

Artículo original

Validación de un método espectrofotométrico para el ciprofloxacino 0,2 %, formulación ótica

Validation of a Spectrophotometric Method for Ciprofloxacin 0.2 %, Otic formulation

Hainet Ochoa Abad¹ <https://orcid.org/0000-0003-1792-0279>

Gisela Ramírez Torres¹ <https://orcid.org/0000-0002-8510-5295>

Odalys Madrazo Alonso¹ <https://orcid.org/0000-0001-8925-2033>

Mirna Fernández Cervera^{2*} <https://orcid.org/0000-0001-6537-3367>

Carlos Romeu Carballo¹ <https://orcid.org/0000-0001-7598-9069>

Martha Botet García³ <https://orcid.org/0000-0002-7593-5092>

¹Unidad de Desarrollo de Medicamentos-Empresa Laboratorios Farmacéuticos AICA. La Habana, Cuba.

²Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana. Cuba.

³Empresa Laboratorios Farmacéuticos Aica. Unidad Empresarial de Base Julio Trigo. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mirnafc@ifal.uh.cu

RESUMEN

Introducción: El ciprofloxacino 0,2 % en gotas óticas constituye el tratamiento de elección para la otitis externa, pero no se encuentra disponible en el país. Como terapia alternativa se utilizan las soluciones oftálmicas, que no siempre son adecuadas desde el punto de vista fisiológico y terapéutico.

Objetivo: Validar un método espectrofotométrico para el control de calidad de la gota ótica de ciprofloxacino 0,2 %.

Métodos: Los parámetros evaluados se correspondieron con lo establecido internacionalmente para técnicas cuantitativas. La especificidad se evaluó frente a los excipientes; la linealidad en el rango de concentraciones entre el 80 y el 120 %; la exactitud en cinco niveles de concentración y la precisión a través de la repetibilidad y precisión intermedia. En el método espectrofotométrico se determinaron las absorbancias de la solución de referencia y de la muestra a

277 nm, se empleó como disolvente agua destilada. El método validado se aplicó para la valoración de lotes pilotos de la formulación de gota ótica recién elaborados.

Resultados: Se demostró que el método fue bastante lineal, específico, preciso y exacto para la determinación del contenido de ciprofloxacino en la formulación de gota ótica. La valoración de los lotes pilotos, recién elaborados, cumplió con el criterio establecido. Se validó para el control de calidad del producto terminado un método simple, reproducible y económico.

Conclusiones: La cuantificación del clorhidrato de ciprofloxacino, a través del método espectrofotométrico, resultó específica, lineal, precisa y exacta, por lo que se demostró su aplicación para el control de calidad de la formulación ótica.

Palabras clave: clorhidrato de ciprofloxacino; validación; gota ótica; espectrofotometría UV.

ABSTRACT

Introduction: Ciprofloxacin 0.2 % in otic drops constitutes the treatment of choice for outer otitis, but it is not available in the country. As an alternative therapy, ophthalmic solutions are used, which are not always adequate from the physiological and therapeutic point of view.

Objective: To validate a spectrophotometric method for quality control of ciprofloxacin 0.2% otic drop.

Methods: The parameters evaluated corresponded to those established internationally for quantitative techniques. Specificity was evaluated against excipients; linearity in the concentration ranged between 80 and 120 %; accuracy at five concentration levels and precision through repeatability and intermediate precision. In the spectrophotometric method, the absorbances of the reference solution and the sample were determined at 277 nm, using distilled water as solvent. The validated method was applied for the titration of pilot batches of the recently elaborated otic drop formula.

Results: It was demonstrated that the method was quite linear, specific, precise and accurate for the determination of ciprofloxacin content in the otic drop formulation. The titration of the pilot batches, freshly produced, met the established criteria. A simple, reproducible and cost-effective method was validated for quality control of the finished product.

Conclusions: The quantification of ciprofloxacin hydrochloride, through the spectrophotometric method, was specific, linear, precise and accurate, thus demonstrating its application for the quality control of the otic formula.

Keywords: ciprofloxacin hydrochloride; validation; otic drop; UV spectrophotometry.

Recibido: 18/04/2022

Aceptado: 06/12/2022

Introducción

La otitis externa o comúnmente conocida como otitis del nadador, es un padecimiento dermatológico que se caracteriza por un proceso inflamatorio de la piel del conducto auditivo externo. La incidencia de esta afección se estima entre el 3 % y el 10 % de la población mundial y aumenta en climas húmedos y calientes.^(1,2)

El ciprofloxacino constituye la terapia de primera elección para tratar diversas afecciones con un amplio espectro antibacteriano, que se dirige, principalmente, contra bacterias grampositivas, algunos anaerobios y micobacterias.⁽³⁾ El ciprofloxacino 0,2 % en gota ótica constituye el tratamiento de elección para la otitis externa, a nivel nacional su comercialización y distribución es limitada e insuficiente, ya que depende de productos importados.^(4,5)

Se describen varios métodos analíticos para la determinación de este ingrediente farmacéutico activo (IFA) en diferentes preparaciones farmacéuticas. Estos incluyen la espectrofotometría ultravioleta (UV)-visible (VIS) y la cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), siendo esta última el método oficial para su análisis.^(6,7) Para el estudio de rutina este método consume más tiempo y es más caro.⁽⁸⁾

La espectrofotometría UV también ha sido reportada para la cuantificación del ciprofloxacino en diferentes formas de presentación.^(9,10,11) Se ha descrito un método colorimétrico a través del uso de reactivos caros y pasos de extracción laboriosos, que requieren tiempo para que se produzca la reacción entre el analito y el agente colorimétrico.⁽⁸⁾ Entre las ventajas de la espectrofotometría, sobre otros métodos analíticos de laboratorio, se

encuentra su rapidez, precisión, versatilidad, facilidad en uso y eficiencia en costo.^(12,13,14)

El ciprofloxacino en gota ótica no se registra oficialmente ni en la farmacopea británica ni en la norteamericana. Teniendo en cuenta la necesidad de contar con un producto nacional de ciprofloxacino en gota ótica, se desarrolló una formulación con vistas a cubrir su demanda.⁽⁷⁾ El presente trabajo se propuso validar un método espectrofotométrico para el control de calidad de la gota ótica de ciprofloxacino 0,2 %.

Métodos

Sustancia de referencia química (SRQ) de clorhidrato de ciprofloxacino, Lote 171103, valoración 100,6 % en base anhidra (Unidad Empresarial de Base Julio Trigo, Cuba), trazable al patrón de clorhidrato ciprofloxacino USP H0H087. Se emplearon tres lotes pilotos de la formulación de ciprofloxacino 0,2 % identificados como EP 18028, EP 18029 y EP 18030.

Cuantificación del principio activo por espectrofotometría

Solución de referencia: se pesó y transfirió 10,0 mg de la SRQ de clorhidrato de ciprofloxacino y se disolvió en agua, para obtener una concentración final de 0,005 mg/mL.

Solución muestra: se transfirió 5 mL de la gota ótica de ciprofloxacino a un matraz volumétrico de 100 mL, incorporando 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, hasta obtener una concentración de 0,005 mg/mL.

Se determinó la absorbancia (espectrofotómetro Genesys10uv Scanning, Japón) del placebo, de la muestra y la solución de referencia a una longitud de onda de 277 nm, en celdas de 1 cm del paso de la luz, usando agua destilada como blanco.

Validación del método espectrofotométrico: se validó el método,^(6,15) a través del proceso de los datos resultantes del estudio con el programa Statgraphics Plus para Windows 5,1 (EE. UU.).

Especificidad: se analizó el placebo, la SRQ y la muestra a una concentración de 0,005 mg/mL (100,0 %). Se determinó la absorbancia (Abs) a 277 nm para analizar la posible interferencia de los componentes de la matriz (placebo) con el ingrediente activo. El método debe ser específico frente al placebo, es decir, no deben aparecer señales analíticas en el placebo a la misma longitud de onda

de trabajo. La absorbancia medida para la muestra de clorhidrato de ciprofloxacino debe ser similar a la de la SRQ.

Exactitud: se utilizaron cinco concentraciones en el intervalo entre el 80 % y el 120 % del valor de la concentración de clorhidrato de ciprofloxacino. Se realizó tres réplicas para cada nivel y se determinó el porcentaje de recuperación. El coeficiente de variabilidad (CV) para cada nivel ensayado debe ser $\leq 3,0$ % y los porcentajes de recobrado entre 97–103 %, determinándose el valor de recobrado medio. Se aplicó la prueba t de Student para demostrar que no existían diferencias significativas entre el valor medio de recobro obtenido y el 100 %. Se comparó la concentración añadida contra la concentración recuperada, si el valor p de la prueba de Fischer era superior o igual a 0,05, para un 95,0 % de confianza, no existían diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos experimentalmente y los teóricos, de cada nivel.

Linealidad: mediante este parámetro se confirmó también la exactitud, en el mismo intervalo, y se graficó la concentración añadida contra la concentración recuperada. Se verificó la correlación entre las concentraciones añadidas y recuperadas con el coeficiente de correlación (r), el cual debió ser $\geq 0,99$ y el coeficiente de determinación (r^2), el cual tuvo que ser $\geq 0,98$, el intercepto debió ser aproximadamente cero y la pendiente cercana a uno. Se aplicó la prueba de t de Student para indicar la correlación existente entre la absorbancia y la concentración. Se demostró que no existen diferencias significativas entre la concentración y la señal medida, si la $t_{\text{exp}} < t_{\text{tab}}$.

Repetibilidad: se prepararon muestras para tres niveles diferentes de concentraciones de ciprofloxacino 0,2 %; una inferior, media y superior (80-100-120 %) del intervalo especificado. Se realizaron tres lecturas por cada nivel de concentración, bajo las mismas condiciones (mismo analista y día). El CV $\leq 3,0$ %, la G experimental (G_{exp}) debe ser menor que la G tabulada (G_{tab}), analizando las dispersiones entre las determinaciones repetidas.

Precisión intermedia: dos analistas del laboratorio repitieron el procedimiento en dos días diferentes. Utilizaron una muestra al 100 % de la dosis. La comparación entre analistas y días se realizó a través de un método de análisis de varianza. El CV $\leq 3,0$ %. Si el p valor de la prueba de Fischer es superior o igual a 0,05, no existen diferencias estadísticamente significativas las medias de las dos variables (analistas y días), para un nivel de significación del 95,0 % de confianza.

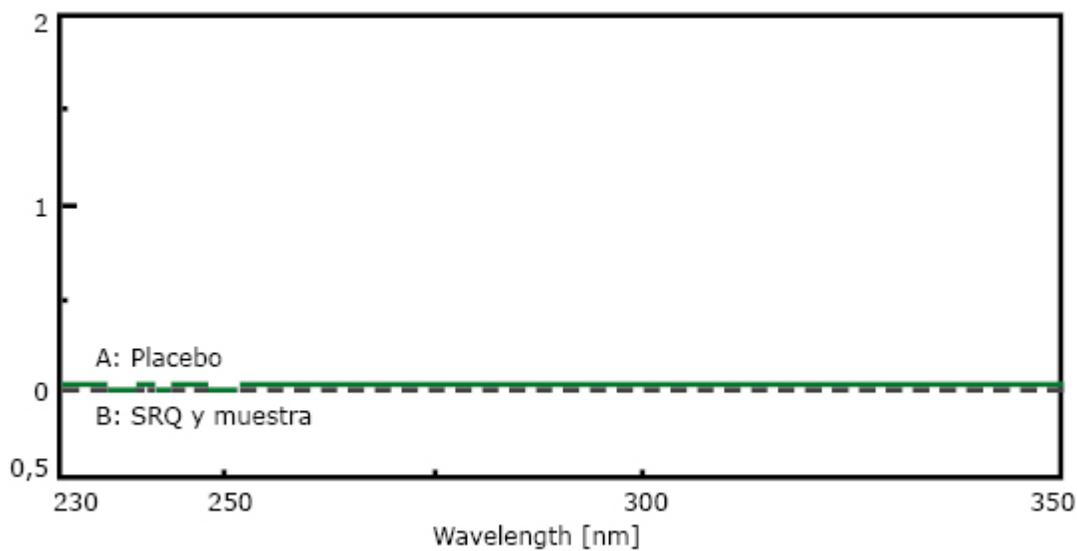
Aplicación del método de análisis

El método se aplicó para la cuantificación del analito en lotes pilotos de la formulación que recién se elaboró. Las determinaciones se realizaron por triplicado estimando la media.

Resultados

En la figura 1 aparecen los espectros de absorción correspondientes al placebo, la SRQ y la muestra, observando un máximo de absorción a 277 nm en el espectro de la SRQ y la muestra, con valores de absorbancia similares.

A) Placebo



B) SRQ y Muestra

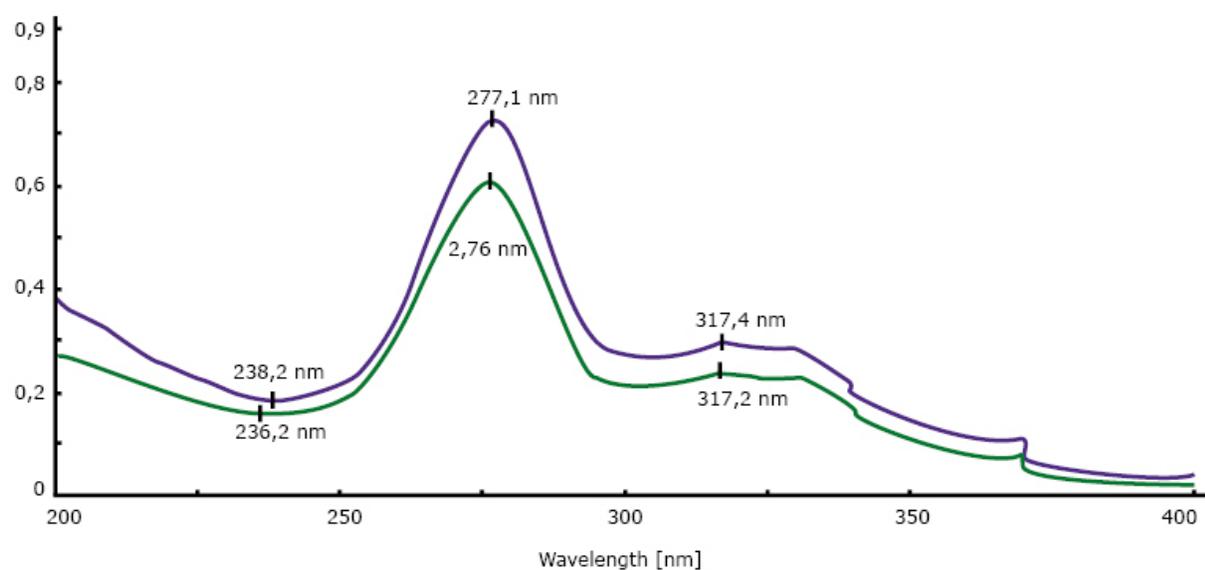


Fig. 1 - Espectros de absorción UV. A) Placebo, B) SRQ (verde) y muestra (azul).

Los resultados estadísticos de la prueba de linealidad y precisión se observan en la tabla 1, mientras que la tabla 2 muestra los de la exactitud.

Tabla 1 - Resultados estadísticos de la linealidad y precisión

Parámetro		Resultado	Criterio
Ecuación de la recta		0,31769X+ 0,0018	$y = a x + b$
r		0,9998	$r \geq 0,99$
r ²		0,9996	$r \geq 0,98$
CVfr (%)		0,31	$CV_{fr} < 5,0 \%$
Intercepto		$t_{exp} 0,40 < t_{tab} 1,71$	$t_{exp} < t_{tab}$
Repetibilidad	80 %	X = 79,71 % CV = 0,36 %	CV ≤ 3,0 %
	90 %	X = 89,49 % CV = 0,10 %	
	100 %	X = 100,11 % CV = 0,09 %	
	CV _{total} G _{exp}	CV _{total} = 0,18 % G _{exp} = 0,57 G _{tab} = 0,87	CV _{total} ≤ 3,0 % G _{exp} < G _{tab}
Precisión intermedia	Día 1	X = 105,15 % CV = 0,10 %	CV ≤ 3,0 %
	Día 2	X = 105,09 % CV = 0,10 %	
	$p = 0,518$		$p > 0,05$
	Analista 1	X = 105,09 % CV = 0,10 %	CV ≤ 3,0 %
	Analista 2	X = 105,09 % CV = 0,10 %	
	$p = 0,422$		$p > 0,05$

Tabla 2 - Exactitud del método

Parámetro		Valor medio	Resultado	Criterio
R (%)	80 %	80,00	R = 99,97 % CV _{total} = 0,14 % G _{exp} = 0,33 G _{tab} = 0,87 $t_{exp} 0,67 < t_{tab} 1,71$ $p_{80\%} = 0,997$ $p_{90\%} = 0,422$ $p_{100\%} = 0,173$ $p_{110\%} = 0,997$ $p_{120\%} = 0,422$	R = 97-103 % CV _{total} ≤ 3,0 % G _{exp} < G _{tab} $t_{exp} < t_{tab}$ $p > 0,05$
	90 %	89,92		
	100 %	100,08		
	110 %	110,00		
	120 %	119,85		
CV (%)	80 %	0,175		
	90 %	0,155		
	100 %	0,140		
	110 %	0,127		
	120 %	0,117		
Ecuación de la recta		0,9976X + 0,208		$y = a x + b$

r	0,999986	$r \geq 0,99$
r ²	0,999963	$r \geq 0,98$
t _{exp}	t _{exp} 0,23 < t _{tab} 2,16	t _{exp} < t _{tab}

Los resultados de la determinación del contenido de los lotes pilotos de la gota ótica de ciprofloxacino 0,2 %, recién elaborados, se aprecian en la tabla 3.

Tabla 3 - Valoración de lotes pilotos recién elaborados (valor medio de tres réplicas)

Lote	Valoración (%)	Criterio
EP 18028	105,10	90 - 110 %
EP 18029	104,95	
EP 18030	104,89	

Discusión

El empleo de un método para el control de calidad de la gota ótica de ciprofloxacino 0,2 %, por espectrofotometría UV requería, previamente, validar el mismo de manera exhaustiva, según los parámetros de linealidad, exactitud, precisión y especificidad.

En la selección del método espectrofotométrico se tuvo en cuenta la estructura del fármaco, la cual presenta grupos cromóforos como dobles enlaces carbono-carbono, sistemas aromáticos y grupos carbonilos, los cuales desarrollan corrimiento batocrómico y absorben en el ultravioleta. Este método permite obtener de forma muy rápida la concentración del analito en estudio, por lo que es recomendable su empleo en el control de calidad del producto, de esta manera se permite continuar con el proceso tecnológico de una forma agilizada.

El placebo no presenta señal analítica a la longitud de onda de trabajo, lo que indica que no existen interferencias con el analito, por lo que el método resultó suficientemente específico para el control de calidad de la formulación ótica.

Reportes anteriores, describen el uso del método espectrofotométrico para la cuantificación de ciprofloxacino solo,^(11,12) o combinado con otros fármacos.^(9,10,13,14) Sin embargo, el método que se desarrolló resulta más económico ya que emplea como disolvente agua destilada, el reactivo más barato, de esta manera coincide con otros autores.⁽⁸⁾

Existe fuerte relación entre la variable dependiente (Y, absorción) y la independiente (X, concentración) dado que el valor del coeficiente de

correlación fue superior al 99,0 % y el coeficiente de determinación mayor del 98,0 %. El grado de ajuste o sensibilidad se demostró, además, por el valor del coeficiente de los factores de respuestas (CVfr), que fue inferior al 5,0 %. Se demuestra que no existen diferencias significativas entre la concentración y la señal medida, siendo la $t_{\text{exp}} < t_{\text{tab}}$, lo que permite afirmar que el intercepto no fue significativo.

Al evaluar la precisión en condiciones de repetibilidad, en los tres niveles de concentración se obtuvieron coeficientes de variación menores al criterio $\leq 3,0$ %. Al comparar las varianzas con el uso de la prueba de Cochran, el valor de G experimental fue menor que el tabulado ($G_{\text{exp}} < G_{\text{tab}}$), lo que demuestra que no existen diferencias significativas entre las dispersiones para cada nivel ensayado, lo que indica una variabilidad mínima en el proceso analítico y, por tanto, una capacidad alta de obtener valores muy cercanos entre sí.

Los valores obtenidos del procesamiento estadístico demuestran que no existen diferencias significativas al realizar la comparación, entre días y entre analistas pues, los valores de probabilidad obtenidos para cada una de las pruebas fueron superiores a 0,05, para un 95,0 % de confianza. Esto significa que el método analizado fue preciso en condiciones operativas diferentes, teniendo en cuenta días y analistas.

Los porcentajes de recobro estuvieron dentro del límite establecido para los métodos espectrofotométricos (97-103 %) y los CV menores al criterio establecido: $\leq 3,0$ %. En la influencia del factor concentración sobre la variabilidad de los resultados de la exactitud, al aplicar la prueba de Cochran, el valor de G fue menor que el de Gtabulado, para una probabilidad de 0,05, por tanto, las varianzas de las concentraciones que se emplearon fueron equivalentes, lo que indicó que la concentración no influyó en la variabilidad de los resultados en el rango estudiado. Al realizar la prueba de significación entre la recuperación, las medias y el 100 % de recuperación, el valor de t de Student que se calculó fue menor que el tabulado, lo que confirmó la elevada exactitud del método ya que el recobrado medio no difiere significativamente del 100 %. Puede afirmarse que los errores sistemáticos tuvieron muy bajo impacto en la calidad de los resultados y al cumplir con los indicadores establecidos, el método espectrofotométrico puede ser utilizado para la finalidad propuesta. Se demuestra que el método permite determinar con exactitud el analito, en el intervalo de 80 a 120 %, en las condiciones de trabajo estudiadas.

Para cada uno de los niveles ensayados, la prueba de significación realizada cumplió con el criterio de aceptación, siendo el valor de probabilidad mayor de 0,05 demostrando la poca variabilidad entre la concentración verdadera y la concentración obtenida experimentalmente, por tanto, no existen diferencias significativas entre los valores verdaderos y los experimentales.

Existe correlación lineal entre los valores añadidos y recuperados, obteniéndose una línea recta. El valor de la pendiente fue cercano a la unidad y el intercepto no significativo, siendo la t experimental menor que la t tabulada, por lo que se concluye que hay una adecuada linealidad y, por tanto, el método desarrollado posee una excelente exactitud.

El cumplimiento de las exigencias internacionales para la validación de técnicas analíticas garantiza que el método espectrofotométrico sea específico, lineal, preciso y exacto para la determinación del clorhidrato de ciprofloxacino en la formulación ótica.

Los resultados de la valoración del producto se encuentran dentro del rango establecido, lo que demuestra la reproducibilidad entre los lotes fabricados en la planta de producción, Unidad Empresarial de Base, Laboratorio Farmacéutico Julio Trigo.

Se puede concluir que la cuantificación del clorhidrato de ciprofloxacino, empleando el método espectrofotométrico, resultó específica, lineal, precisa y exacta. Un método simple, reproducible y económico fue validado por lo que puede ser aplicado al control de la calidad de la formulación ótica.

Referencias bibliográficas

1. Mate I, Ordóñez O, Romero A. Otitis externa. Infecciones en pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. Guía ABE. Madrid: Grupo de Patología Infecciosa de AEPap (GPI-AEPAP). 2019 [acceso 12/01/2022]. Disponible en: <http://www.guia-abe.es>
2. Lombana E, Lombana MA, Miranda MC. Otitis externa difusa: ¿una patología trivial? Gaceta Médica Boliviana. 2021;44(2). DOI: [10.47993/gmb.v44i2.268](https://doi.org/10.47993/gmb.v44i2.268)
3. Papadakis MA, McPhee S. Diagnóstico clínico y tratamiento. Enfermedades del oído, nariz y garganta. Enfermedades del canal auditivo. Editores: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. McGraw-Hill Education. 2020 [acceso 12/01/2022]. Disponible en:

<https://mhmedical.com/searchresults.aspx?q=Enfermedades+del+canal+auditivo&page=1>

4. Larach F, Astorquiza C. Otitis externa: diagnóstico y manejo. Revista Médica Clínica Las Condes. 2016;27(6):898-04. DOI: [10.1016/j.rmclc.2016.11.019](https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.11.019)
5. Colectivo de autores. Cuadro Básico de Medicamentos; Médicas. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2019 [acceso 15/02/2021]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/cuadro_basico_medicamentos_2019.pdf&ved=2ahUKEwj4rISl6uP9AhXDFfKfHaeYC6lQFnoEAcQAQ&usq=AOvVaw18v0WCSaw_zMfwPe1XYI1t
6. United States Pharmacopoeia. US Pharmacopoeia Convention. Rockville: Mack Printing; 2019 [acceso 17/01/2022];42. Disponible en: <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-42-nf-37>
7. Besada L, Romeu CR, Ramírez G. Validación del método cromatográfico para estudios de estabilidad del ciprofloxacino clorhidrato 0,2 % gota ótica. Rev. Cub Farm. 2022 [acceso 12/01/2022];55(1):e688. Disponible en: <http://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/issue/view/22>
8. Rajia S, Hasan I, Amin R, Islam MA. Efficiency of a cost-effective UV spectrophotometric method for estimation of ciprofloxacin HCl in marketed tablet formulation. Int. J Pharm Sci Res. 2015;6(10):4277-83. DOI: [10.13040/IJPSR.0975-8232.6](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6)
9. Gummadi S, Thota D, Varri SV, Vaddi P, Jillella VLNSR. Development and validation of UV spectroscopic methods for simultaneous estimation of ciprofloxacin and tinidazole in tablet formulation. Int Curr Pharm J. 2012 [acceso 17/01/2022];1(10):317-21. Disponible en: <http://www.icpjonline.com/documents/Vol1Issue10/03.pdf>
10. Alrfaj NA, Razeq SAA, Alsehaly HM. Determination of josamycin and ciprofloxacin in their pharmaceutical dosage forms by spectrophotometry. Asian J Chem. 2011 [acceso 20/01/2022];23(8):3362-66. Disponible en: <http://www.asianjournalofchemistry.co>
11. Laignier EC, Nunes HR. Spectrophotometric determination of ciprofloxacin hydrochloride in ophthalmic solution. Advances in Analytical Chemistry. 2012;2(6):74-9. DOI: [10.5923/j.aac.20120206.01](https://doi.org/10.5923/j.aac.20120206.01)
12. Laignier EC, Bonfilio R, Araújo M, Nunes HR. A first-derivative spectrophotometric determination of ciprofloxacin hydrochloride in ophthalmic solution. Physical Chemistry. 2012;2(6):116-22. DOI: [10.5923/j.pc.20120206.06](https://doi.org/10.5923/j.pc.20120206.06)

13. Obaydo RH, Sakur AA. Fingerprint spectrophotometric methods for the determination of co-formulated otic solution of ciprofloxacin and fluocinolone acetonide in their challengeable ratio. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. 2019;2019:1-14. DOI: [10.1155/2019/8919345](https://doi.org/10.1155/2019/8919345)
14. Obaydo RH, Sakur AA. Spectrophotometric strategies for the analysis of binary combinations with minor component based on isoabsorptive point's leveling effect: an application on ciprofloxacin and fluocinolone acetonide in their recently delivered co-formulation. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2019;219(5):186-94. DOI: [10.1016/j.saa.2019.04.036](https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.04.036)
15. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Anexo 1: Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos. Validación de métodos analíticos. La Habana: CECMED; 2013 [acceso 17/01/2022]:3-25. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Hainet Ochoa Abad, Gisela Ramírez Torres, Mirna Fernández Cervera.

Curación de datos: Hainet Ochoa Abad, Gisela Ramírez Torres, Odalys Madrazo Alonso, Carlos Romeu Carballo, Martha Botet García.

Análisis formal: Hainet Ochoa Abad, Gisela Ramírez Torres, Odalys Madrazo Alonso, Carlos Romeu Carballo, Martha Botet García.

Adquisición de fondos: Hainet Ochoa Abad, Gisela Ramírez Torres, Odalys Madrazo Alonso, Martha Botet García.

Investigación: Hainet Ochoa Abad, Gisela Ramírez Torres, Martha Botet García.

Metodología: Hainet Ochoa Abad, Gisela Ramírez Torres, Mirna Fernández Cervera.

Administración de proyecto: Gisela Ramírez Torres, Mirna Fernández Cervera, Odalys Madrazo Alonso, Martha Botet García.

Recursos: Hainet Ochoa Abad, Gisela Ramírez Torres, Odalys Madrazo Alonso, Martha Botet García.

Software: Hainet Ochoa Abad, Gisela Ramírez Torres.

Supervisión: Mirna Fernández Cervera, Odalys Madrazo Alonso.

Validación: Hainet Ochoa Abad, Gisela Ramírez Torres, Mirna Fernández Cervera.

Visualización: Hainet Ochoa Abad, Gisela Ramírez Torres, Mirna Fernández Cervera.

Redacción-borrador original: Hainet Ochoa Abad, Gisela Ramírez Torres, Mirna Fernández Cervera. *Redacción-revisión y edición:* Hainet Ochoa Abad, Gisela Ramírez Torres, Mirna Fernández Cervera.