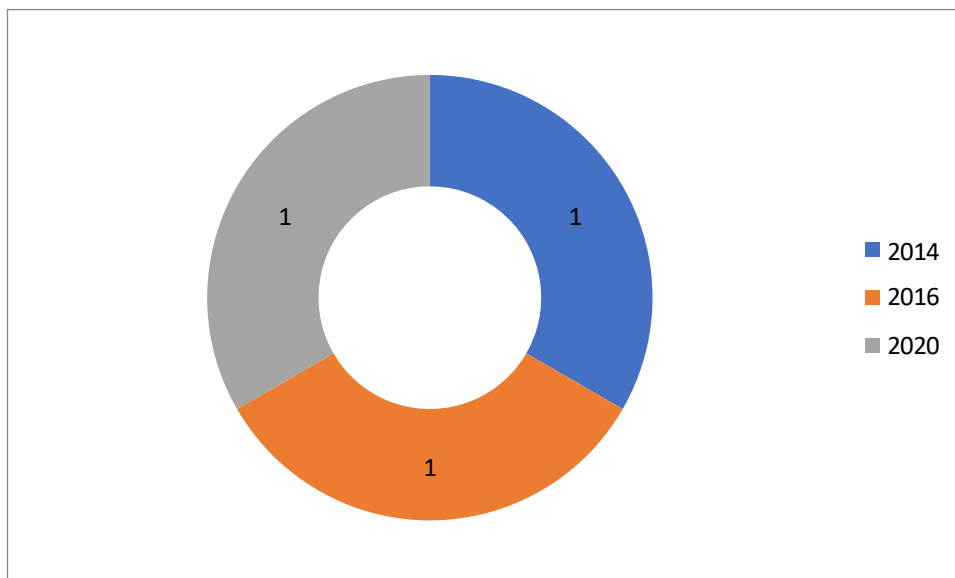




**Figura 8. Cantidad de artículos de etnomedicina de acuerdo con los años**



**Figura 9. Cantidad de artículos de farmacología de acuerdo con los años.**



**Figura 10. Cantidad de artículos sobre parámetros de calidad de acuerdo con los años.**

## CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

En relación a los objetivos propuestos en la presente revisión, se han obtenido resultados en los parámetros de calidad en filtrantes de hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote) utilizados en Medicina Complementaria. **Tuesta-Gómez ZA. (2020) en Coronel Portillo - Pucallpa-Perú (21)** evaluó el efecto de la temperatura del secado y otros parámetros para obtención de filtrantes de la hoja de *B. orellana*, concluyendo que la temperatura de 30°C presenta los mejores resultados respecto a la actividad antioxidante para filtrantes, y para el contenido de polifenoles totales, con valor ácido gálico equivalente igual a 0.08 mg/ml. Según la opinión de los panelistas, con un tratamiento a 30°C, la infusión filtrante ha proporcionado mejores características sensoriales. Respecto al rendimiento de extracto, el tratamiento de 30°C presentó 38.36 % de rendimiento total, la envoltura con papel trilaminado ha permitido que los filtrantes conserven los polifenoles y antioxidantes. **Sepúlveda-Rincón CT, Gómez GLC, Montoya JEZ. (2016) en Cuba (22)** Determinaron las condiciones del proceso que más favorece la extracción de compuestos fenólicos desde las hojas de *B. orellana* L., el tiempo de extracción de 60 h y relación solvente/ hojas (v/p) de 4/1, utilizando etanol 95 %. Los parámetros evaluados fueron el contenido de fenoles totales y metodologías de evaluación de actividad antioxidante. **Sepúlveda-Rincón CT, Montoya JEZ, Gómez GLC. (2014) en Cuba (23)** Evaluaron el efecto de la temperatura y los sólidos solubles sobre la tasa de degradación de la actividad antioxidante y compuestos fenólicos del extracto de las hojas de *B. Orellana L.* Las temperaturas se estudiaron en el rango de procesos alimentarios típicos (70-90 °C) y almacenamiento de alimentos (-20-37°C). Mostraron que la degradación térmica de los compuestos fenólicos ha seguido una cinética de primer orden, de modo que la velocidad de degradación depende del pH y la cantidad de sólidos solubles y las condiciones óptimas para su estabilidad, que fueron en ciertas condiciones: pH igual a 6.67 y contenido solido igual a 13.62° Brix. Puede haber pérdida de actividad antioxidante bajo diferentes condiciones de almacenamiento.

De acuerdo con estos datos, es posible definir parámetros para el control de calidad de la producción de filtrantes de hojas de *B. orellana L.*, lo que involucra la obtención de la materia prima, sus procesos de producción y la calidad del producto terminado, además de sugerir el mejor modo de conservar los productos para que puedan tener más alta

estabilidad. En definitiva, la definición de parámetros de calidad conduce a una mayor fiabilidad en la comercialización del producto, de modo que la seguridad, la eficacia y otras cualidades inherentes a los productos puedan ser contempladas integralmente por los consumidores.

Respecto a la acción fitoterapéutica de filtrantes de hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote), estudios científicos mostraron una diversidad de constituyentes químicos y como consecuencia también mostraron una diversidad de actividades farmacológicas, como: antioxidante, antibacteriano, antifúngica, neurodepresora, analgésica, antiinflamatoria, cicatrizante, entre otros.

**Shilpi JA, Rahman TU, et al. (2006) (15)** evaluaron el potencial antioxidante de los extractos de hojas de *B. orellana*. Demostraron que el extracto metanólico presentó un IC<sub>50</sub> de 22.36g/mL en el ensayo de DPPH. También han demostrado actividad antibacteriana de este extracto contra bacterias intestinales causadoras de disentería, entre ellas, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Shigella dysenteriae*, presentando zona de inhibición de 15, 10 y 11 mm, utilizando una concentración de 500 ug/disco. Las actividades neurofarmacológicas también fueron evaluadas para diferentes extractos de hojas de *B. orellana*. El extracto metanólico (500 mg/kg) fue capaz de disminuir el tiempo de comienzo y duración del sueño inducido por pentobarbital en pericotes Swiss, además de causar efecto neurodepresor por reducir la cantidad de movimientos y convulsión inducida por estriknina, y también presentar efecto analgésico por disminuir el número de contracciones abdominales inducidas por ácido acético. **Guevara-Cholón GP & Rosales-Azabache MP. (2021) en Trujillo-Perú (41)** Mostraron la acción reductora del extracto hidroalcohólico de las hojas maduras de *Bixa orellana* L. sobre el peróxido de hidrógeno. Hallaron el potencial reductor sobre el peróxido de hidrógeno que fue de 70 %, utilizando una concentración de 1 % del extracto etanólico. **Zarza-García AL, Sauri-Duch E, et al. (2017) (42)** estudiaron el extracto etanólico de hojas de *Bixa orellana* L. hallando el valor de ABTS entre 58,40 y 121,67 TEAC. Otra actividad farmacológica que estudiaron con las hojas de *B. orellana* L. es la actividad antiinflamatoria, de modo que el extracto acuoso a 500 ppm fue capaz de inhibir la inflamación inducida por carragenina en un rango de valor comparable estadísticamente a la indometacina. **Pillai S, Soni S, Dhulap S, Hirwani RR. (2018) en la India (31)** estudiaron el efecto antibacteriano de

hojas de *Bixa orellana* L., el extracto metanólico fue activo contra *Staphylococcus aureus* ATCC25923 en una concentración de 62.5 ug/mL y también contra *Bacillus pumilus* con zona mínima de inhibición de 16 mg/mL. **Medina-Flores DA, Ulloa-Urizar G, et al. (2016) (32)** investigaron la actividad antibacteriana del extracto metanólico de las hojas de *Bixa orellana* L. contra las bacterias de caries dentarias, *Streptococcus mutans* (zona de inhibición=20mm, 125 ug/ml). **Kar B, Chandar B, et al. (2022) (33)** Determinaron la actividad antibacteriana del extracto etanólico crudo (5 mg/mL) de *Bixa orellana* L., en cepas resistentes a *Vibrio cholerae* (halo=16mm), *E. Coli* (13 mm), *Shigella flexinaria* (21 mm), *Salmonella entérica* serovet t. (25 mm), *Acinetobacter sp* (13 mm) y *Shigella boydii* (23 mm), presentando también efecto sinérgico cuando fue administrado juntamente con ampicilina. **Moraes-Neto RN, Coutinho GG, et al. (2022) en Brasil (34)** trataron el extracto en acetato de etilo de *Bixa orellana* L. contra *Mycobacterium abscessus* subsp. *Masiliense* (Mabs) el resultado produjo un efecto antimicrobiano (MIC=1.56 mg/MI) y bacteriostático (MIC6.25 mg/mL). Otra actividad farmacológica considerablemente relacionada con el efecto de las hojas de *B. orellana* es la actividad antiinflamatoria, en ensayo con el extracto en acetato de etilo (50 mg/kg) también redujo el edema de pata en un valor de 40 %, siendo comparable a la eficiencia del diclofenaco. **Singh P & Vidyasagar G. (2017) (35)** Demostraron que el extracto metanólico de las hojas de *Bixa orellana* L. presentó gran actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, con máxima actividad de halo inhibición de 17.33 mm. También mostraron que presentó máxima actividad antidermatofítica frente a *Cándida albicans* (20 mm) seguido de *Microsporium gypseum* (10.33), *T. rubrum* (12,6 mm), *T. tonsurans* (9,33 mm). **Freixa B, Roser V, Vargas L, Lozano N, Adzet T, Cañigüeral S. (1998) (36)** Estudiaron la actividad antifúngica de los extractos diclorometánico y etanólico de las hojas de *Bixa orellana* L. contra *Cladosporium cladosporoides* (halos=14 y 15 mm, para concentraciones del extracto diclorometánico 5 y10 mg/disco), *Microsporium gypseum* (halos 14 y 15 mm, para concentraciones del extracto metanólico 5 y 10 mg/disco) y *Tricophyton mentafrophytes* (halos 17 y 18mm), para concentraciones del extracto diclorometánico 5 y 10 mg/disco; 15 mm, para concentración del extracto metanólico 10 mg/disco). **Cáceres A, et al. (1995) en Guatemala (37)** Determinaron la actividad contra *Neisseria gonorrhoeae* del extracto etanólico de las hojas de *Bixa orellana* L. (50 mg), presentando zona de inhibición de 17.4 mm. **Jena S & Bhatnagar S. (2021) (38)** Evaluaron la actividad antifúngica del extracto clorofórmico de hojas de *Bixa orellana* L.

encontrando que fue activo contra dos especies, *Aspergillus flavus* and *Aspergillus niger*, presentaron 10 a 40 % de inhibición de biomasa, utilizando una concentración de 1 mg/mL. **Betancourt B, Betancourt JB, Gorriti A, et al. (2006) (28)** Estudiaron la actividad analgésica del extracto acuoso liofilizado de las hojas de *Bixa orellana* L. en ratones albinos. La actividad analgésica fue observada para el extracto acuoso (150 mg/kg), aumentando el tiempo de permanencia en el “hot plate” y reduciendo el número de contorciones abdominales. **Aktary N, Sultana S, Hossain ML. (2020) (45)** Evaluaron la actividad analgésica y neurofarmacológica de extracto de hojas de *Bixa orellana* L. El efecto nociceptor del extracto metanólico descrito de modo que el tiempo de respuesta del grupo tratado con 200 mg/kg del extracto fue de 5.7 segundos. **Zuraini A, Somchit MN, Hamid RA, et al. (2007) (46)** Investigaron los posibles mediadores inflamatorios inhibidos por el extracto acuoso de hojas de *Bixa orellana* L., siendo que se indujo el modelo de inflamación aguda en ratas Sprague-Dawley a través de la administración de carragenina, histamina, serotonina y bradicinina en las patas traseras, además de verificar a regresión de granulomas en el modelo de inflamación crónica, de modo que en todos los modelos, el extracto llevó a la reducción de la inflamación, utilizando dosis entre 50 y 150 mg/kg. También demostraron que el extracto acuoso (100 mg/mL) presentó efecto citoprotector en úlceras gástricas inducidas por indometacina, manteniendo el valor de pH gástrico y disminuyendo la cantidad de ácido malondialdehído (MDA). **Huamán O, Sandoval M, Arnao I, Bejar E. (2009) (26)** Estudiaron el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* L. (annatto) en ratas. Se evaluó la acción gastroprotectora al realizar el tratamiento con el extracto etanólico se evidenció una inhibición en las lesiones gástricas de un 21.7% y 28.3%, utilizando dosis de 200 y 400 mg/kg respectivamente. Mientras que en el estudio histológico realizado se evidenció mayor protección y en los grupos que recibieron el extracto se evidencia menor migración de células proinflamatorias. **Huamán O, Sandoval M, Bejar E, Huaman Z, Tarazona V. (2013) (27)** Investigaron el efecto de los extractos acuoso e hidroetanólico de hojas de *Bixa Orellana* L. (achiote) sobre los indicadores no enzimáticos de la hepatotoxicidad Por paracetamol, en ratas. Los extractos acuoso y etanólico, ambos en la concentración de 500 mg/kg, demostraron poseer actividad hepatoprotectora contra los efectos tóxicos del paracetamol. El tratamiento con los extractos disminuyó la bilirrubina total e indirecta, al paso que hubo disminución de la masa hepática (13,2% y 9,37 %, respectivamente. **Milagros JML & Nieves RMP. (2019) en Chimbote (29)** Determinaron el efecto

cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bixa orellana* L. sobre heridas superficiales en ratones albinos. El efecto cicatrizante fue observado con el extracto etanólico de las hojas en la concentración de 1 g/mL, lo que fue capaz de disminuir el tamaño de la herida en 56 % en un período de 7 días. **Yong YK, Zakaria ZA, Kadir AA, Somchit MN, Lian GEC, Ahmad Z. (2013) (24)** Investigaron el efecto anti-histamínico del extracto acuoso de las hojas de *B. orellana* L. , en las concentraciones en un rango entre 50 – 150 mg/mL, produjo una inhibición significativa del edema de la pata inducido por histamina a partir del punto de tiempo de 60 minutos, con un porcentaje máximo de inhibición (60,25 %) logrado con una dosis de 150 mg/kg a los 60 min. Hasta el 99% del aumento de la permeabilidad vascular peritoneal producido por la histamina fue suprimido con éxito, además que la expresión de mediadores bioquímicos de la permeabilidad vascular, NO y VEGF, fue disminuida en el grupo tratado. **Yong YK, Chiong HS, Somchit MN, Ahmad Z. (2015) (47)** Proponen el mecanismo de acción antihistamínica del extracto acuoso de las hojas de *Bixa orellana* L. también han demostrado involucrar varios mediadores. El aumento de la permeabilidad de Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) inducido por histamina se atenuó significativamente mediante el pretratamiento con el extracto, de una manera dependiente del tiempo y la concentración. El pretratamiento suprimió la regulación positiva de la actividad de fosfolipasa C, causada por la histamina en HUVEC, además de también bloquear la producción de calcio intracelular inducida por histamina. Por otro lado, el extracto suprimió la cascada de señalización de NO-cGMP cuando las HUVEC se desafiaron con histamina y eliminó significativamente la actividad de PKC.

Esta diversidad de actividades farmacológicas está relacionada con la presencia de diferentes grupos de metabolitos secundarios como los flavonoides y otros compuestos fenólicos, terpenos, alcaloides y carotenoides, que, a su vez, presentan mecanismos de acción peculiares y que pueden extenderse a diversos tejidos del organismo. Los estudios etnobotánicos y farmacológicos descritos en las revisiones reportan la importancia de las hojas de *Bixa orellana* L. como un importante recurso natural para el tratamiento de diversos problemas de salud.

Respecto al uso de las hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote) en la medicina popular, esta especie ha sido utilizada por diversos pueblos nativos de las Américas como pintura y

colorante, además de fines medicinales para bronquitis, dolores e inflamaciones y para la terapia antiemética.

**Villar DA, Vilar MSA, et al. (2014) (1)** En una revisión sistemática nos refieren el uso tradicional, constituyentes químicos y actividad biológica de *Bixa orellana* L. Como es conocido tradicionalmente la especie *Bixa orellana* L. (Achiote) es usada en la medicina popular con diversas aplicaciones que se mencionan. Estudios etnomedicinales reportan el uso de las hojas para problemas de piel, actividad antitérmica, acción diurética, tratamiento de dolores, desórdenes gastrointestinales y respiratorios, hepáticas, tratamiento de gonorrea y mordeduras de serpientes. **Según está publicación del INS. (2010) (7)** las infusiones de las hojas de *Bixa orellana* L. han demostrado ser eficaces contra la bronquitis, dolor de garganta e inflamación de los ojos, además que también son utilizadas para aplicarse como cataplasma para aliviar el dolor de cabeza, mientras la decocción es útil para el tratamiento de los males de garganta y para la terapia antiemética durante el embarazo. Y de modo general, la especie también es utilizada como tratamiento en el desorden de inflamaciones internas de la próstata, colesterol elevado, hipertensión arterial, cistitis, eliminación del ácido úrico e insuficiencia renal. **Rahmatullah M, Noman A, Hossan S, et al. (2009) Bangladesh (2)** En Bangladesh, pastillas elaboradas a partir de una mezcla de hojas y frutos (3 veces al día durante una semana) son utilizadas como estimulantes del apetito, digestivas y también contra la debilidad. **Manganelli L, Fonseca YS, Ledo NA, et al. (2018) en Cuba (25)** En un reciente estudio etnobotánico del uso de *Bixa orellana* L. realizado en Brasil mencionó la utilidad de las hojas para tratamiento de tos y gripe y dolor abdominal. **Lans C, Harper T, Georges K, Bridgewater E. (2000) en Trinidad y Tobago (6)** Relatan el uso etnomedicinal veterinario de *Bixa orellana* L. en Trinidad y Tobago, específicamente para el tratamiento de sarna y otras parasitosis de piel en perros.



## **CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **7.1 Conclusiones:**

(1) A través de la revisión sistemática de estudios científicos, fueron determinados parámetros de calidad en filtrantes de hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote) para un buen uso en Medicina Complementaria.

(2) Se evidenció la diversidad de acción fitoterapéutica de hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote) a través de la revisión sistemática de estudios científicos.

(3) Se verificó la diversidad de utilización de las hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote) en la medicina popular, a través de la literatura.

### **7.2. Recomendaciones:**

1. Divulgar y promocionar el uso farmacológico de las hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote), lo que incluye el alcance a la población y profesionales de salud.

2. Realizar estudios clínicos para mejor definición de dosis en humanos, a través de filtrantes de *Bixa orellana* L. (Achiote), para las diferentes indicaciones presentadas en la literatura.

3.-Solicitar a la institución promover la producción del envasado en filtrantes de las hojas de *Bixa orellana* L. (Achiote), para mayor accesibilidad al uso de los pacientes.

## CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villar DA, Vilar MSA, Lima e Moura TFA, Raffin FN, Oliveira MR, Franco CFO, Atahyde-Filho PF, Diniz MFFM, Barbosa-Filho JM. Traditional Uses, Chemical Constituents, and Biological Activities of *Bixa orellana* L.: A Review. *Sci World J.* 2014 ;2014;857292
2. Rahmatullah M, Noman A, Hossan S, Rashid H, Rahman T, Chowdhury MH, Jahan R. A survey of medicinal plants in two areas of Dinajpur district, Bangladesh including plants which can be used as functional foods. *Am Eurasian J Sust Agric.* 2009; 3:862-76.
3. Rojas JJ, Ochoa VJ, Ocampo SA, Muñoz JF. Screening for antimicrobial activity of ten medicinal plants used in Colombian folkloric medicine: A possible alternative in the treatment of non-nosocomial infections. *BMC Complement Altern Med.* 2006; 6:2.
4. Leal F & Clavijo CM. Screening for antimicrobial activity of ten medicinal plants used in Colombian folkloric medicine: A possible alternative in the treatment of non-nosocomial infections. *Rev Unell Cienc Tec.* 2010. 28: 78-86.
5. Castro-Luna AC. Contribución al estudio químico de *Bixa orellana* L. ó “Achiote” y su importancia como aditivo en la industria alimentaria. [Tesis]. Lima (Perú): Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1996. 120 p.
6. Lans C, Harper T, Georges K, Bridgewater E. Medicinal plants used for dogs in Trinidad and Tobago. *Prevent Vet Med.* 2000; 45:201-20.
7. INS. Maca-Achiote\_Vademecum. 2010. Obtenido de [https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/censi/Achiote\\_Vademecum.pdf](https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/censi/Achiote_Vademecum.pdf)
8. Revilla J. Plantas da Amazonia: oportunidades económicas e sustentáveis. *Manaus: SEBRAE: INPA.* 2000.
9. Fleischer T, Ameade EPK, Mensah MLK, Sawyer IK. Antimicrobial activity of the leaves and seeds of *Bixa Orellana*. *Fitoterapia.* 2003; 74:136-8.
10. Deshmukh, S, Shrivastava B, Sharma P, Jain HK, Ganesh N. Pharmacognostical and phytochemical investigation of leaves of *Bixa orellana* linn. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2013; 22:247-52.
11. Radhika B. Pharmacognostic and Preliminary Phytochemical Evaluation of the leaves of *Bixa orellana*. *Pharmacog J.* 2010; 2:132-6.
12. Ramakrishna A & Ravishankar GA. Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants. *Plant Signal Behav.* 2011; 6:1720–31.

13. Ramírez T. Evaluación de la Actividad Hipoglicemiante del Extracto Acuoso de las Hojas de *Bixa orellana* “Achiote” [Tesis]. Ayacucho (Perú): Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2001. 23-31.
14. Miranda M. Farmacognosia y Productos Naturales. Ed Félix Varela. Ciudad de La Habana, Cuba. 2003. 135-41.
15. Shilpi JA, Rahman TU, Uddin SJ, Alam S, Sadhu SK, Seidel V. Preliminary Pharmacological Screening of *Bixa orellana* Leaves. J Ethnopharmacol. 2006; 108:264-71.
16. Paumgartten FJ, De-Carvalho RR, Araujo IB, Pinto FM, Borges OO, Souza CA, Kuriyama SN. Evaluation of the Developmental Toxicity of Annatto in the Rat. Food Chem Toxicol. 2002; 40:1595-601.
17. Alves de Lima RO, Azevedo L, Ribeiro LR, Salvadori DM. Study on the Mutagenicity and Antimutagenicity of a Natural Food Colour (Annatto) in Mouse Bone Marrow Cells. Food Chem Toxicol. 2003; 41:189-92.
18. Hagiwara A, Imai N, Ichihara T, Sano M, Tamano S, Aoki H, Yasuhara K, Koda T, Nakamura M, Shirai T. A Thirteen-week Oral Toxicity Study of Annatto Extract (Norbixin), a Natural Food Color Extracted from the Seed Coat of Annatto (*Bixa orellana* L.), in Sprague-Dawley Rats. Food Chem Toxicol. 2003; 41:1157-64.
19. Miranda MM. Factores restrictivos en la exportación de achiote (*Bixa orellana* Linneo) a los Estados Unidos en los periodos 2012 - 2016. [Tesis]. Huancavelica (Perú): Universidad Nacional de Huancavelica. 2019. 106 p.
20. Savithramma N, Yugandhar P, Bhummi G. A review on medicinal plants as a potential source for cancer. Int J Pharm Sci Rev Res. 2014; 26:235-48.
21. Tuesta-Gómez ZA. Efecto de la temperatura de secado y evaluación de la capacidad antioxidante de la hoja de achiote (*Bixa orellana* L.), para la utilización en la elaboración de filtrante en la provincia de Coronel Portillo. [Tesis]. Pucallpa (Perú): Universidad Nacional de Ucayali. 2020. 100 p.
22. Sepúlveda-Rincón CT, Gómez GLC, Montoya JEZ. Extracción de compuestos fenólicos y actividad antioxidante de hojas de *Bixa orellana* L. (achiote). Rev Cub Plant Med. 2016; 21: 133-44.
23. Sepúlveda-Rincón CT, Montoya JEZ, Gómez GLC. Optimizing the extraction of phenolic compounds from *Bixa orellana* L. and effect of physicochemical conditions on its antioxidant activity. J Med Plant Res. 2014; 8: 1333-9.

24. Yong YK, Zakaria ZA, Kadir AA, Somchit MN, Lian GEC, Ahmad Z. Chemical constituents and antihistamine activity of *Bixa orellana* leaf extract. BMC Complement Altern Med. 2013; 13: 13-32.
25. Manganelli L, Fonseca YS, Ledo NA, Borges GF, Ramos GA, Silva BA, Barbosa LM. Estudo etnobotânico do uso de *Bixa orellana* L. (urucum) por agricultores do Extremo Sul da Bahia. Rev Cub Plant Med. 2018; 23.
26. Huamán O, Sandoval M, Arnao I, Bejar E. Antiulcer effect of lyophilized hydroalcoholic extract of *Bixa orellana* (annatto) leaves in rats. An Fac Med. 2009; 70: 97-102.
27. Huamán O, Sandoval M, Bejar E, Huaman Z, Tarazona V. Efecto de los extractos acuoso e hidroetanólico de hojas de *Bixa orellana* (achiote) sobre los indicadores no enzimáticos de la hepatotoxicidad por paracetamol, en ratas. An Fac Med. 2013; 74: 279-83.
28. Betancourt B, Betancourt JB, Gorriti A, Córdova A, Ríos F, Ríos D, Flores G, López D, Cruz A. Actividad analgésica del extracto acuoso liofilizado de las hojas de *Bixa orellana* L. en ratones albinos. Cien Invest. 2006; 9:69-72.
29. Milagros JML & Nieves RMP. Efecto cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bixa orellana* L. sobre heridas superficiales en ratones albinos. [Thesis]. Chimbote (Perú): Universidad San Pedro. 2019. 49 p.
30. Radhika B, Begum N, Srisailam K, Reddy VM. Diuretic activity of *Bixa orellana* Linn. leaf Extracts. Indian J Nat Prod Res. 2010; 1:353-5.
31. Pillai S, Soni S, Dhulap S, Hirwani RR. Pharmacological and cosmeceutical applications of *Bixa orellana* L.: A review of the scientific and patent literature. Indian J Nat Prod Res. 2018; 9:281-9.
32. Medina-Flores DA, Ulloa-Urizar G, Camare-Colarossi R, Caballero-García S, Mayta-Tovalino F, Del Valle-Mendoza, J. Antibacterial activity of *Bixa orellana* L. (achiote) against *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis*. Asian Pacific J Trop Biomed. 2016; 6: 400-3.
33. Kar B, Chandar B, Rachana SS, Bhattacharya H, Bhattacharya D. Antibacterial and genotoxic activity of *Bixa orellana*, a folk medicine and food supplement against multidrug resistant clinical isolates. J Herb Med. 2022; 32: 100502.
34. Moraes-Neto RN, Coutinho GG, Ataíde ACS, Rezende AO, Nascimento CEC, Albuquerque RP, Rocha CQ, Rêgo AS, Cartágenes MSS, Abreu-Silva AL, Santos IVF,

- Santos CBR, Guerra RNM, Ribeiro RM, Monteiro-Neto V, Sousa EM, Carvalho RC. Ethyl Acetate Fraction of *Bixa orellana* and Its Component Ellagic Acid Exert Antibacterial and Anti-Inflammatory Properties against *Mycobacterium abscessus* subsp. *masiliense*. *Antibiotics*. 2022; 11: 817.
35. Singh P & Vidyasagar G. Antidermatophytic activity of young leaves methanolic extract of *Bixa orellana*. *Biology*. 2017; Corpus ID: 212601720.
36. Freixa B, Roser V, Vargas L, Lozano N, Adzet T, Cañigüeral S. Screening for antifungal activity of nineteen Latin American plants. *Phytother Res*. 1998; 12: 427-30.
37. Cáceres A, Menéndez H, Méndez E, Cohobón E, Samayoa BE, Jauregui E, Peralta E, Carrillo G. Antigonorrhoeal Activity of Plants Used in Guatemala for the Treatment of Sexually Transmitted Diseases. *J Ethnopharmacol*. 1995; 48:85-8.
38. Jena S & Bhatnagar S. Antifungal activity of *Bixa orellana* leaf extract against *Aspergillus flavus* and *Aspergillus niger*. *World J Pharm Res*. 2021; 10: 1148-54.
39. Almeida CR, Silva RB, Marques MJ, Chavasco JK. Evaluation of antiparasitic activity of hydroethanolic extracts from root, stem and leaf of *Bixa orellana* L. on *Leishmania amazonensis* samples. *Rev Univ Vale Rio Verde*. 2012; 10: 384-91.
40. Otero R, Fonnegra R, Jiménez SL, Núñez V, Evans N, Alzate SP, García ME, Saldarriaga M, Del Valle G, Osorio R, Díaz A, Valderrama R, Duque A, Vélez HN. Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia: Part I: traditional use of plants. *J Ethnopharmacol*. 2000; 71: 493-504.
41. Guevara-Cholón GP & Rosales-Azabache MP. Acción reductora del extracto hidroalcohólico de las hojas maduras de *Bixa orellana* L. sobre el peróxido de hidrógeno. 2021. [Tesis]. Trujillo (Perú): Universidad Nacional de Trujillo. 30 p.
42. Zarza-García AL, Sauri-Duch E, Raddatz-Mota D, Cuevas-Glory LF, Pinzón-López, LL, Rivera-Cabrera F, Mendoza-Espinoza J. Pharmacological, phytochemical and morphological study of three mayan accessions of *Bixa orellana* L. Leaves". *Emirates J Food Agricult*, 2017; 9: 163-9.
43. Tagne MAF, Akaou H, Noubissi PA, Fondjo AF, Rékabi Y, Wambe H, Kamgang R, Oyono JLE. Effect of the Hydroethanolic Extract of *Bixa orellana* Linn (Bixaceae) Leaves on Castor Oil-Induced Diarrhea in Swiss Albino Mice. *Gastroenterol Res Pract*. 2019; 1:6963548.
44. Tagne MAF, Kom B, Fondjo AF, Noubissi PA, Tangué BT, Gaffo EF, Fankem GO, Wambe H, Mukam JN, Kamgang R. Evaluation of Anticolitis and Antioxidant Properties

of *Bixa orellana* (Bixaceae) Leaf Hydroethanolic Extract on Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Rats. *Curr Ther Res.* 2022; 97:100685.

45. Aktary N, Sultana S, Hossain ML. Assessment of analgesic and neuropharmacological activity of leaves of *Bixa orellana* (Family: Bixaceae). *Int J Sci Rep.* 2020; 6:13-20.

46. Zuraini A, Somchit MN, Hamid RA, et al. 2007. Inhibitions of acute and chronic inflammations by *Bixa orellana* leaves extract. *Planta Med* 73-P.

47. Yong YK, Chiong HS, Somchit MN, Ahmad Z. *Bixa orellana* leaf extract suppresses histamine-induced endothelial hyperpermeability via the PLC-NO-cGMP signaling cascade. *BMC Complement Altern Med.* 2015; 15: 356.

48. Ancheta-Henríquez JL & Guzmán-Santamaría MG. Efecto citoprotector del extracto acuoso de hojas de *Bixa orellana* (achiote) en úlceras gástricas inducidas por indometacina en un modelo de ratones. 2011. [Tesis]. La Libertad (El Salvador): Universidad Dr. José Matias Delgado. 66 p.

49. Cisneros-Hilario B, Arroyo-Acevedo J, Fernandez-Araújo B. Efecto protector del extracto etanólico de las hojas de *Bixa orellana* L. “achiote” sobre la hiperplasia prostática benigna en ratas. *Conoc Desarrollo.* 2014; 5: 57-64.

50. Huamán O, Sandoval M, Béjar E, Huamán Z, Sánchez C. Efecto del extracto acuoso de hojas de *Bixa orellana* (achiote) sobre la hiperplasia benigna de próstata inducida por enantato de testosterona en ratas. *An Fac Med.* 2012; 73.

51. Kao CL, Hsieh CJ, Chen CY, Liu CM. The Pharmacological Effects of Natural Products and Herbs in Benign Prostatic Hyperplasia. *Austin J Nut Food Sci.* 2014; 2: 1054.

52. González R, Ballester I, López-Posadas R, Suárez MD, Zarzuelo A, Martínez-Augustin O, Sánchez de Medina F. Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2011; 51:331-362.

## CAPITULO IX. ANEXOS

Tabla 1. Actividades farmacológicas de hojas de *Bixa orellana* L.

Actividad	Extracto	Detalles	Referencias
Antibacteriana	Metanólico	Contra <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923 y <i>Bacillus pumilus</i>	Pillai et al., 2018
	Metanólico	Contra <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Shigella dysenteriae</i>	Shilpi et al., 2006
	Metanólico	Contra <i>Streptococcus mutans</i> y <i>S. sanguinis</i>	Medina-Flores et al., 2016
	Metanólico	Contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Singh and Vidyasagar, 2017
	Etanólico	Contra <i>Vibrio cholerae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Shigella flexinaria</i> , <i>Salmonella enterica</i> serover typhi, <i>Acinetobacter</i> sp. y <i>Shigella boydii</i>	Kar et al., 2022
	Acetato de etilo	Contra <i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> (Mabs)	Moraes-Neto et al., 2022
Antifúngica	Diclorometánico	Contra <i>Cladosporium cladosporioides</i> CECT 2111 y <i>Tricophyton mentagrophytes</i> CECT 2795	Freixa et al., 1998
	Metanólico	Contra <i>Microsporum gypseum</i> CECT 2908 y <i>Tricophyton mentagrophytes</i> CECT 2795	Freixa et al., 1998

	Metanólico	Contra <i>Candida albicans</i> , <i>T. rubrum</i> , <i>Microsporium gypseum</i> , <i>T. tonsurans</i> y <i>T. mentagrophytes</i>	Singh y Vidyasagar, 2017
	Etanólico	Contra <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cáceres et al., 1995
	Clorofórmico	Contra <i>A. flavus</i> y <i>A. niger</i>	Jena and Bhatnagar, 2021
Antiprotozoaria	Etanólico	Contra <i>Leishmania amazonensis</i>	Almeida et al., 2012
Antiofídica	Etanólico	Contra veneno de <i>Bothrops atrax</i>	Otero et al., 2000
	Metanólico	Ensayo DPPH	Shilpi et al., 2006
Antioxidante	Etanólico	Potencial reductor de Peróxido de Hidrógeno	Guevara-Cholón y Rosales-Azabache, 2021
	Etanólico	Ensayo ABTS	Zarza-García et al., 2017
Anti diarreica	Etanólico	Ensayo de inducción por aceite de Castor	Tagne et al., 2019
Anti colitis ulcerativa	Etanólico	Ensayo de inducción por ácido acético	Tagne et al., 2022
Reguladora de sueño	Metanólico	Ensayo de inducción por Pentobarbitona	Shilpi et al., 2006
Anticonvulsivante	Metanólico	Ensayo de inducción por Strichinina	Shilpi et al., 2006



	Metanólico	Ensayo de inducción por ácido acético	Shilpi et al., 2006
Analgésica	Acuoso	Ensayo a través de Hot plate y contracciones abdominales	Betancourt et al., 2006
Nociceptiva	Metanólico	Evaluación por tiempo de respuesta	Aktary et al., 2020
	Acuoso	Ensayo de inducción por Carragenina	Zarza-García et al., 2017
Anti-inflamatoria	Acuoso	Ensayos de inducción por Carragenina, histamina, serotonina and bradicinina y modelo crónico	Zuraini et al., 2007
	Acetato de etilo	Encabo de edema de pata	Moraes-Neto et al., 2022
Gastroprotectiva	Etanólico	Inhibición de lesiones gástricas por acción protectora y inhibición de migración de células inflamatorias	Huamán et al., 2009
	Acuoso	Efecto citoprotector en úlceras gástricas inducidas por indometacina	Ancheta-Henríquez y Guzmán-Santamaría, 2011
Hepatoprotective	Etanólico	Inhibición de toxicidad por paracetamol	Huamán et al., 2013
Cicatrizante	Etanólico	Modelo de cicatrización en ratones Albino	Milagros y Nieves, 2019

	Acuoso	Ensayo por edema de pata inducido por histamina	Yong et al, 2013
Antihistamínica			Yong et al,
	Acuoso	Investigación de mecanismo	2015
	Etanólico	Inhibición de hiperplasia prostática	Cisneros-Hilario et al., 2014
Anti-prostatitis		Inhibición de hiperplasia prostática	Huamán et al., 2012
	Metanólico	Ensayo de inducción por furosemida	Radhika, 2010b
Diurética			