

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE FARMACIA**

**DISEÑO Y FORMULACIÓN DE UN FITOFARMACO
EN BASE A CANNABIDIOL/CAPSAICINA COMO UNA
NUEVA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PARA EL
DOLOR EN ARTRITIS REUMATOIDE**

LUIS ESTEBAN JIMÉNEZ SÁNCHEZ.

ARANJUEZ, JULIO, 2019.

Contenido

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	9
Planteamiento del problema	9
Objetivos	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Antecedentes	11
Internacionales	11
Nacionales	17
Justificación.....	21
Proyecciones	23
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	24
Dolor	24
Concepto de dolor	24
Anatomía y fisiología elementales del dolor	25
Escala analgésica de la O.M.S.....	25
Dolor agudo y dolor crónico	26
Dolor somático y dolor visceral	27
Dolor nociceptivo y dolor neuropático	27
Mecanismos neuropáticos y Síntomas en el Dolor Articular	28
Epidemiología de las enfermedades reumáticas.....	30
Fisiopatología de la artritis reumatoide.....	30
La inflamación.....	32
Los autoanticuerpos.....	33
Anatomía de las articulaciones.....	34
La lesión articular en la artritis reumatoide (AR).....	35

Diferencias entre la Artritis Reumatoide y la artrosis.....	36
Causas de la Artritis Reumatoide.....	38
Factores Genéticos y No Genéticos	39
Tratamiento de la artritis reumatoide	40
Glucocorticoides (GC) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).....	42
Fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs).....	43
Agentes biológicos y otras moléculas pequeñas	43
Anatomía y fisiología de la piel.....	44
Estructura general de la piel.....	44
Epidermis.....	46
Dermis	48
Introducción a las Formas farmacéuticas tópicas y su empleo en el manejo del dolor	49
Concepto de un estudio de Pre-formulación	50
Formas Farmacéutica semisólidas de aplicación tópica	51
Analgésicos y antiinflamatorios tópicos.....	51
Absorción de principios activos y permeabilidad cutánea	52
Absorción percutánea	52
Mejoradores de la difusión	54
Modelos QSAR y su aplicación en la predicción de la permeabilidad cutánea	57
Fitofármacos.....	60
El aceite de cannabis y su uso como fitofármaco.....	62
Química y metabolismo de los cannabinoides.....	66
Propiedades de los cannabinoides	66
Relación estructura-actividad (SAR)	68
Absorción y metabolismo.....	69
Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide.....	72

Los endocannabinoides.....	72
Afinidad por los receptores cannabinoides	73
Actividad tónica del sistema endocannabinoide	73
Perspectivas terapéuticas	74
Cannabinoides como tratamiento del dolor	75
Dolor oncológico.....	78
Dolor crónico neuropático	79
Dolor neuropático puro	79
Neuropatía asociada a Esclerosis múltiple (dolor neuropático central)	80
Dolor neuropático asociado a lesión medular (dolor neuropático central).....	81
Neuropatía asociada a la diabetes.....	81
Neuropatía inducida por antitumorales.....	81
Neuropatía post-herpética	82
Moduladores del sistema cannabinoide en uso clínico o bajo investigación	82
Uso de cannabinoides como analgésicos en otras patologías del sistema nervioso central .	84
Dolor crónico no oncológico.....	85
Uso de Los cannabinoides como analgésicos en la artritis reumatoide	85
Resumen de las evidencias del posible uso terapéutico de los cannabinoides	87
Otros estudios clínicos de relevancia terapéutica	87
La Capsaicina y sus aplicaciones clínicas.....	93
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	96
Tipo y enfoque de la investigación	96
Diseño metodológico.....	96
Investigación experimental efectuada en el laboratorio	96
Obtención de la Capsaicina	99
Análisis del aceite de CBD	107

Capítulo IV. Análisis de resultados	114
Fundamento Teórico sobre el uso terapéutico del Cannabidiol y cannabinoides como tratamiento del dolor.....	114
Hallazgos bibliográficos.....	114
Fundamento Teórico sobre el uso terapéutico de la Capsaicina como tratamiento del dolor.	117
Estimación de la permeabilidad cutánea de los principios activos mediante modelos QSAR	120
Hallazgos en el laboratorio.....	121
Capsaicina.....	121
Cannabidiol.....	126
Formulación.....	128
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES.....	131
CAPÍTULO VI. RECOMENDACIONES	133
Referencias.....	134

Figuras

Figura 1. Radiografía de lesión en Artritis Reumatoide.....	11
Figura 2. Estructura química del cannabidiol.....	12
Figura 3. Estructura química de la Capsaicina	15
Figura 4. Características de la AR	31
Figura 5. Proceso inflamatorio en la AR.....	32
Figura 6. Lesión en AR.....	36
Figura 7. Anatomía de la piel	46
Figura 8. Ecuación del coeficiente de permeación (LogKp)	58
Figura 9. Ecuación de flujo máximo (Jmax)	58
Figura 10. Desarrollo matemático sobre Jmax y Kp	59
Figura 11. Biosíntesis del Cannabidiol.....	64
Figura 12. Estructura y características fisicoquímicas del cannabidiol	67
Figura 13. Propiedades terapéuticas de los distintos cannabinoides.....	75
Figura 14. Semillas y material vegetal de Capsicum chinense y Capsicum baccatum	99
Figura 15. Cámaras para desecación	100
Figura 16. Secado de Cloruro de calcio en plantilla a 205°C	100
Figura 17. Cloruro de calcio como desecante	101
Figura 18. Semillas de ají y chile panameño para la extracción de capsaicina	101
Figura 19. Peso de las semillas utilizadas en la extracción con isopropanol	102
Figura 20. Peso del material vegetal y semillas para la extracción con acetona	102
Figura 21. Equipos Soxhlet utilizados para las extracciones	103
Figura 22. Extractos obtenidos de las semillas utilizando isopropanol como solvente	104
Figura 23. Extractos de material vegetal y semillas obtenidos utilizando acetona como solvente	104
Figura 24. Filtración de los extractos obtenidos	105
Figura 25. Sistema de rotavapor utilizado para concentrar los extractos	105
Figura 26. Estándar de capsaicina utilizado para los análisis	106
Figura 33. Aceite de CBD utilizado en la formulación (proveedor: CBD Costa Rica)	107
Figura 34. Reactivos utilizados en el Ensayo con Azul solido B	108
Figura 36. Prueba Duquenois modificado en aceite de CBD.....	109

Figura 37. Ensayos de exploración con vaselina y miristato de isopropilo para la definición de la matriz óptima de pre formulación.....	112
Figura 38. Peso de excipientes utilizados en la formulación.....	112
Figura 39. Formulación de ungüento final y envasado.....	113
Figura 27. Cromatografía capa fina del estándar de capsaicina	123
Figura 28. Revelado de placa con estándar de capsaicina en cámara de luz UV	123
Figura 29. Cámara de gas yodo para el revelado de las cromatografías	124
Figura 30. Cálculo de Rf del estándar de Capsaicina	124
Figura 31. Cromatografía de las muestras extraídas con acetona como solvente.....	125
Figura 32. Placa cromatográfica de los extractos obtenidos con isopropanol como solvente	125
Figura 35. Muestra de aceite de CBD sometida al ensayo colorimétrico con azul solido B.	126
Figura 40. Diferencias en prueba duquenois modificado	127

Tablas

Tabla 1. Escala Analgésica del dolor diseñado por la Organización Mundial de la Salud...	26
Tabla 2. Capacidad de penetración dérmica acorde con las características fisicoquímicas..	53
Tabla 3. Características ideales de una formulación tópica	54
Tabla 4. Propiedades de los potenciadores de penetración cutánea.....	56
Tabla 5. Estudios clínicos sobre uso terapéutico de cannabis de 1975 a 2014	87
Tabla 6. Operacionalización de variables	97
Tabla 7. Fuentes de información para desarrollo metodológico de la investigación	98
Tabla 9. Descriptores de los principios activos	110
Tabla 10. Estudios clínicos sobre la utilidad terapéutica de los cannabinoides en el tratamiento de distintos tipos de dolor.	115
Tabla 11. Mecanismos de acción presentados por la Capsaicina con una posible relación terapéutica en el dolor producido por la artritis reumatoide según estudios clínicos.....	118
Tabla 12. Efectos adversos de la capsaicina a nivel tópico	119
Tabla 8. Elección de un mejor solvente para realizar las extracciones de Capsaicina basado en artículos científicos.....	121
Tabla 13. Fases móviles utilizadas en la cromatografía de capa fina de acuerdo a distintos autores.....	122
Tabla 14. Rf obtenidos para las distintas corridas cromatográficas utilizando distintas partes del material vegetal con acetona como solvente.	122
Tabla 15. Rf obtenidos para las distintas corridas cromatográficas utilizando isopropanol como solvente	123

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune, crónica, que afecta principalmente las articulaciones que tienen movimiento, se caracteriza patológicamente como un proceso auto inflamatorio que afecta el tejido sinovial causando dolor y pérdida de la movilidad. La enfermedad es mucho más frecuente en mujeres y su prevalencia en la población latinoamericana es cercana al 0,5%. (Anaya, Delgado, Granados, Martín, 2006, p.326)

En la actualidad, no existe cura para la artritis reumatoide y tal vez hasta que no se conozca una causa de la patología, probablemente no será posible erradicar la enfermedad por completo. Sin embargo, el tratamiento inmediato es crucial y en la actualidad existen tratamientos con medicamentos. Los métodos actuales de tratamiento se centran en: aliviar el dolor, reducir la inflamación detener o retrasar el daño articular, mejorar las funciones y el bienestar del paciente. (Abud, Díaz, Medrano, Orozco, Pacheco, Pozos, Ramos, Robles, Santana, 2005. p.735)

El dolor es una de las complicaciones más graves de esta enfermedad y existen evidencias que indican que la depresión deteriora la condición clínica de la Artritis Reumatoide, la existencia de la depresión se asocia a las peores características clínicas de los pacientes con Artritis Reumatoide como mayor número de articulaciones dañadas y la severidad del dolor lo que conlleva a un deterioro total de la calidad de vida del paciente. (Anaya, Cadena, Moreno, Tobón, Vinaccia, 2005, pág 48)

Los fármacos utilizados para el tratamiento del dolor en la artritis se pueden encontrar dos grupos importantes de fármacos como los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los glucocorticoides, los cuales son altamente efectivos para aliviar los síntomas en pacientes con AR activa; sin embargo poseen amplios efectos secundarios. (Alcalde, Cantero, Gómez, Sánchez, 2003, p.360)

Por lo señalado anteriormente se establece la siguiente interrogante:

¿Qué elementos determinan la creación de un fitofármaco en base a Cannabidiol y Capsaicina como una alternativa farmacológica para reducir el dolor y la inflamación en pacientes con artritis reumatoide?

Objetivos

Objetivo general

Diseñar una opción farmacológica a base de Cannabidiol y Capsaicina para el control del dolor causado por la artritis reumatoide, con un perfil de seguridad y tolerancia favorable de acuerdo con la literatura.

Objetivos específicos

- Mostrar la posible aplicación del Cannabidiol y la Capsaicina como alternativa terapéutica en el tratamiento de la AR, mediante el análisis de la utilidad de estas moléculas en el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad.
- Establecer el vehículo idóneo para la formulación de la forma farmacéutica mediante el ensayo de compatibilidad principio activo – excipiente.
- Proponer una nueva alternativa terapéutica mediante la elaboración de un ungüento Cannabidiol/Capsaicina,

Antecedentes

Internacionales

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria que se caracteriza por el compromiso de articulaciones, causando deformidad y destrucción progresiva de las mismas (fig.1). Ha sido asociada con trastornos psicológicos secundarios al estrés continuo al que son objeto los pacientes debido al dolor crónico, alteraciones funcionales, deformidad y pérdida de la independencia (Cadena, 2002, p.184)

Una proporción grande de los pacientes desarrolla limitaciones funcionales y la mitad de todos ellos pierde capacidad de trabajo dentro de los primeros diez años de evolución de la enfermedad, con consecuencias socioeconómicas mayores que se añaden como factores de deterioro al problema de salud como tal influyendo también en la calidad de vida. Además, la artritis reumatoide puede acortar la expectativa de vida en tres a 18 años. (Abud, 2005, p.735)

En un estudio realizado por Escalante y Del Rincón (1999) se categorizaron las causas del 59% de discapacidad en pacientes con artritis reumatoide, basándose en el modelo según el cual la patología lleva al impedimento, a la incapacidad funcional y finalmente a la discapacidad. Se encontró que la discapacidad en estos pacientes podía atribuirse a alteraciones psicológicas, a síntomas depresivos y a otras modificaciones externas (26%), mientras que el 33% podría atribuirse directamente a la enfermedad.

Figura 1. Radiografía de lesión en Artritis Reumatoide

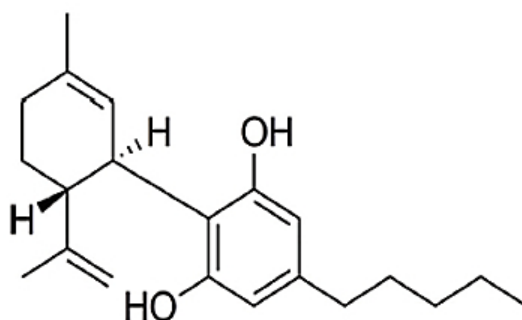


Nota: Neira F, Ortega J. (2006) Tratamiento del dolor en la artritis reumatoide fundamentado en medicina basada en la evidencia. Revista Sociedad Española del Dolor vol.13 no.8, Madrid. P.563

El Canabidiol (CBD) el cual es un principio activo de estudio en esta investigación, ha demostrado ser de gran utilidad terapéutica en distintas patologías entre ellas la Artritis Reumatoide. Fue aislado en 1930 de la planta de *Cannabis sativa*, sin embargo, no fue hasta 1960 que su estructura química fue elucidada completamente. El isómero levógiro del CBD es el principal compuesto no psicoactivo que se puede encontrar en la marihuana. (De Filippis, Esposito, Iovone, Scuderi, Steardo, 2009, pp.67-68).

Debido a los grupos hidroxilos presentes en la molécula del CBD esta molécula puede actuar como antioxidante en el organismo de los seres vivos, no obstante, lo mencionado anteriormente no puede explicar otro gran número de efectos biológicos que se han atribuido a este fitocannabinoide gracias a estudios preclínicos y clínicos realizados a lo largo de la historia y a día de hoy no se ha podido esclarecer completamente su mecanismos de acción. (De Filippis et al, 2009, p.67-68).

Figura 2. Estructura química del cannabidiol



Nota: Van Baren C. (2017) *Cannabis Medicinal: una mirada farmacognóstica*. Publicación digital de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Argentina

La cannabis sativa es originaria de Asia central y durante mucho tiempo se empleó como medicamento en India, China, Medio Oriente, el sudeste de Asia, Sudáfrica y Sudamérica. En un herbario chino, publicado hace 5.000 años se recomendaba para combatir la malaria, el estreñimiento, los dolores reumáticos, los “trastornos femeninos” y aún como analgésico quirúrgico. En India, se usaba para estimular la mente y el apetito; bajar la fiebre; inducir el sueño y combatir la disentería, dolores de cabeza y enfermedades venéreas. (A. C. C. 2004, pág. 94).

A principios de la década de los noventa, los investigadores se dieron cuenta de que el cannabis encajaba perfectamente en cierto tipo de receptores, esto significaba que nuestro cerebro fabricaba moléculas que debían ser parecidas al cannabis, estas moléculas y sus receptores forman lo que los especialistas como Rafael Maldonado llaman el Sistema Cannabinoide Endógeno, endógeno porque se encuentra en el interior de nuestro organismo. (Grotenhermen, 2006, pág 11)

Los cannabinoides son sustancias que se caracterizan por tener una estructura carbocíclica con 21 carbonos formados, generalmente, por tres anillos: un ciclohexeno, un tetrahidropirano y benceno. En la marihuana, se han identificado más de 400 sustancias, de las cuales más de 60 son cannabinoides. Los tres más abundantes son el delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ 9-THC), el canabinol (CBN) y el cannabidiol (CBD) (Netzahualcoyotzi, Piedra, 2009, pág. 132)

El trabajo realizado por Ramos (2017) describe ampliamente patologías dolorosas donde se han realizado estudios y ensayos clínicos a partir del año 2010 donde hay una evidencia científica en el uso de los derivados cannabinoides como analgésicos y antiinflamatorios. En su metanálisis, también señala los distintos tipos de dolor, cuales patologías presentan este tipo de dolor y la utilidad de los cannabinoides en estas dolencias.

El metaanálisis realizado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT] (2016) sobre los usos terapéuticos de los cannabinoides enumera doce estudios clínicos recientes entre 2007 y 2016 que evalúan la acción de los cannabinoides en el dolor; en donde concluye que los cannabinoides, en cualquiera de sus formas Farmacéuticas, mostraron efectos leves a moderados para el tratamiento del dolor, en las distintas afecciones consideradas, cuando se los compara con placebo. El nivel de eficacia de los cannabinoides es dosis-dependiente y resultan ser opciones muy útiles cuando se asocian a otras alternativas terapéuticas. (ANMAT 2016)

Según estudios realizados, las propiedades farmacológicas presentadas por el CBD no tienen nada que ver con la activación de objetivos clave dentro del sistema endocannabinoide como lo son los receptores CB1 y CB2, que es donde ejercen su acción la mayoría de los cannabinoides. Sin embargo, existe evidencia de que esta molécula puede actuar en objetivos farmacológicos como los receptores 5-HT_{1A}, receptores nucleares PPAR, receptores de captación de adenosina y algunos otros. (Fernández, Sagredo, García, Pertwee, Mechoulam y Martínez, 2012, pp.324-325)

En el informe publicado por la OMS (2017). El Comité Experto en Drogodependencia de la Organización Mundial de la Salud se reunió en Ginebra (Suiza) para analizar el CBD.

A mediados de diciembre de 2017, este organismo ha publicado un informe de tres páginas donde recoge las conclusiones de los profesionales expertos en cannabidiol, En el primer punto del informe, se recoge que, según estudios realizados en animales, la dependencia al CBD es escasa.

El metanálisis realizado por Moisés García Arencibia (2015). Respecto a las consecuencias del potencial abuso de este cannabinoide, según la estimulación intracraneal analizada en ratones, concluye que no se ha encontrado ningún efecto adverso por el uso abusivo del CBD. De los estudios médicos realizados con humanos, se extrae que el CBD despierta la misma adicción que el placebo. Y que el cannabidiol no produce, por sí solo, ningún efecto significativo psicoactivo o cardiovascular. Concluyen también que el CBD no produce ninguna consecuencia negativa por abuso.

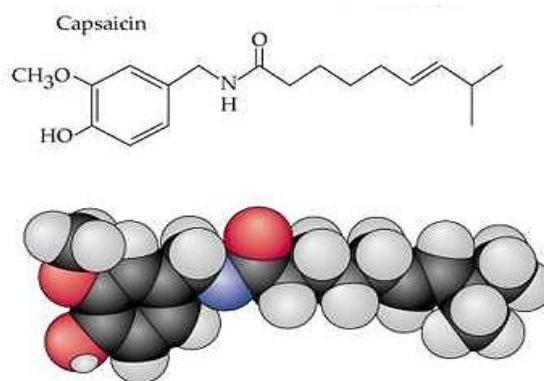
Estudios realizados han revelado los efectos terapéuticos para indicaciones de enfermedades psicóticas, ansiedad, depresión, anorexia y caquexia, asma, dolor, trastornos músculo-esqueléticos, artritis, neuralgias y neuropatía, dismenorrea, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn. Se ha evaluado su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático, oncológico y sintomático de la esclerosis múltiple (EM) en pacientes que no responden a los tratamientos habituales, epilepsia, espasticidad, glaucoma, náusea y vómitos, prurito y alergias, síntomas psiquiátricos y trastornos de la motilidad. (García, Morales, Figueredo, Montalbán, & Cabrera, 2007, p. 3).

Un comité del Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos proclamó, en 1982, que el cannabis ofrece promesas en áreas de la investigación terapéutica. El comité recomendó investigar especialmente en el tratamiento de náuseas y vómitos durante la quimioterapia, del asma, del glaucoma y la espasticidad, lo que deja en evidencia que desde hace más de 35 años se han proclamado los cannabinoides como útiles para tratar distintas patologías. (Sanz, Homs, 1999, párr. 33)

En más de 23 estados de la Unión Americana (Estados Unidos), la marihuana está legalizada con fines medicinales, ya que la evidencia científica de su utilidad terapéutica ha sido ampliamente revisada por los entes gubernamentales. En California, por ejemplo, se puede adquirir en máquinas despachadoras mediante una receta que la prescribe para combatir el insomnio, la ansiedad u otros padecimientos. (Sánchez, 2010, párr. 6)

La Capsaicina, otro de los principios activos estudiados y utilizados en esta investigación, está presente en unas treinta especies del género *Capsicum* (solanáceas), todas originarias de América tropical y con una sistemática controvertida, se cultivan para uso alimenticio como condimento, por el sabor picante de sus frutos. El uso de capsaicina en medicina tradicional fue menos frecuente y su introducción en la farmacología científica es más reciente. (Gómez, Mandrile, Melucci, Quiroga, 1995, p.63)

Figura 3. Estructura química de la Capsaicina



Nota: Chipantiza H. (2017) p3

Esta molécula es sintetizada por las plantas como un medio de defensa ante el ataque de animales ya que el picor los espanta. Este picor, al igual que en los humanos, es detectado por un receptor general del dolor: al entrar en contacto con la capsaicina se facilita la entrada de iones calcio a las células, lo cual es transmitido al cerebro como un mensaje. Este mensaje se traduce como una sensación de quemazón o ardor. (Cedrón, 2013, p.7)

La capsaicina se utiliza por vía tópica para tratar el dolor. Se presenta en una gran variedad de formulaciones tópicas (tales como cremas, geles, líquidos, lociones y parches transdérmicos) y concentraciones, que van desde 0,025 a 0,15%. Se usa en el tratamiento a corto plazo de dolores tales como lumbalgias, torceduras, esguinces, contusiones, calambres, artritis o la neuropatía diabética. Qutenza® (parche de capsaicina al 8%) está indicado para el tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos, solo o en combinación con otros medicamentos para el dolor (EMA, 2015, pp. 1-3)

En cuanto al mecanismo de acción de la capsaicina, se sabe que uno de los principales neuropéptidos mediadores de la transmisión del dolor y del prurito desde el sistema nervioso periférico al sistema nervioso central, es la sustancia P. La capsaicina, al actuar sobre las neuronas aferentes de tipo C a través de sus receptores vaniloides, tiene un efecto inhibitorio sobre la síntesis, transporte, almacenamiento y liberación de la sustancia P, lo cual explicaría su efecto analgésico. (Ávila, Chía, Hanco, Galarza, Gámez, Gutiérrez, Ñavincopa, Ramos, Ronceros, Santiani, Vilcarromero, 2007, p.247)

Como la capsaicina es un agonista del receptor TRPV1 (canal catiónico responsable de la transmisión de sensación de dolor inducido por calor, pH ácido, voltaje y otras sustancias químicas), parece contrario a la intuición utilizar esta molécula como analgésico. Sin embargo, la exposición a altas dosis de capsaicina aplicada de forma tópica provoca la excitación inicial de las neuronas sensoriales primarias que expresan TRPV1 seguida por la desensibilización y la reducción de la respuesta al receptor TRPV1. En consecuencia, los axones sensoriales de pequeño diámetro se hacen menos sensibles a una variedad de estímulos, lo que produce respuestas de dolor reducido y, por ello, analgesia. (Sharma S, Sharma M, Vij A, 2013, pp. 55-62)

En un estudio doble ciego, hecho de modo aleatorio, 70 pacientes con osteoartritis (OA) y 31 pacientes con artritis reumatoide recibieron capsaicina al 0,025% en crema o placebo en las rodillas dolorosas durante 4 semanas. La mayoría de los pacientes continuaron los medicamentos concomitantes para la artritis. Después de 4 semanas de tratamiento con capsaicina, el dolor de la artritis reumatoide se redujo en un 57% ($p=0,003$ vs. placebo) y el dolor de la OA se redujo en un 33% ($p=0,033$ vs. placebo). (Deal C, Schnitzer T, Lipstein E, Seibold J, Stevens R, Levy M, 1991, pp.383-395)

En este mismo estudio, después de 2 semanas de tratamiento, el 80% de los pacientes que recibió tratamiento con capsaicina experimentó una reducción del dolor. El efecto secundario más común fue la sensación de quemazón transitoria en el lugar de aplicación, lo que dio lugar a que 2 participantes abandonaran el estudio. (Deal C et al, 1991, pp.383-395)

Por otra parte se estableció que los extractos etanólicos de capsaicina presentan actividad antimicrobiana frente a varios microorganismos entre ellos E. coli que resultaron ser susceptibles a los componentes en los extractos, que principalmente son compuestos con estructura polifenólica. Se ha reportado que el chile tiene actividad antimicrobiana debido a la presencia de

capasaicinoides, así como ácido ascórbico y polifenoles polares, los cuales promueven lisis celular (Monroy, González-González, García-Martínez, Totosaus, & Pérez, 2008)

También se presentan valores positivos de actividad antimicrobiana de los resultados del efecto inhibitorio de los extractos de chile en *E. coli*, *Penicillium spp* y *L. casei*. Al incrementar el diámetro del halo de inhibición. El extracto de chile Habanero, presentó el mayor efecto inhibitorio. Por lo que se determinó su utilidad como antimicrobiano (Cerón-Carrillo, Munguía-Pérez, García, & Santiesteban-López, 2014)

Del mismo modo, se reporta que el efecto antifúngico de extractos de chile, se observa en cultivos de Agar papa-dextrosa realizados en laboratorio con cepas de hongos del género *Aspergillus* por la presencia de halos de inhibición y el crecimiento radial del hongo (Moreno-Limón, Salcedo-Martínez, Cárdenas-Ávila, Hernández-Piñero, & Núñez-González, 2012).

También se han reportado valores positivos de actividad antifúngica con el hongo *Alternaria alternata*, a partir del quinto día de tratamiento con extractos de chile se observa la mayor inhibición de crecimiento con respecto al número de conidios germinados y el crecimiento del micelio, estos resultados sugieren que los extractos interactúan con la pared celular del hongo inhibiendo algunas enzimas fúngicas, con lo que se afectaría la germinación de conidios y el crecimiento del micelio (Rodríguez-Maturino et al., 2015).

En el trabajo realizado por Moreno-Limón et al (2012) citado por Rojas y Padilla (2007) se documenta el efecto inhibitorio del capsicum debido a la capsaicina tanto para hongos como para bacterias, en el caso de los hongos se estudió el efecto antifúngico con tres variedades de ají frente a *Botrytis cinérea* con resultados del 99% de inhibición en la germinación de esporas del hongo, utilizando extractos de ají. (Rojas, Padilla, 2007)

Nacionales

Un antecedente de suma relevancia en Costa Rica, es el análisis de los resultados obtenidos por la Dirección Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud de Costa Rica (2005) en su estudio “*carga de enfermedad*” donde se determinó que la artritis reumatoide era la causa número uno de años vida saludables perdidos o vividos con discapacidad (AVISA) en mujeres en Costa Rica, a su vez, se determinó que la artritis reumatoide es la cuarta enfermedad causante de AVISA en el país sin importar el género.

En Costa Rica, la Asociación Costarricense de Reumatología [ACR] (2011) desarrolló guías del manejo de la Artritis Reumatoide. El trabajo se dividió en tres fases. La primera fase consistió en la revisión bibliográfica de las estrategias terapéuticas disponibles en nuestro país. La revisión se orientó a los estudios clínicos controlados de las diferentes estrategias terapéuticas que tuvieran como objetivo del estudio la remisión clínica o la respuesta ACR 70. En la segunda fase se elaboraron las guías en el manejo de la Artritis Reumatoide. (ACR, 2011)

Cada vez son más los pacientes que recurren al uso de cannabinoides como terapia alternativa para sus enfermedades en nuestro país, según la nota periodística de Michael Soto publicada el 24 de mayo del 2018 en el portal de noticias nacionales “crhoy” 37 pacientes tratan sus enfermedades crónicas con cannabis medicinal hecho en Costa Rica para mitigar los síntomas de sus enfermedades y los efectos secundarios que les producen los medicamentos convencionales.

A raíz de estos antecedentes es que instituciones nacionales como la Universidad de Costa Rica (UCR) desarrollan estudios para evaluar el efecto terapéutico del cannabis. En 2013 la UCR llevo a cabo una amplia investigación titulada “evaluación bioconductual experimental, en ratas, del efecto analgésico y ansiolítico de un extracto de cannabis cultivado en Costa Rica” en donde se concluyó que a dosis orales de 35, 75 y 150mg/kg el extracto de cannabis funciona como analgésico y los datos obtenidos sugieren que este efecto se puede extrapolar en humanos. (Pérez J, 2013)

El Cannabis tiene un factor social de peso importante por su uso medicinal en el país. Su consumo ha sido más usual recientemente en los últimos cinco años, la cantidad de personas que la han probado alguna vez en la vida pasó de 6% a 18% según la IV Encuesta Nacional de Consumo de Drogas del IAFA. Bajo estas condiciones es que, en el 2014, se propuso el proyecto de Ley N° 19256 Ley para la investigación, regulación y control de las plantas cannabis y cáñamo para uso medicinal, alimentario e industrial. (García, 2017)

En la entrevista realizada al director del Instituto Contra las Drogas (ICD) Guillermo Araya, el 11 de febrero de 2019 por el blog de noticias nacionales “crhoy”, se habla sobre la posición del ICD ante el registro de productos con CBD. En esta entrevista, Araya indica claramente que existe la posibilidad de importar el cannabidiol y hacer el proceso de manufactura y maquila en Costa Rica o importar el producto medicinal ya listo. Esta porción de la entrevista está documentada en video.

La Empresa Vertical CR inició el proceso de registro de sus productos con CBD en Costa Rica el 18 de enero de 2019, el 25 de febrero el Ministerio de Salud solicitó más documentación para poder proceder con los trámites. El 4 de marzo Vertical CR se ve obligado a pedir una prórroga y se fija el 3 de junio de 2019 como fecha límite para presentar toda la documentación y registrar los productos. En este caso, Vertical CR no informa si sus productos serán registrados como fármacos, productos naturales o suplementos alimenticios. (Vertical CR, 2019)

La nota de la periodista Krissia Morris Gray publicada el 18 de septiembre de 2014 en el periódico nacional “Diario extra” argumenta que el registro de medicamentos con componentes de marihuana o cannabis es permitido en Costa Rica desde hace muchos años, y por consiguiente su venta, pero pese a esto, ninguna empresa farmacéutica ha acudido al Ministerio de Salud para la inscripción de alguna de las opciones farmacológicas existentes en el mercado internacional.

Otra nota titulada “Cannabis Medicinal en Costa Rica” del periodista David Delgado publicada el 12 de agosto de 2018 en el blog de noticias nacionales “ameliarueda” habla sobre una paciente llamada Karla Artavia, quien fue diagnosticada con esclerosis múltiple a los 28 años. Su brazo izquierdo y pierna derecha tienen problemas de coordinación. Por eso, la acompañan siempre un bastón y la incertidumbre de si podrá caminar pequeños tramos sin el riesgo de caerse.

En un hospital de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) su neurocirujano le recomendó utilizar cannabis para su padecimiento. A partir de ahí, Karla tuvo que abrirse hacia un mundo de experiencias y muchísima prueba y error. La verdad, ningún especialista le habló con claridad sobre dónde obtener la marihuana, qué dosis utilizar ni mucho menos los efectos que tendría. Lo aprendió en el camino y acompañada de familia, amigos y enfermos como ella. (Delgado, 2018)

En el país, otro de los principios activos utilizados como analgésico en terapia para el dolor es la capsaicina y se han realizado estudios a nivel nacional de gran relevancia como el de la “Caracterización de capsaicina en frutos de *Capsicum annum*, variedad habanero y su impacto medicinal como principio para controlar procesos inflamatorios” realizado en la universidad de iberoamérica (UNIBE) en donde se reafirma que los capsaicinoides son principios activos de indiscutible valor medicinal para tratar dolores relacionados con artritis reumatoide. (Alpizar, Castro, 2018)

Existen registrados distintos medicamentos tópicos con capsaicina como principio activo en Costa Rica y según la declaración N° 35595-S de medicamentos de venta libre, los preparados con cápsico en parches, cremas o loción hasta 0.075% en capsaicina son de venta libre en el país. Esta misma norma categoriza la capsaicina dentro de los medicamentos utilizados para el Alivio tópico del dolor muscular junto con las preparaciones tópicas de Diclofenaco, Ibuprofeno, Indometacina y Ketoprofeno. (Decreto N° 35595-S, 2009)

Justificación

La evolución y las consecuencias de la artritis reumatoide han llamado la atención de los profesionales de la salud hacia la necesidad imperiosa de que el tratamiento sea temprano y tan agresivo como la enfermedad lo demanda. Este problema de salud es potencialmente modificable y en la actualidad los recursos para modificar el curso de la enfermedad han progresado sustancialmente de manera importante al conocerse mejor su patogénesis, aun así algunos tratamientos no son bien tolerados por los pacientes y se requiere de constante investigación. (Abud, 2005, p.736)

El abordaje terapéutico de los pacientes con artritis reumatoide amerita una aproximación biopsicosocial, se debe considerar la enfermedad física, la respuesta psicológica y la calidad de vida del paciente. La discapacidad forma parte del curso natural de la enfermedad, el proceso se inicia con la inflamación de las articulaciones y su consecuente dolor que finalmente lleva a la limitación física. La discapacidad producto de la limitación física genera malestar psicológico y disminuye la calidad de vida. (Anaya et al, 2005, p.47)

En Costa Rica, el estudio *carga de enfermedad* desarrollado por la Dirección Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud de Costa Rica (2005) determinó que la artritis reumatoide era la causa número uno de años vida saludables perdidos o vividos con discapacidad (AVISA) en mujeres en Costa Rica, a su vez, se determinó que la artritis reumatoide es la cuarta enfermedad causante de AVISA en el país.

Cada vez más personas en el país recurren a terapias alternativas para mitigar los síntomas de sus enfermedades y evitar los efectos secundarios que les producen los medicamentos convencionales, por lo que se deben investigar nuevas opciones para brindar a estos pacientes la viabilidad de utilizar nuevas terapias para mejorar su sintomatología, en este caso, el dolor producido por la artritis reumatoide.

El Cannabidiol (CBD) y la Capsaicina han demostrado a través de distintos estudios clínicos, tener la capacidad de disminuir el dolor en varias patologías y distintos autores describen ampliamente sus posibles mecanismos de acción. Lo cual, en esta investigación, lleva a hacer un análisis más profundo sobre la utilidad de estos dos principios activos en el tratamiento sintomático del dolor en la artritis reumatoide.

Los fitofármacos son medicamentos cuya sustancia activa contiene el extracto de una determinada planta, lo cual es de suma importancia ya que existen estudios que indican que existe una interacción o sinergia entre los diversos principios activos, terpenos y flavonoides en las plantas que conllevan a un mejor efecto con respecto a la administración de los principios activos aislados, como en el caso del cannabis, el llamado “efecto sequito” descrito por primera vez en un estudio que fue publicado en julio de 1998 que demuestra el incremento en la actividad de un cannabinoide concreto gracias a la presencia de los ésteres de un ácido graso. (Sánchez, 2015, p.23)

Una definición más amplia indica que los fitofármacos son productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos estandarizados están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal, o combinaciones de éstos. Por lo que se podría decir que los fitofármacos conservan los efectos sinérgicos entre compuestos de la misma planta previamente mencionados. (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.15)

El CBD, obtenido de la planta de Cannabis, tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, anticonvulsivantes, antipsicóticas, anticancerígenas y protege el sistema neurológico. El CBD activa los receptores de serotonina causando un efecto antidepresivo. Los estudios clínicos y científicos demuestran que el CBD puede tener potencial terapéutico para muchas patologías, incluyendo: dolor crónico, cáncer, ansiedad, diabetes, epilepsia, artritis reumas, TEPT, insomnio, alcoholismo, enfermedades cardiovasculares, infecciones resistentes a los antibióticos y problemas neurológicos. (León, 2017, p.263)

La capsaicina, el cual es el compuesto que genera picor en el chile, es un analgésico que se absorbe eficientemente a través de la piel. Una solución de capsaicina al 3% es capaz de aliviar eficientemente el dolor. Existen productos comerciales en forma de aerosoles para este propósito. A la capsaicina también se le atribuyen propiedades anticancerígenas debido a que se ha observado que induce apoptosis en estudios hechos con líneas celulares de cáncer de páncreas. (Cedrón, 2013, pág.8)

El propósito fundamental de esta investigación es proporcionar un prototipo Fito-farmacéutico de una nueva alternativa terapéutica para la disminución del dolor en los pacientes con artritis reumatoide basados en evidencia científica de la posible utilidad terapéutica del Cannabidiol y la Capsaicina, con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente con esta patología.

Proyecciones

Esta investigación va dirigida para la obtención de un diseño de una pre formulación como una propuesta de alternativa terapéutica para los pacientes con dolor crónico generado por la artritis reumatoide, se recopilará bibliografía científica como estudios clínicos e investigaciones científicas que avalen la aplicación y utilidad del cannabidiol y la capsaicina como antiinflamatorio y analgésico respectivamente y se estudiara la posible aplicación de ambos componentes en la formulación de un ungüento para el tratamiento sintomático del dolor crónico en los pacientes con artritis reumatoide lo cual podría conllevar a una nueva opción para el tratamiento de estos pacientes.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Dolor

Concepto de dolor

Definir el dolor y hacerlo de tal manera que resulte una definición de aceptación unánime, está claro que resulta un proceso complejo y, se podría decir, se trata de “un imposible”. Sólo quien lo sufre sabe lo que siente y no existe medio humano ni científico por el que se pueda transmitir a otros todos los detalles, matices y sensaciones que acompañan a la experiencia del dolor. (Colegio de Médicos de Segovia, 2014)

Según la International Association for the Study of Pain (IASP) es definido como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño. El dolor es, por tanto, subjetivo y existe siempre que un paciente diga que algo le duele. La definición de la IASP destaca que el dolor está asociado a daño tisular o que se describe como producido por éste, pero evita decir claramente que el dolor esté producido por él mismo. (Iturralde F, López A, Ortiz J, Sierra M, 2007, p.721)

El dolor es la manifestación clínica más frecuente. No obstante, su manejo no es todo lo deseable que debiera; según Iturralde (2007) las causas de este deficiente manejo se orientan en tres áreas fundamentales:

- Profesionales: Escasa importancia en el proceso formativo lleva a un desconocimiento científico de los diferentes cuadros y también puede deberse a dificultades burocráticas en determinadas prescripciones.
- Población: Escasa cultura sanitaria, tabúes y miedos desmedidos a determinados fármacos.
- Administración sanitaria: Escasa sensibilidad a los pacientes afectos de dolor y mínimo apoyo a los profesionales en medios diagnósticos, terapéuticos y en formación.

El dolor es la causa más frecuente de consulta médica. La percepción del dolor consta de un sistema neuronal sensitivo (nociceptores) y unas vías nerviosas aferentes que responden a estímulos nociceptivos tisulares; la nocicepción puede estar influida por otros factores (p.ej. psicológicos). En el momento del diagnóstico de una neoplasia por ejemplo, entre el 30-50% de los pacientes presentan dolor, que en las fases avanzadas de la enfermedad puede llegar al 70-90%, por lo que el control del dolor es crucial. (Puebla, 2005, p.33)

Anatomía y fisiología elementales del dolor

Los receptores nerviosos o receptores nociceptivos, son terminaciones libres de fibras nerviosas localizadas en tejido cutáneo, en articulaciones, en músculos y en las paredes de las vísceras que captan los estímulos dolorosos y los transforman en impulsos. Existen tres tipos: Mecanorreceptores que son los estimulados por presión de la piel, Termorreceptores que son estimulados por temperaturas extremas y receptores polimodales que responden indistintamente a estímulos nociceptivos, mecánicos, térmicos y químicos. (Iturralde et al, 2007, pág.721)

El «proceso del dolor» se inicia con la activación y sensibilización periférica donde tiene lugar la transducción por la cual un estímulo nociceptivo se transforma en impulso eléctrico. La fibra nerviosa estimulada inicia un impulso nervioso denominado potencial de acción que es conducido hasta la segunda neurona localizada en el asta dorsal de la médula, estamos hablando de la transmisión. (Iturralde et al, 2007, pág.721)

En el proceso de modulación, en el asta dorsal de la médula, intervienen las proyecciones de las fibras periféricas y las fibras descendentes de centros superiores. La transmisión de los impulsos depende de la acción de los neurotransmisores. Por último, tiene lugar el reconocimiento por parte de los centros superiores del SNC (Sistema nervioso central) o integración. (Iturralde et al, 2007, pág.722)

Escala analgésica de la O.M.S

El tratamiento del dolor se basa en el uso de analgésicos y co-analgésicos según la escala analgésica de la O.M.S. Con dicha escala se puede obtener un buen control del dolor en cerca del 80% de los casos. Existen unas normas de uso de la escala analgésica: La cuantificación de la intensidad del dolor es esencial en el manejo y seguimiento del dolor. Generalmente se utilizan escalas unidimensionales como la escala verbal numérica ó la escala visual analógica (EVA). (Puebla, 2005, p.34)

La subida de escalón depende del fallo al escalón anterior. En primer lugar se prescriben los analgésicos del primer escalón. Si no mejora, se pasará a los analgésicos del segundo escalón, combinados con los del primer escalón más algún coadyuvante si es necesario. Si no mejora el paciente, se iniciarán los opioides potentes, combinados con los del primer escalón, con el coadyuvante si es necesario. Si hay fallo en un escalón el intercambio entre fármacos del mismo escalón puede no mejorar la analgesia (excepto en el escalón. Si el segundo escalón no es eficaz, no demorar la subida al tercer escalón. (Puebla, 2005, p.34)

Tabla 1. Escala Analgésica del dolor diseñado por la Organización Mundial de la Salud

Escala analgésica de la O.M.S.			
Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos	Opioides débiles ± Coanalgésicos ± Escalón I	Opioides potentes ± Coanalgésicos ± Escalón I	Métodos Invasivos ± Coanalgésicos
-----	-----	-----	
Paracetamol AINE Metamizol	- Codeína Tramadol	-- Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina	

Nota: Puebla (2005)

Dolor agudo y dolor crónico

Se considera dolor agudo la consecuencia sensorial inmediata de la activación del sistema nociceptivo, una señal de alarma disparada por los sistemas protectores del organismo. El dolor agudo se debe generalmente al daño tisular somático o visceral y se desarrolla con un curso temporal que sigue de cerca el proceso de reparación y cicatrización de la lesión causal. Si no hay complicaciones, el dolor agudo desaparece con la lesión que lo originó. Dolor crónico es aquel dolor que persiste más allá de la lesión que lo originó y que permanece una vez que dicha lesión desaparece. (Iturralde et al, 2007, pág.722)

Generalmente, el dolor crónico es un síntoma de una enfermedad persistente cuya evolución, continúa o en brotes, conlleva la presencia de dolor aun en ausencia de lesión periférica. La distinción entre ambos tipos de dolor es importante debido a que el dolor crónico es el resultado del agudo, el crónico es el resultado de mecanismos fisiopatológicos distintos a los del agudo. Pero la diferencia más importante es la relación entre lesión y dolor, una relación casi siempre presente en los dolores agudos y que desaparece o es difícil de precisar en el dolor crónico. (Iturralde et al, 2007, pág.722)

Dolor somático y dolor visceral

El dolor somático es aquel que afecta a la piel, músculos, articulaciones, ligamentos o huesos. Se trata de un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada y caracterizado por sensaciones claras y precisas. El dolor visceral está producido por lesiones que afectan a órganos internos, por lo que es la forma de dolor que aparece más frecuentemente como consecuencia de enfermedades y es síntoma habitual en la mayor parte de síndromes dolorosos agudos y crónicos de interés clínico. (Iturralde et al, 2007, pág.722)

El dolor visceral posee una serie de características y propiedades que lo diferencian del dolor somático: No todas las vísceras son sensibles al dolor y puede aparecer sin tener relación directa con lesiones; por otro lado, algunos tipos de daños viscerales no causan dolor. Es un dolor vago, mal localizado y que se extiende más allá de los órganos lesionados que a menudo se refiere a la superficie del organismo en zonas distantes de la víscera que lo origina y va acompañado de intensas reacciones reflejas motoras y vegetativas. (Iturralde et al, 2007, pág.722)

Dolor nociceptivo y dolor neuropático

El Dolor nociceptivo, dolor normal o sensorial, forma parte del repertorio de sensaciones normales, como la visión o el tacto. Es aquella forma de dolor que aparece en todos los individuos normales como consecuencia de la aplicación de estímulos que producen daño o lesión a órganos somáticos o viscerales. El dolor nociceptivo es la consecuencia de la activación del sistema neurofisiológico constituido por nociceptores periféricos, vías centrales de la sensación dolorosa y, finalmente, corteza cerebral. (Iturralde et al, 2007, pág.722)

La intensidad y duración de las sensaciones de dolor nociceptivo dependen crucialmente de la modulación de las señales de lesión tisular a lo largo de la vía nociceptiva, pero el dolor nociceptivo se debe siempre a la activación de un sistema sensorial específico encargado de su transmisión. El dolor neuropático, anormal o patológico, aparece sólo en una minoría de individuos y es el resultado de enfermedad o lesión del SNC o periférico. (Iturralde et al, 2007, pág.723)

Entre los dolores de tipo neuropático se encuentran los de presentación espontánea en ausencia de lesión causal, las reducciones anormales del umbral del dolor y los dolores producidos por el tacto y por estímulos mecánicos de baja intensidad. En los casos de dolor neuropático, el sistema nociceptivo se comporta de una forma anormal y estas formas de dolor pueden ser

consideradas como expresiones alteradas del sistema nervioso. El síntoma más llamativo del dolor neuropático y hasta cierto punto su característica patognomónica es la falta total de relación causal entre lesión tisular y dolor. (Iturralde et al, 2007, pág.723)

Mecanismos neuropáticos y Síntomas en el Dolor Articular

El dolor articular es considerado frecuentemente como un dolor puramente nociceptivo y un modelo para la evaluación de analgésicos dirigidos al dolor nociceptivo como los AINEs y los opioides. Estudios recientes sugieren que los pacientes refieren de forma frecuente síntomas neuropáticos y que los mecanismos neuropáticos están involucrados en el dolor articular. Esto abre nuevas aproximaciones tanto para el diagnóstico como para el manejo. (Perrot, 2016, pág.1)

Muchos artículos sugieren que los pacientes con dolor articular pueden presentar síntomas de dolor neuropático (DN). En la artrosis (OA), algunos estudios han demostrado que la calidad del dolor puede presentar algunas características neuropáticas. El diagnóstico de DN es clínico y se basa en la historia médica, la exploración física y los tests accesorios. (Cedraschi et al, 2013) citado por Perrot (2016, pág.1)

Se pueden usar diferentes tests clínicos para detectar el componente de dolor neuropático: DN4, painDETECT, Escala de Dolor LANSS y otros. El painDETECT es un cuestionario autoadministrado validado ampliamente para el diagnóstico de DN en varias condiciones de dolor crónico en el que a mayor puntuación mayor probabilidad de DN. Los pacientes con OA se sabe que presentan dolor neuropático, pero también el DN se ha encontrado en las patologías inflamatorias como la artritis reumatoide (AR)(Ahmed et al., 2014). Citado por Perrot (2016, pág.1)

En el dolor articular, independiente de la causa, los nociceptores periféricos pueden sensibilizarse, por ejemplo, por la sinovial inflamada y el hueso subcondral dañado (Mapp, 1995) Citado por Perrot (2016) Entradas nociceptivas continuas e intensas desde la articulación de la rodilla con OA pueden derivar en sensibilización central, la cual puede surgir desde la estimulación crónica del nociceptor y la modificación posterior de las neuronas centrales de transmisión del dolor y puede asociarse con características de DN. (Perrot, 2016, pág.2)

Probablemente haya mecanismos neuropáticos periféricos y centrales en el dolor articular en diferentes estadios – mecanismos periféricos más en los estadios más precoces y mecanismos centrales en estadios posteriores y en los crónicos. Las interacciones entre los sistemas central y periférico sugieren una plasticidad general del sistema nociceptivo en el dolor por artrosis. Esta

plasticidad puede depender de varios factores, incluyendo también los factores emocionales. (Imamura et al. 2008) citado por Perrot (2016, pág.2)

El dolor tiene una fisiopatología compleja y hallazgos recientes han demostrado el importante rol de los mecanismos centrales tanto en la OA como en la AR. En la artrosis, hay una creciente evidencia de que los mecanismos centrales juegan un papel en la sensibilización del dolor. Cuando se inyecta una solución salina en el músculo tibial anterior, los pacientes con artrosis de rodilla experimentan un dolor más intenso y difuso en comparación con controles normales (Arendt-Nielsen, 2010) Citado por Perrot (2016, pág.2)

Los hallazgos recientes más llamativos en el dolor por OA han demostrado la activación cerebral y las modificaciones en los pacientes con dolor relacionado con la OA. Algunos estudios han analizado la activación cerebral y han demostrado que el dolor por OA, el cual es el origen en muchos de los estados crónicos de dolor, se asocia con sensibilización central (Graven- Nielsen et al, 2002) Citado por Perrot (2016, pág.3)

Clínicamente la sensibilización central relacionada con el dolor articular induce dolor tras estímulos que habitualmente no inducen dolor (alodinia) con activación de grandes áreas y una duración mayor del dolor. La sensibilización central en la osteoartritis ha sido confirmada tanto por análisis de test sensoriales cuantitativos (QST) y resonancia magnética (RMN) funcional. Esto podría explicar los fallos en las aproximaciones terapéuticas, incluyendo la cirugía de recambio articular. (Suokas et al, 2012) citado por (Perrot, 2016, pág.3)

Estudios más recientes han analizado el volumen cerebral, en ciertas áreas específicas y han encontrado algunas modificaciones en la sustancia gris: como en otros estados de dolor crónico, la OA se asocia con un descenso de la sustancia gris, pero este descenso puede que no sea permanente, ya que esta sustancia gris se regenera tras seis a nueve meses tras una cirugía efectiva de cadera o rodilla (Gwylin 2010). Citado por Perrot (2016, pág.3)

Como conclusión, el dolor neuropático se puede observar en algunas condiciones donde el dolor nociceptivo era considerado como el principal mecanismo, es decir en el dolor articular. Se asocia frecuentemente con estados de dolor crónico y podría explicar algunos fallos terapéuticos, incluyendo tanto los farmacológicos como las aproximaciones quirúrgicas. En un futuro, el manejo del dolor ineficaz y la discapacidad asociada al dolor articular producirá cambios en la valoración del dolor y en los paradigmas de tratamiento al igual como en las nuevas aproximaciones terapéuticas. (Perrot, 2016, pág.3)

Epidemiología de las enfermedades reumáticas

Teóricamente, reumatismo es el término utilizado para referirse al conjunto de enfermedades inflamatorias y degenerativas que afectan a las articulaciones y estructuras vecinas. Teóricamente, las distintas artritis y enfermedades musculoesqueléticas relacionadas, constituyen una causa de morbilidad no despreciable entre los adultos. En la población general está presente en el 10 % de las consultas médicas y se incrementa hasta más del 40 % a partir de los 45 años, según estadísticas norteamericanas. (Álvarez, Cervantes, Ferrer, Menéndez, 2004, pp.3-4)

En España la prevalencia de la lumbalgia es del 44,8 %, la de artrosis de rodilla del 10,2 %, la de artrosis de manos del 6,2 %, la de osteoporosis del 3,4 %, la de fibromialgia del 2,4 % y la de artritis reumatoide del 0,5 %. El 27 % de la población europea sufre alguna forma de enfermedad crónica reumática (problemas en músculos, tendones, huesos o articulaciones), y entre ellas la lumbalgia es la más frecuente (Serra M, 2013, p.273)

Es fundamental distinguir entre problemas reumáticos articulares y extra-articulares. El dolor, como síntoma fundamental como otros síntomas musculoesqueléticos, se pueden originar en una diversidad de estructuras extra-articulares, no solo en las propias articulaciones. Pueden ser entidades independientes o formar parte de una enfermedad reumática musculoesquelética o sistémica. Precisar su naturaleza es esencial, no solo por razones de diagnóstico, sino para el buen tratamiento y el pronóstico. (Auleda, Brugulat, Larrosa, Mompart. Pueyo, Surís, 2012, p.30)

Las enfermedades reumáticas musculoesqueléticas extrarticulares o de partes blandas son más frecuentes que las sistémicas donde predominan la inflamación y mecanismos generalmente autoinmunes, dígase artritis reumatoide y entidades afines como: lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, espondilitis anquilozante, y otras. Por suerte sus frecuencias son bajas en la población general. Estudios revisados de los pocos publicados en la literatura al respecto señalan que la osteoartritis o artrosis, artritis reactivas, cervicalgias, lumbalgias, bursitis, hernia discal, fibromialgia, tendinitis y tenosinovitis, entesitis, fascitis plantar y hombro doloroso crónico son las afecciones de incidencia y prevalencia más frecuentes. (Serra M, 2013, p.272)

Fisiopatología de la artritis reumatoide

La artritis reumatoide es la enfermedad reumática que tal vez tenga mayor relación con la Salud Pública por el deterioro funcional que produce y su efecto altamente incapacitante, Se caracteriza principalmente por producir severas deformaciones en las articulaciones de las

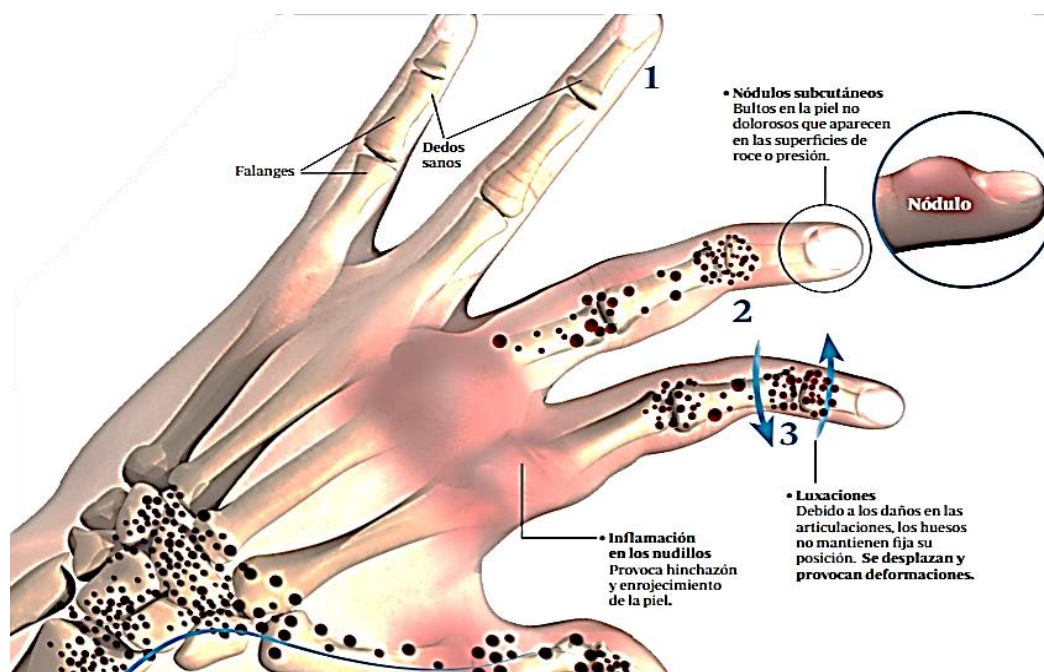
extremidades, principalmente manos y pies, desarrollándose erosión ósea, atrofia muscular y rupturas tendinosas. (Morales J, Gonzalez L, Garcia A, Lopez MA, Villa AI, Rosales MC, 2004, p.21).

Se trata de una enfermedad crónica, inflamatoria, de naturaleza autoinmune y de origen desconocido que afecta principalmente las articulaciones diartrodiales pero no se limita a ellas; también produce manifestaciones en el nivel extra-articular: nódulos subcutáneos, queratoconjuntivitis, síndrome de Sjögren, fibrosis pulmonar, pericarditis, pleuritis, vasculitis, etc. (Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL, 2003, p.722).

Su prevalencia es relativamente baja si se le compara con otras enfermedades de este tipo. Por ejemplo, un estudio realizado en la ciudad de México señala una prevalencia de 0.3% aunque en el nivel mundial, según en las últimas revisiones realizadas, la prevalencia llega hasta 1%. (Cardiel MH, Rojas J, 2002, p.617)

Llama la atención un estudio más reciente realizado en México, que encontró una prevalencia de artritis reumatoide de 4.7% en población adulta de una localidad rural de Yucatán, lo que parece indicar que la frecuencia de la enfermedad varía de acuerdo con la región. (Alvarez J, Nuno BL, Alcocer JA, 2005, p.287)

Figura 4. Características de la AR



Nota: Ornilla, E. (2019) Boletín infográfico sobre Artritis Reumatoide. Clínica

Universidad De Navarra

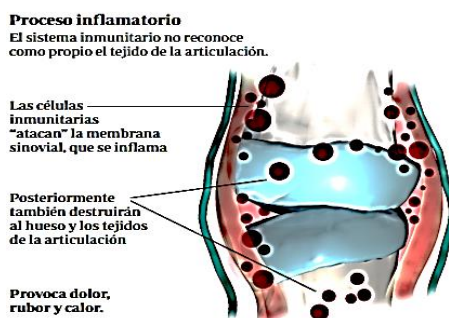
La inflamación

La inflamación es la reacción defensiva fundamental que pone en marcha el sistema inmunitario ante una amenaza. Se trata de una reacción muy compleja, ya que conlleva la participación de numerosos mecanismos y elementos. Pese a su complejidad, la reacción inflamatoria puede explicarse de forma esquemática. En primer lugar, las células defensivas detectan la presencia de elementos extraños. En segundo lugar, emiten las señales oportunas para que los vasos sanguíneos de la zona se dilaten y para que otras células defensivas ataquen a aquéllos, ya sea de forma directa o bien mediante la fabricación y liberación de anticuerpos a la circulación sanguínea. (Romero M, 2010, p.12)

La dilatación de los vasos sanguíneos de la zona favorece la llegada de un mayor número de células y elementos defensivos, como los anticuerpos referidos. También implica la llegada de un mayor flujo de líquido y da lugar a la propia inflamación, además de ejercer presión sobre las terminaciones nerviosas sensitivas, lo que a su vez genera la característica sensación de dolor. El aumento del flujo sanguíneo y la acumulación local de líquido son causas de las manifestaciones características de la inflamación: tumefacción, dolor, enrojecimiento e incremento de la temperatura. (Romero M, 2010, p.12)

Las manifestaciones clínicas de la AR son iniciadas por linfocitos localizados en el tejido sinovial, que al ser activados producen dolor e inflamación. Estos linfocitos producen mediadores proteicos como citoquinas que inician el proceso inflamatorio, atraen otras células inmunes, que activan células residentes y causan hiperplasia e hipertrofia de la membrana sinovial con la consiguiente formación del pannus. (Acón, Méndez, Zapata, 2012, p.300)

Figura 5. Proceso inflamatorio en la AR



Nota: Ornilla, E. (2019) Boletín infográfico sobre Artritis Reumatoide. Clínica Universidad De Navarra.

Los autoanticuerpos

Las tres poblaciones de células más abundantes en el tejido sinovial en la AR son los monocitos macrófagos sinoviocitos tipo A, sinoviocitos-fibroblastos tipo B, y linfocitos T. Otras células importantes son: los linfocitos tipo B, células plasmáticas, células dendríticas, mastocitos, células endoteliales, osteoclastos y condrocitos. Estas células pueden interactuar de dos maneras: por secreción de mediadores inflamatorios o a través del contacto directo célula-célula mediado por receptores y ligandos en la superficie celular. (Acón, Méndez, Zapata, 2012, p.301)

Los linfocitos T arriban a través de un proceso complejo que media el paso a través del endotelio vascular y dentro del tejido sinovial. En este proceso las células T se adhieren al lumen del vaso por medio de moléculas de superficie que reconocen moléculas de adhesión expresadas en el endotelio de las células. Este proceso de adhesión, migración, y extravasación en los tejidos ocurre en una porción (Acón, Méndez, Zapata, 2012, p.301)

En los trastornos autoinmunes, por razones aún no esclarecidas, las células defensivas no sólo desencadenan procesos inflamatorios inoportunos y a menudo persistentes, sino que también fabrican unos anticuerpos «desorientados», denominados «autoanticuerpos», que reaccionan contra tejidos propios del organismo. Estos autoanticuerpos, junto a los procesos inflamatorios repetidos y persistentes, son los causantes de las lesiones características de los trastornos autoinmunes. (Romero M, 2010, p.12)

La identificación y valoración de estos autoanticuerpos, que se lleva a cabo mediante pruebas específicas en análisis de sangre, constituye uno de los aspectos más importantes que los médicos tienen en cuenta a la hora de establecer el diagnóstico, controlar la evolución e incluso perfilar el pronóstico de la AR. Entre estos autoanticuerpos, los mejor conocidos y más utilizados son el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP). En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos y elementos involucrados en los procesos inflamatorios de los trastornos autoinmunes. (Romero M, 2010, p.13)

En relación con la AR, se ha visto que una proteína conocida como «TNF» desempeña un papel esencial en la iniciación y perpetuación de la inflamación articular. Ello ha permitido desarrollar unos nuevos medicamentos, los «fármacos biológicos», muchos de los cuales actúan específicamente contra el TNF. Últimamente, estos fármacos se han incorporado al arsenal terapéutico que se utiliza en el tratamiento de la AR y, gracias a ello, se ha conseguido una notable mejora en el pronóstico de la enfermedad. (Romero M, 2010, p.13)

Anatomía de las articulaciones

Las articulaciones son las estructuras que conectan los huesos entre sí y proporcionan el necesario grado de movilidad y estabilidad a los distintos segmentos esqueléticos. Algunas son fijas, pero la mayoría son más o menos móviles. Las articulaciones móviles, que son las que se afectan en la AR, están formadas por los extremos de dos o más huesos y por otros componentes no menos importantes, como son el cartílago articular, la cápsula articular y la membrana sinovial. (Romero M, 2010, p.14)

Las articulaciones (arthros), o junturas, existen en cualquier punto donde se reúnan dos huesos o más, los cuales pueden estar en contacto directo o separados por tejido fibroso, por cartílago o por un líquido. Cada articulación tolera una amplitud de movimientos específica, y actúan toda una serie de superficies óseas, cartílagos, ligamentos, tendones y músculos en coordinación para conservarlos dentro de sus márgenes normales. (Martini, Tallitsch, Timmons, 2009, p.206)

El hueso, o tejido óseo, es uno de los tejidos conjuntivos de sostén, al igual que otros de este grupo, el tejido óseo contiene células especializadas y una matriz extracelular constituida por fibras proteínicas y sustancia fundamental. La matriz del tejido óseo es sólida y robusta debido al depósito de sales cálcicas alrededor de las fibras proteínicas. El tejido óseo suele estar separado de los tejidos que lo rodean por un *periostio* fibroso. Cuando hay otro tejido a su alrededor, la superficie interna del hueso se encuentra revestida por un *endostio* celular. (Martini, 2009, P.112)

Los huesos constituyen el elemento básico de la articulación. La forma de los extremos óseos varía en cada articulación. Es precisamente la correspondencia de estos extremos óseos, es decir, su encaje, lo que condiciona la movilidad de los segmentos esqueléticos involucrados. (Romero M, 2010, p.14)

Las superficies óseas no contactan directamente entre sí, sino que están tapizadas por una capa de tejido elástico, el cartílago articular, que evita las fricciones y el consiguiente desgaste. En las articulaciones grandes, como las rodillas y las caderas, el cartílago articular tiene unos 3-4 mm de grosor, mientras que en las articulaciones pequeñas de los dedos sólo alcanza una fracción de milímetro. (Romero M, 2010, p.14)

Las diartrosis están rodeadas por una cápsula articular, compuesta de una capa gruesa de tejido conjuntivo denso. Una membrana sinovial tapiza la cavidad articular, pero se detiene al llegar a los bordes del cartílago articular. Las membranas sinoviales producen el líquido sinovial, que

llena la cavidad articular. Este líquido cumple tres funciones: Lubricación, Nutrición y Amortiguación. (Martini, 2009, P.208)

La cápsula articular es una envoltura que, a modo de saco, engloba toda la articulación. Está formada por dos membranas: una externa, que es fibrosa y resistente, y una interna, que es más blanda y se denomina «membrana sinovial». La membrana fibrosa está firmemente unida a los huesos que se vinculan en la articulación y proporciona estabilidad a la estructura. En algunos sectores, las fibras que componen este tejido forman unas bandas, los ligamentos, que se fijan a los huesos y garantizan la estabilidad referida. (Romero M, 2010, p.15)

Existen unos pequeños sacos de tejido conjuntivo llenos de líquido, que se denominan bolsas. Su interior está lleno de líquido sinovial y revestido por una membrana sinovial. Las bolsas pueden encontrarse conectadas a la cavidad articular, o estar separadas del todo. Aparecen en zonas de roce entre un tendón o un ligamento y otros tejidos. Su función consiste en reducir esta fricción y actuar como un amortiguador. (Martini, 2009, p.208)

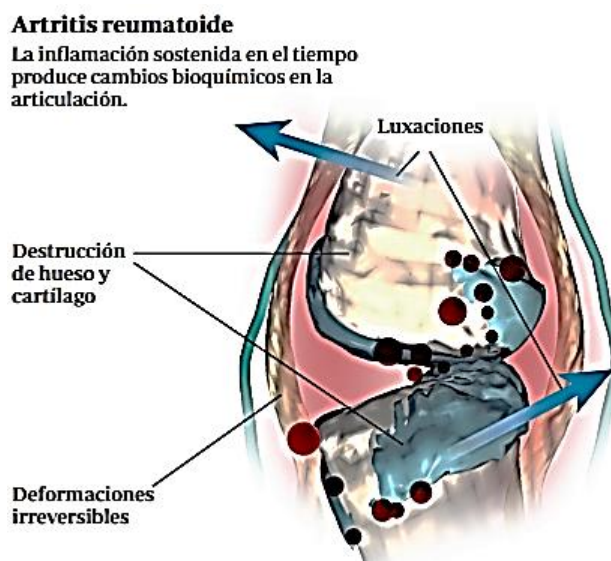
La membrana sinovial tapiza la superficie interna de la cápsula articular y tiene la misión de fabricar un fluido viscoso, el líquido sinovial o articular, que rellena la cavidad articular y actúa como un lubricante que reduce el roce entre las estructuras de la articulación. Además, la membrana sinovial contiene células inmunitarias y, por lo tanto, tiene un papel destacado en la defensa de la articulación; por la misma razón, es en la membrana sinovial donde se producen las reacciones inflamatorias. (Romero M, 2010, p.15)

La lesión articular en la artritis reumatoide (AR)

Las lesiones articulares de la AR se producen a consecuencia de la artritis, es decir, la inflamación articular. El tejido que protagoniza las alteraciones iniciales es la membrana sinovial que tapiza el interior de la cápsula articular. La inflamación de la membrana sinovial se denomina «sinovitis». La sinovitis aguda se caracteriza por la proliferación y acumulación de diversos tipos de células inmunitarias y la producción excesiva de líquido sinovial. (Romero M, 2010, p.15)

La sinovitis aguda es la causante de los síntomas y manifestaciones típicos de las fases iniciales de la AR. Con el paso del tiempo, la sinovitis se hace crónica. Como consecuencia de ello, la membrana sinovial se engrosa y en su espesor se va formando un nuevo tejido, parecido a una cicatriz e invasor, conocido (Romero M, 2010, p.15)

Figura 6. Lesión en AR



Nota: Ornilla, E. (2019) Boletín infográfico sobre Artritis Reumatoide. Clínica Universidad De Navarra

Diferencias entre la Artritis Reumatoide y la artrosis

La artrosis y la AR son enfermedades reumáticas muy frecuentes, sobre todo la primera, y algunas de sus manifestaciones son similares, lo que puede generar confusiones y malentendidos. Sin embargo, el origen, la evolución y el tratamiento de ambos trastornos son muy distintos. Es conveniente que las personas con AR conozcan estas diferencias, puesto que ello ayudará a evitar supuestos, a entenderse mejor con el equipo asistencial e incluso a controlar de manera más eficaz la enfermedad. (Romero M, 2010, p.18)

Diferencias entre las causas La Artritis Reumatoide y la osteoartritis, es que la Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria que afecta primariamente a la membrana sinovial, mientras que la artrosis es una patología no inflamatoria, pues corresponde a un trastorno degenerativo del cartílago articular, por lo tanto existen también diferencias en el tipo de lesión y la evolución de la enfermedad (Romero M, 2010, p.18)

Ambos trastornos comparten algunos factores de riesgo, es decir, circunstancias que favorecen la aparición y la evolución de la enfermedad: el sexo femenino (ambos trastornos son mucho más frecuentes en las mujeres que en los varones), la predisposición genética (que es

particular y distinta en cada trastorno), la menopausia y la obesidad. No obstante, otros factores de riesgo son bien distintos. (Romero M, 2010, p.18)

Así, actualmente se considera que el tabaquismo, el estrés y las infecciones podrían contribuir a la aparición y progresión de la AR, mientras que en la artrosis son importantes la ocupación y la actividad profesional, puesto que la actividad física intensa, la realización de movimientos repetitivos y la sobrecarga de las articulaciones favorecen el desgaste del cartílago articular. (Romero M, 2010, p.18)

Según datos epidemiológicos de España, la Artritis Reumatoide sólo afecta al 0,5% de la población adulta, mientras que la artrosis es mucho más frecuente: se estima que la padece alrededor del 24% de la población. Sin embargo, estas cifras varían de acuerdo al país o región donde se realice el estudio ya que hay muchas variables como factores de riesgo, factores culturales y ambientales. (Romero M, 2010, p.19)

En la AR, las lesiones son provocadas por la inflamación y no sólo se desarrollan en las articulaciones, sino que a menudo afectan también a otros órganos y tejidos, como los pulmones, el corazón, la piel y los ojos. En la artrosis, en cambio, las lesiones sólo se producen en las articulaciones y no son de naturaleza inflamatoria. (Romero M, 2010, p.19)

Las articulaciones más comúnmente lesionadas en la AR son las de las extremidades (en particular, las de los dedos de manos y pies, los tobillos, las rodillas, los hombros y los codos), que, además, suelen afectarse de forma simétrica a ambos lados del cuerpo. En la artrosis, en cambio, las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las rodillas y las caderas, que por lo general no se afectan de forma simétrica (o por lo menos con similar intensidad) a ambos lados del cuerpo. (Romero M, 2010, p.19)

La AR suele evolucionar en forma de brotes sintomáticos en los que las articulaciones afectadas están inflamadas, duelen y presentan cierto grado de rigidez y dificultad de movimiento. El dolor suele durar toda la jornada, aunque tiende a intensificarse durante la noche y con el reposo. En cuanto a la rigidez, suele ser generalizada, es más intensa al levantarse y por lo general dura más de media hora. Además, son frecuentes los síntomas generales, como fiebre ligera, malestar, cansancio, inapetencia y pérdida de peso corporal. (Romero M, 2010, p.19)

Causas de la Artritis Reumatoide

La aplicación de técnicas de inmunología molecular en el estudio de la AR ha resultado en un aumento del conocimiento de los factores de riesgo, predictores de severidad, mecanismos moleculares de la respuesta inflamatoria y mecanismos de destrucción. También se conocen los mecanismos de comunicación celular, regulación de las respuestas inmunes, como las células que median la respuesta inmune y el daño tisular acumulado en los tejidos y como ocurre este daño. (Acón, Méndez, Zapata, 2012, p.300)

El factor reumatoide es usualmente una inmunoglobulina policlonal IgM, la respuesta de auto anticuerpos va dirigida a la porción Fc de la IgG formando complejos inmunes. Generalmente aparece temprano en el suero durante el curso de la enfermedad y puede ser demostrado en aproximadamente en el 80- 85% de los pacientes en el primer año, sin embargo no está claro cómo está involucrado en el proceso de la enfermedad, pero los niveles altos se asocian con mayor severidad de la enfermedad. (Acón, Méndez, Zapata, 2012, p.301)

Aún no se conocen en profundidad las causas de la AR. Lo que sí se sabe es que se trata de un trastorno autoinmune y que en su origen intervienen causas o factores genéticos, así como causas o factores no genéticos. Los factores genéticos incrementan el riesgo de que se desarrolle la enfermedad. Las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años apuntan a que la AR es una enfermedad «poligénica», lo que significa que son varios los genes que estarían involucrados en su origen. (Romero M, 2010, p.22)

En concreto, se ha identificado la existencia de ciertos alelos (es decir, variaciones estructurales en los genes) que, por mecanismos muy diversos y complejos, podrían predisponer al desarrollo de AR. La lista de los alelos o variaciones genéticas que se han implicado en el origen de la AR es extensa, pero se ha constatado que algunos de ellos tienen un papel importante como «marcadores» de la enfermedad. Esto significa que pueden utilizarse para establecer el riesgo de aparición de la AR, para realizar el propio diagnóstico de AR e incluso para perfilar el pronóstico. (Romero M, 2010, p.22)

Éste es el caso del denominado «epítoto compartido» (EC), cuyos portadores tienen un riesgo 2,5-4,5 veces superior de desarrollar la enfermedad y que, de hecho, está presente en el 80% de las personas ya afectadas de AR. Se estima que, en conjunto, todos los factores genéticos se responsabilizarían del 60% de la causalidad de la AR. Ello explicaría por qué la AR es más

frecuente en algunas familias, en algunas regiones e incluso en algunos países. (Romero M, 2010, p.23)

Factores Genéticos y No Genéticos

En concordancia con lo expuesto, se considera que los antecedentes familiares de AR (en concreto, el hecho de que padres, abuelos, hermanos o familiares cercanos de una persona hayan padecido o padezcan esta enfermedad) constituyen un factor de riesgo a tener en cuenta. Ello no obstante, conviene insistir en que los factores genéticos sólo son «predisponentes», y no determinantes, lo que significa que una persona portadora de algún rasgo genético que potencialmente favorezca el desarrollo de AR no necesariamente acabará por desarrollar la enfermedad. (Romero M, 2010, p.23)

Los factores no genéticos tampoco se conocen bien. Los más relevantes son las infecciones, las hormonas femeninas, el tabaquismo, el estrés, la obesidad y el tipo de alimentación. Se ha postulado que las infecciones por diversos virus o bacterias podrían desencadenar la enfermedad o agravar su curso. Esta teoría se basa en que en algunas ocasiones la AR se ha presentado como lo hacen los brotes epidémicos. (Romero M, 2010, p.23)

También en que en décadas pasadas, cuando no se adoptaban tantas medidas higiénicas para prevenir las infecciones, la enfermedad era más frecuente, en particular entre las personas que habían recibido transfusiones sanguíneas. Esta teoría no ha sido demostrada, aunque es probable que en el futuro se encuentre una explicación más consistente al respecto. En cualquier caso, debe quedar claro que la AR no es una enfermedad contagiosa que se pueda transmitir directamente de persona a persona. (Romero M, 2010, p.23)

Al parecer, las hormonas femeninas, en particular los estrógenos, ejercerían una cierta protección frente a la AR, pues se ha constatado que tanto el consumo de anticonceptivos como el embarazo disminuyen el riesgo de que se desarrolle la enfermedad e incluso reducen o retrasan sus manifestaciones. En cambio, en el período posterior al parto y en la menopausia, cuando la actividad de estas hormonas disminuye, ocurre lo contrario. (Romero M, 2010, p.24)

Se ha encontrado una clara relación estadística entre el hábito de fumar y el estrés, de un lado, y el riesgo de desarrollar AR, por otro, sobre todo en las personas que presentan una predisposición genética. Por ejemplo, se ha visto que, en muchas personas, tanto las primeras manifestaciones como los brotes sintomáticos de la AR son precedidos por épocas de estrés y/o de incremento de consumo de tabaco. (Romero M, 2010, p.24)

Se ha demostrado que la AR es más frecuente en personas obesas. Sin embargo, no se ha podido evidenciar que alguna dieta en particular tenga un efecto sobre el riesgo o el pronóstico de la AR. Con todo, se cree probable que las dietas ricas en pescado azul contribuyan a disminuir la intensidad de la inflamación articular y que una alimentación sana en general resulte beneficiosa en la prevención de esta enfermedad. (Romero M, 2010, p.24)

Tratamiento de la artritis reumatoide

De acuerdo a The Royal Australian College of General Practitioners, el tratamiento inicial de los pacientes con AR temprana se realiza con anti inflamatorios no esteroides (AINES) e inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-2). Sin embargo, no existe evidencia de que estos prevengan el daño articular. Otros autores contemplan que entre más temprano se inicie el tratamiento de la AR se han obtenido mejores resultados. (Morales, 2013, pág.526)

Las últimas guías describen la existencia de un periodo llamado “Ventana de oportunidad terapéutica”, el cual comprende el momento desde el cual se inician los síntomas hasta la aparición del daño articular. Actualmente se describe que si se logra frenar o abolir la inflamación durante este período, se evitaría el daño articular y las complicaciones asociadas. La duración de la enfermedad se emplea como factor pronóstico de respuesta al tratamiento, por lo tanto ante una menor duración de síntomas se interpreta una mayor respuesta al tratamiento. (Morales, 2013, pág.527)

Idealmente se aconseja iniciar el tratamiento inmediatamente cuando aparecen los síntomas, sin embargo debido al curso tan variable que presenta la enfermedad y lo difícil que es diagnosticarla al inicio, se debe valorar cada caso y establecer la necesidad de plantear la interrogante de tratar un padecimiento eventualmente autolimitado con medicamentos potencialmente dañinos, o no brindar tratamiento a una AR en forma oportuna y desperdiciar la oportunidad de la ventana terapéutica. (Morales, 2013, pág.527)

En la actualidad se relaciona la erosión de manera directamente proporcional a la sinovitis por el tiempo, es decir, se cree que si se mantiene controlada la inflamación lo mejor posible se evita la progresión del daño estructural erosivo en las articulaciones. Para determinar el estado del paciente se debe recolectar una valoración global de su enfermedad, el número de articulaciones dolorosas e inflamadas a la palpación de un total de 28 articulaciones exploradas, los valores de reactantes de fase aguda, y la visión médica acerca de la actividad de la enfermedad; esto con el

fin de obtener un punto de comparación a través del tiempo y evaluar la evolución del paciente. (Morales, 2013, pág.527)

La Asociación costarricense de Reumatología establece que se debe determinar el grado de actividad de la enfermedad mediante tablas de valoración creadas para este fin, para elegir el esquema terapéutico a seguir. Existen esquemas de monoterapia (Metotrexate, Leflunomida, Sulfasalazina, Hidroxicloroquina) y terapia combinada. La dosis de Metotrexate y Sulfasalazina a utilizar al inicio, debe ser indicada por el reumatólogo. (Morales, 2013, pág.527)

Posteriormente en cada cita se valora si se logró o no la meta terapéutica y se ajusta el tratamiento según la respuesta obtenida. Cuando no se logra la remisión con la dosis inicial del Metotrexate, se debe aumentar paulatinamente la dosis hasta alcanzar la meta terapéutica o la dosis máxima (25mg/semana), o en su defecto, la dosis máxima tolerable, en un período de tres meses desde su inicio, esta misma conducta sería aplicable para sulfasalacina. (Morales, 2013, pág.527)

En aquellos pacientes en los que se logre obtener una remisión clínica continua (más de 6 meses), se debe valorar la posibilidad de simplificar el esquema terapéutico que se encuentra recibiendo o dar una dosis de mantenimiento. Los pacientes que continúen con un grado de incapacidad funcional o que no alcancen la remisión clínica, se consideran fallo terapéutico, por lo tanto, se debe modificar el esquema de tratamiento, mientras que en los pacientes con artritis refractaria queda a criterio del reumatólogo si se beneficiarán o no al recibir terapia con agentes biológicos. (Morales, 2013, pág.527)

Se recomienda indicar el tratamiento con agentes biológicos en la artritis refractaria de manera que se emplee como terapia aditiva, es decir, se asocia al último esquema que recibía el paciente, debido a que existe evidencia de la eficacia de diferentes agentes biológicos asociados a DMARs (No se habla de eficacia definitiva de un agente biológico hasta los 6 meses de tratamiento). Es importante destacar que los agentes biológicos presentan efectos adversos, por lo que se recomienda utilizarlos únicamente en los casos estrictamente necesarios. (Morales, 2013, pág.527)

Glucocorticoides (GC) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Se considera que los AINEs son drogas útiles para controlar el dolor en la artritis reumatoide, y deben utilizarse en la dosis efectiva más baja, ya sea de forma continua o bajo demanda. Es necesario tomar en cuenta efectos secundarios de estos medicamentos en la práctica diaria; no obstante, pueden utilizarse en pacientes sintomáticos una vez que sus condiciones gastrointestinal, renal y cardiovascular hayan sido evaluadas cuidadosamente. (Alpizar R, Arrieta D, Díaz J, Monge P, Sáenz R, Vega J, 2017, pág.106)

Tanto para los AINEs como para el paracetamol, se recomienda evitar su uso en presencia de hepatopatía crónica o enfermedad renal significativa. En aquellos casos en los cuales se considere que exista riesgo cardiovascular, tanto los AINEs no selectivos como los COX-2 selectivos se deben usar con precaución a la dosis más baja efectiva y por el periodo más corto posible. Si la condición clínica lo amerita, se pueden usar AINEs junto con GC de vida intermedia, por el periodo más corto posible. (Alpizar et al, 2017, pág.106)

Los GC pueden ser utilizados junto con los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) en el abordaje terapéutico inicial, o bien, durante lapsos de crisis. La extensión de su uso estará en función del tiempo necesario para que los FARMEs alcancen su efecto terapéutico. Se recomienda una dosis de prednisona de 5 a 7,5 mg/día, de ser posible por un tiempo no mayor de seis meses. (Alpizar et al, 2017, pág.106)

En aquellos casos en los cuales se documente una crisis inflamatoria articular severa, se pueden utilizar los GC en forma oral o parenteral, a una dosis de prednisona de 0,5 mg/ Kg/día o su equivalente, con una posterior reducción semanal. Hay poca evidencia que apoye el uso del paracetamol en AR; en caso de usarse, se recomienda no exceder una dosis máxima de 4 g/día. (Alpizar et al, 2017, pág.106)

Cuando existan manifestaciones extraarticulares severas, como la vasculitis reumatoide, los bolos intravenosos son una opción de tratamiento. A su vez, si se encuentra un número limitado de articulaciones inflamadas, se puede hacer uso de los GC intraarticulares de depósito, con un máximo de 3 o 4 procedimientos al año por articulación, con un intervalo no menor a 90 días entre procedimientos. (Alpizar et al, 2017, pág.106)

En caso de que se anticipe terapia esteroideal prolongada, se aconseja definir el riesgo de osteoporosis, tomando en cuenta la edad del paciente, estado postmenopáusico y el resultado de la

densitometría ósea. Si se considera que existe riesgo de desarrollo de osteoporosis, es necesario completar el tratamiento con calcio, vitamina D y bifosfonatos. (Alpízar et al, 2017, pág.106)

Fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs)

El tratamiento con FARMEs debe iniciarse tan pronto se establezca el diagnóstico de AR. El tratamiento inicial debe ser siempre con metotrexate a dosis máximas toleradas por el paciente, ya sea por vía parenteral u oral. La dosis recomendada es de 15 a 25 mg por semana. Dosis superiores de metotrexate a 17,5 mg por vía oral, se asocian con problemas de absorción, por lo que se puede dividir la dosis oral en dos días, para lograr una dosis máxima de 25 mg; en estos casos, se puede considerar el cambio a administración parenteral. (Alpízar et al, 2017, pág.106)

Se recomienda asociar folatos de manera rutinaria con el uso de metotrexate. En aquellos sujetos en los que no se pueda usar metotrexate, o ante la presencia de efectos adversos serios, hay evidencia que respalda el uso de sulfasalacina o leflunomida en monoterapia. (Alpízar et al, 2017, pág.106)

En los pacientes con AR con factores de mal pronóstico, debe iniciarse tratamiento combinado, al igual que en pacientes que no responden a monoterapia. Se considera que la leflunomida es tan efectiva como el metotrexate en monoterapia o en terapia combinada. En forma adicional, el uso de hidroxicloroquina se recomienda siempre en terapia combinada. (Alpízar et al, 2017, pág.106)

En el caso de la sulfasalazina, con el fin de mejorar su tolerancia, se sugiere iniciar con una dosis de 500 mg al día, posteriormente aumentar la dosis en 500 mg cada cinco a siete días, hasta lograr una dosis total diaria de dos a tres gramos. Los esquemas de terapia combinada que han demostrado eficacia son: metotrexate más sulfasalazina más hidroxicloroquina, metotrexate más sulfasalazina, metotrexate más hidroxicloroquina y metotrexate más leflunomida. (Alpízar et al, 2017, pág.106)

Agentes biológicos y otras moléculas pequeñas

El uso de terapia biológica y otras moléculas pequeñas se debe considerar en pacientes con artritis reumatoide refractaria, es decir, aquellos que hayan utilizado por los menos dos esquemas recomendados de terapia combinada de FARMEs convencionales y en los cuales se haya

documentado falla terapéutica, o que no pudieron completarlos por efectos adversos. (Alpízar et al, 2017, pág.107)

Las opciones de terapia biológica disponibles en el país son: agentes anti TNF (antifactor de necrosis tumoral), tocilizumab y rituximab. En el caso de moléculas pequeñas se cuenta con tofacitinib. La terapia biológica debe usarse idealmente de forma combinada con metotrexate u otro FARMES convencional. En casos de intolerancia o alguna contraindicación a los FARMES convencionales, se puede utilizar el tratamiento biológico en monoterapia. (Alpízar et al, 2017, pág.107)

Solo el tocilizumab como agente biológico ha mostrado ser superior en monoterapia al metotrexate. No es recomendable la combinación de agentes biológicos. En forma adicional, los inhibidores de la JANUS quinasa, como el tofacitinib, también se puede usar ante falla a FARMES. Una vez definida la condición de artritis refractaria, se debe considerar el uso de terapia biológica o inhibidores de la JANUS quinasa. (Alpízar et al, 2017, pág.107)

En este momento, se debe informar adecuadamente al paciente sobre la propuesta de cambio de tratamiento. La selección del agente biológico se realizará tomando en cuenta factores como: costo económico, comorbilidades del paciente, vía de administración, dosificación y eficacia. En aquellos casos en los cuales el paciente pueda cubrir el costo del tratamiento, se sugiere tomar en cuenta también su preferencia, dado que existen diferencias significativas en dosificación y administración, que pueden ser determinantes en términos de adherencia. (Alpízar et al, 2017, pág.107)

En los casos de los pacientes que fallen a la primera terapia biológica, puede modificarse su esquema de tratamiento y considerar un agente biológico con igual o distinto mecanismo de acción, pero se recomienda hacer el cambio a un fármaco con un mecanismo de acción diferente. (Alpízar et al, 2017, pág.107)

Anatomía y fisiología de la piel

Estructura general de la piel

El sistema tegumentario cubre toda la superficie corporal, incluida la cara anterior de los ojos y las membranas del tímpano al fondo del conducto auditivo externo. En los orificios nasales, los labios, el ano, el orificio de la uretra y el de la vagina el tegumento se dirige hacia el interior, para continuarse de las mucosas que revisten las vías respiratorias, digestivas, urinarias y genitales,

respectivamente. En estas zonas de transición, no existe ninguna solución de continuidad y las defensas permanecen íntegras y funcionales. (Martini, 2009, p.88)

La piel consta de tres capas bien diferenciadas: epidermis, dermis e hipodermis, cada una de las cuales desempeñan una serie de funciones, interrelacionándose entre sí. No es uniforme en toda su superficie, existiendo variaciones topográficas debidas a sus diferentes funciones. Así, en palmas y plantas tiene una importante misión de protección y, en consecuencia, muestra una epidermis muy gruesa, con una gran capa córnea y una hipodermis también voluminosa. (Camacho F. Conejo J. Moreno J, 2018, pág.4)

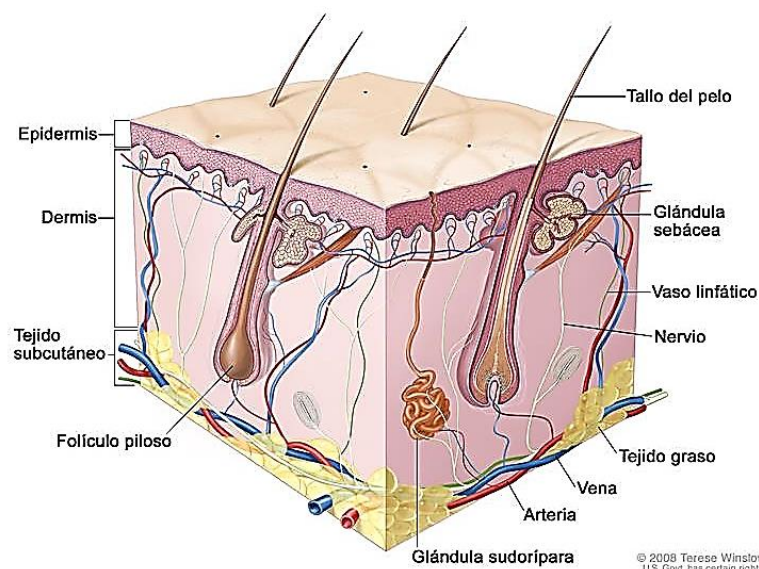
Los tegumentos contienen los cuatro tipos tisulares. Un epitelio cubre su superficie y los tejidos conjuntivos subyacentes aportan resistencia y flexibilidad. Los vasos sanguíneos que llevan en su interior nutren a las células epidérmicas. El tejido muscular liso de los tegumentos regula su diámetro y gradúa la posición del pelo que sobresale por fuera de la superficie corporal. El tejido nervioso controla estos músculos lisos y monitoriza a los receptores sensitivos que suministran las sensaciones de tacto, presión, temperatura y dolor. (Martini, 2009, p.88)

En la epidermis existen poblaciones celulares, como son los melanocitos, que inyectan el pigmento formado por ellos a los queratinocitos; las células de Langerhans, que tienen funciones inmunológicas, y las células de Merkel, de función sensorial poco conocida. Este epitelio carece de vasos y nervios, y se ve perforado por los anejos, unos glandulares (glándulas sebáceas y sudoríparas ecrinas y apocrinas) y otros queratinizados (pelos y uñas). (Camacho, 2018, pág.4)

Inmediatamente por debajo, y separada por la unión dermo-epidérmica, se encuentra la dermis, estrato conjuntivo 20 a 30 veces mayor que la capa anterior, que alberga en su interior los plexos vasculonerviosos y sirve de sostén a la epidermis y a sus anejos. Está formada por un componente fibroso, que incluye fibras de colágeno (principal estructura de la dermis) y fibras elásticas. Sus células constitutivas son los fibroblastos, como las células más importantes, los mastocitos y los histiocitos. (Camacho, 2018, pág.4)

Estos dos componentes se encuentran dentro de una sustancia fundamental, en la que predominan los mucopolisacáridos hidratados, con gran capacidad para retener agua. Por debajo de la dermis se encuentra la hipodermis, panículo adiposo o tejido celular subcutáneo, que, aparte de contener algunos elementos vasculonerviosos, es un perfecto aislante térmico y sirve de protección frente a los traumatismos a los órganos internos. Ya debajo, existe una fascia fibrosa profunda, que se considera el límite cutáneo. (Camacho, 2018, pág.4)

Figura 7. Anatomía de la piel



Nota: Instituto Nacional del Cáncer [INC] (2019) diccionario del cáncer: Definición de Dermis. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Consultado el 10 de junio de 2019

Epidermis

La epidermis de la piel está constituida por un epitelio pavimentoso estratificado, en ella hay cuatro tipos de células: queratinocitos, melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans. Las células epiteliales más abundantes, los queratinocitos, forman varias capas diferentes. En una microfotografía óptica, muchas veces es difícil ver los límites precisos entre ellos. En la piel gruesa, presente en la palma de las manos y la planta de los pies, pueden distinguirse cinco capas. En la piel fina que cubre el resto del cuerpo sólo se aprecian cuatro. (Martini, 2009, p.88)

La epidermis es un estrato celular compacto que mide 120-200 micras, con diferencias regionales según función a desarrollar. se trata de un sistema celular binario compuesto por queratinocitos y melanocitos, aunque también se encuentran los otros dos tipos celulares, las células de Langerhans, que son células dendríticas inmunocompetentes, y las células de Merkel, que son células neurosecretoras. (Camacho, 2018, pág.6)

En la superficie inferior de la epidermis se encuentran unas prolongaciones digitiformes denominadas «crestas interpapilares» que se introducen entre las «papilas dérmicas» que son proyecciones verticales cónicas de la dermis. La unión de ambas estructuras permite un incremento de la superficie de contacto entre la epidermis y la dermis proporcionando una mayor adhesión entre estas dos capas de la piel. (Camacho, 2018, pág.6)

Los queratinocitos que se encuentran en la capa basal forman una sola hilera celular y son de forma cuboidea, poseyendo un gran núcleo oval, donde destaca una gran cantidad de cromatina y uno o dos nucleolos esféricos, lejanos de la membrana celular, y un gran citoplasma con mitocondrias, complejos de Golgi, ribosomas, tonofibrillas y abundante retículo endoplásmico liso y rugoso. Rodeando toda la célula, una membrana lipoproteíca. (Camacho, 2018, pág.6)

Estos queratinocitos se encuentran unidos por desmosomas, que también se observan en las células de las capas superiores, donde se insertan los tonofilamentos de queratina, mientras que en su base, que reposa sobre la membrana basal, solo se observan hemidesmosomas, que sirven de elementos de unión epidermodérmicos. Se multiplican por mitosis siguiendo un «ritmo circadiano», aumentando por la noche. (Camacho, 2018, pág.6)

Conforme ascienden, las células cambian de morfología. En la capa basal son elongadas o columnares, con diámetro mayor perpendicular a la superficie cutánea, mientras que al ascender, se van haciendo poligonales y paulatinamente se aplanan hasta constituir un mosaico. Debido al aspecto que toma, en mosaico, con las uniones con desmosomas en forma de espículas o «espinas», recibe desde antiguo el nombre de capa espinosa, que tiene de 3 a 10 hileras de células. (Camacho, 2018, pág.7)

Estos corpúsculos de estructura laminar contienen grandes cantidades de lípidos (fosfolípidos, glucolípidos y esteroides libres) y enzimas hidrolíticas, que van a intervenir en la función barrera de la capa córnea y van a destruir los desmosomas, para que las células cornificadas puedan descamarse con facilidad. Al seguir ascendiendo, las células se hacen cada vez más aplanadas, pierden su núcleo y muestran numerosos gránulos de queratohialina, partículas amorfas no recubiertas de membrana, que constituyen la matriz que engloba las tonofibrillas en el proceso de queratinización. (Camacho, 2018, pág.7)

Estos gránulos son los que justifican el nombre de capa granulosa, que está compuesta por entre una y cuatro hileras celulares. Los cuerpos de Selby-Odland van migrando a la periferia de las células hasta descargar su contenido al espacio intercelular; los lípidos polares son remodelados

a lípidos neutros en el espacio extracelular, por medio de las enzimas hidrolíticas vertidas, formando una importante barrera a la permeabilidad cutánea. (Camacho, 2018, pág.7)

Solo en palmas y plantas puede observarse con nitidez la capa lúcida, cuyas células, aplanadas y desprovistas de núcleo, forman, junto a la granulosa, el estrato precórneo o de transición. Por último, la capa córnea está constituida por 15 a 25 hileras de células queratinizadas (en las palmas y plantas puede llegar a más de cien), carentes de núcleo y con escasos desmosomas, que llegan a desaparecer en las últimas capas permitiendo su descamación espontánea. (Camacho, 2018, pág.7)

Esta capa córnea presenta una acentuada hidrofilia, especialmente por su envoltura lipídica externa compuesta de ceramidas, esteroides libres y ácidos grasos libres. El tiempo total desde que una célula germinativa de la capa basal comienza a multiplicarse y ascender hasta eliminarse en la capa córnea es de 52 a 75 días, pudiendo esta tasa de epidermopoyesis variar según las regiones corporales. (Camacho, 2018, pág.7)

Dermis

Es la capa que sirve de sostén a la epidermis, a la que aporta sus nutrientes, y que contiene los anejos y las estructuras vasculonerviosas. Es una fascia superficial de tejido conjuntivo compuesta por células, fibras y sustancia fundamental (Tabla III), que tiene diferente textura según zonas del cuerpo y edad de la persona, variando su grosor desde 1 mm en los párpados hasta los 5 mm en la espalda, es de 15 a 40 veces más gruesa que la epidermis. Al microscopio óptico muestra claramente dos partes: una superior, o dermis papilar, y otra inferior, o dermis reticular. (Camacho, 2018, pág.14)

Funciones de la dermis

Tiene una función protectora, ya que el tejido conjuntivo supondrá una segunda línea de defensa frente a traumatismos. Cuando se aplica una fuerza sobre la epidermis, esta la transmite a la dermis superficial y el gel fluido que la compone la disipa haciendo que no sea fácil de romper la cohesión epidérmica. Además, la estructura de la dermis reticular la hace muy resistente a los traumas. Otra de las funciones de la dermis es la de soporte, al mantener el sistema vasculonervioso y anexial. Además también posee una función de almacenamiento, tanto en el sistema vascular como, a veces, en la sustancia fundamental. (Camacho, 2018, pág.14)

Permeabilidad o función barrera de la piel.

Los lípidos segregados por el epitelio se disponen en forma de «mosaico» que impide la pérdida de agua a través del epitelio y permite la hidratación de los corneocitos. La integridad del estrato córneo va a determinar el porcentaje de la «pérdida transepidérmica de agua», que se conoce con el acrónimo inglés de TEWL. Esta TEWL muestra variaciones entre los distintos individuos y las diferentes partes del cuerpo. (Camacho, 2018, pág.22)

Otra función importante de la piel es «impedir la entrada de agentes ambientales»; no obstante, una sustancia logrará penetrar el epitelio dependiendo de la integridad de la capa córnea y del peso molecular y lipofilia que posea. En cualquier caso, la permeabilidad de la piel dependerá de cuatro factores: 1) contenido de lípidos en el estrato córneo, 2) grado de hidratación de las capas cutáneas, 3) tamaño de los corneocitos, 4) grosor del estrato córneo. De ellos, el más importante en la «función barrera» son los lípidos. (Camacho, 2018, pág.22)

La piel también posee una acción bacteriostática/bactericida. Para dicha acción es necesaria la presencia de todo el manto ácido-lipídico ya que los lípidos sebáceos tienen propiedades antibacterianas y los gluco fosfolípidos y los ácidos grasos libres del estrato córneo tienen efectos bacteriostáticos. Sin duda, también influye el pH ácido y, de su acción conjunta, se logra eliminar de la superficie cutánea a *Streptococcus pyogenes* en un día y a *Staphylococcus aureus* en tres. (Camacho, 2018, pág.22)

Introducción a las Formas farmacéuticas tópicas y su empleo en el manejo del dolor

La forma galénica o forma farmacéutica es el producto resultante de la preparación de un fármaco (principio activo) y un excipiente (principio inactivo) para constituir un medicamento con el fin de posibilitar su administración. En este caso se abordan las formas farmacéuticas destinadas a su aplicación sobre la piel, las cuales son llamadas fórmulas de uso tópico (López B, Ortonobes R, García A. 2015, p.183)

Existen muchas formulaciones diferentes para uso dermatológico, ya sea con fines terapéuticos o cosméticos, que se corresponden con distintas formas farmacéuticas. Se pueden clasificar según su estado físico en tres grupos principales:

- Líquidas: loción, fomento etc.
- Semisólidas: ungüentos, pomadas, cremas, etc.
- Sólidas: polvos medicinales, etc.

La vía de administración tópica utiliza la piel y las mucosas para la administración de los fármacos. Dentro de la vía tópica se consideran la vía inhalatoria (aerosoles, inhaladores), la intranasal, la conjuntival, la vaginal (óvulos) y la tópica cutánea propiamente dicha. (López et al, 2015, p.183)

Normalmente, la vía tópica cutánea se emplea con el objetivo de conseguir efecto terapéutico a nivel local, pero no interesa, en general, la absorción de principios activos. La vía de administración tópica cutánea y las formas farmacéuticas semisólidas utilizadas en esta vía, pueden o no, absorber los principios activos mediante permeabilidad cutánea de acuerdo a su formulación y principios activos utilizados. (López et al, 2015, p.183)

Concepto de un estudio de Pre-formulación

Antes de proceder a desarrollar cualquier fármaco, es imperativo investigar determinadas propiedades físicas y químicas fundamentales de la molécula del fármaco y otras propiedades derivadas del polvo del fármaco. De esta información dependen muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente en el desarrollo del preparado. (Andario, 2013, p.14)

Esta fase inicial de la investigación se conoce como preformulación la cual se describe como los procesos por medio de los cuales se caracteriza física y químicamente al principio activo antes de formularlo y de esta forma poder conseguir calidad durante el desarrollo de la forma farmacéutica, pudiéndose anticipar a los problemas que se pudieran presentar durante la formulación, identificando el mejor camino para la elección de la tecnología requerida para su manufactura y para obtener un producto efectivo, seguro y estable dentro de la formulación seleccionada. (Andario, 2013, p.14)

Otra forma de definir preformulación es como la caracterización de las propiedades propiedades físico- químicas y químicas y biofarmacéuticas del fármaco y el estudio de la influencia que tienen sobre ellas los excipientes y el proceso tecnológico, con el objetivo de generar información útil para la formulación en el desarrollo de una forma de dosificación estable y biodisponible. (Andario, 2013, p.14)

Dentro de los Aspectos previos a tener en cuenta en la etapa de preformulación están las propiedades farmacodinámicas, las características de la patología, características biofarmacéuticas, físico-químicas, químicas y farmacotécnicas. Todos estos aspectos deben ser considerados dentro del estudio para una correcta formulación. (Andario, 2013, p.14)

Formas Farmacéutica semisólidas de aplicación tópica

Son un grupo de preparados farmacéuticos muy heterogéneo, que se caracterizan por ser más viscosos que el agua y tener una consistencia semisólida. Están destinados a ser aplicados sobre la piel o ciertas mucosas para ejercer una acción local o permitir que penetren los medicamentos que contienen. Están formados por una base (simple o compuesta), también llamada vehículo o excipiente en la que se disuelven o dispersan uno o varios principios activos. Esta base puede ser terapéutica y modificar la cesión del principio activo. (López et al, 2015, p.184)

Además, suelen contener otros excipientes como antioxidantes, antimicrobianos, estabilizantes y emulgentes. La diferencia básica entre las diferentes formas semisólidas es el contenido de agua, de forma que: Un ungüento no contiene nada de agua mientras que una pomada contiene más cantidad de agua que un ungüento, pero menos que una crema. (López B et al, 2015, p.184)

Analgésicos y antiinflamatorios tópicos

La eficacia por vía tópica de cada principio activo en concreto no dependerá exclusivamente de su potencia farmacológica intrínseca sino también de su capacidad para ser absorbido y alcanzar la lesión. Cada vez está más claro el papel relevante que desempeña la formulación galénica a la hora de facilitar esta capacidad crítica. Es fácil de entender, por tanto, que el mismo principio activo pueda tener una actividad claramente distinta al estar formulado en vehículos diferentes. (Divins Triviño, 2003, p.28)

El mercado de los analgésicos y antiinflamatorios tópicos se trata de un grupo de productos importante, tanto en número de unidades consumidas como en cifra de negocio. En concreto, fueron 51,8 millones de euros facturados a PVL (en el período estudiado, que se extiende desde octubre de 2001 a septiembre de 2002) y más de 20 millones de unidades vendidas. (Divins Triviño, 2003, p.28)

La forma de presentación de los analgésicos y antiinflamatorios tópicos es en la actualidad muy variada, persistiendo todavía algunos formatos clásicos junto con otros más cómodos, modernos y especialmente formulados para obtener una óptima penetración de los principios activos en la piel. Las presentaciones más usuales son en forma de gel, que copan el 63,7% del mercado (en unidades) y cremas/ pomadas, con un 18,6%. Los aerosoles/ sprays suponen el 11,3% y el resto de productos, un 6,4% (Divins Triviño, 2003, p.29)

Absorción de principios activos y permeabilidad cutánea

La aplicación de medicamentos a través de la piel mediante emplastos, ungüentos y linimentos se conoce desde la Grecia antigua, y fue Galeno quien desarrollara las formulaciones de crema fría (agua, cera de abejas, aceite de oliva) como vehículo para tratamientos tópicos. Hacia fines del siglo XIX surgió la idea de la impenetrabilidad de la piel, a partir de observaciones de que medicamentos cuyos efectos tóxicos eran severos por vía oral, resultaban inefectivos si se los aplicaba sobre la piel. (Allevato, 2007, pág.155)

Se abandonaron entonces los intentos de terapéutica a través de la piel, excepto la aplicación de mercurio para tratar la sífilis. Esta teoría demoró hasta el siglo XX la concepción de la piel como un portal de penetración de fármacos. Más tarde Monash demostró que era la capa córnea la principal barrera para la penetración de drogas y el dermatólogo inglés Vicker describió la capacidad de reservorio del estrato córneo lo cual es un ejemplo de liberación controlada. (Allevato, 2007, pág.155)

Existen diferentes estructuras que actúan como barrera para la penetración de drogas: la capa epicutánea (un manto ácido y una capa acuosa), la capa electrolítica subcórnea, la epidermis, la unión dermoepidérmica, la dermis y la unidad pilosebácea. Las drogas pueden atravesar la piel por diferentes rutas: intercelular, transcelular, transfolicular, vía glándula sebácea, vía glándula sudorípara y mixta, siendo la vía intercelular la más común. (Allevato, 2007, pág.155)

En cualquier superficie cutánea la penetración cumple la ley de Fick que establece que el flujo es inversamente proporcional al espesor. Al respecto es útil conocer las zonas de piel donde el estrato córneo es sumamente delgado. La piel del escroto es muy fina y casi tan permeable como la mucosa oral. En la cara y el cuero cabelludo la permeabilidad también es elevada, debido a defectos en la estructura de la capa córnea y a la abundancia de folículos que actúan como shunts de baja resistencia; en la cara la penetración es hasta 10 veces superior que en el tórax. (Allevato, 2007, pág.155)

Absorción percutánea

La penetración de un principio activo hasta la circulación sistémica o los tejidos circundantes involucra múltiples procesos: disolución y liberación dentro y desde la formulación, partición dentro del estrato córneo, difusión a través del estrato córneo, partición desde el estrato córneo hacia la fase acuosa de la epidermis, difusión a través de la dermis y acceso a la circulación sistémica y/o tejidos circundantes. (Allevato, 2007, pág.155)

En forma general, la capacidad de las drogas de difundir a través de las membranas biológicas depende de su peso molecular (< 400), del tamaño molecular, del grado de ionización y solubilidad; el equilibrio entre la liposolubilidad e hidrosolubilidad; grado de ionización. El estrato córneo funciona como una barrera altamente lipofílica, la cual evita la pérdida excesiva de agua y previene la penetración de moléculas. (Allevato, 2007, pág.155)

Los corneocitos queratinizados conforman una barrera que dificulta el pasaje de moléculas, independientemente de su tipo. Asimismo, los lípidos hidrofóbicos intercelulares lo hacen impermeable a las sustancias hidrofílicas. Se ha planteado que el éxito de todo sistema terapéutico transdérmico (STT) depende de la capacidad de la sustancia de difundirse a través de la piel en cantidades suficientes para lograr el efecto terapéutico deseado (Allevato, 2007, pág.156)

Tabla 2. Capacidad de penetración dérmica acorde con las características fisicoquímicas

Grado de penetración	Características
Pobre	Polímeros de alto peso molecular y macromoléculas (proteínas o polisacáridos).
Pobre	Electrolitos solubles en agua (sodio, cloro).
Pobre	Sustancias solubles en agua (glucosa, urea).
Buena	Sustancias lipo e hidrosolubles.
Excelente	Sustancias liposolubles, no polares, bajo peso molecular.

Nota: Allevato (2007) Sistemas Terapéuticos Transdérmicos

Los fármacos penetran por difusión pasiva, dependiendo de la interacción entre el fármaco, la piel y los excipientes. La piel tiene una función de barrera representada estructuralmente por la dinámica de la capa córnea; las propiedades fisicoquímicas del fármaco (principio activo + excipientes); la estructura y composición del estrato córneo son los principales parámetros capaces de modificar la difusión y la penetración. (Allevato, 2007, pág.158)

El paso limitante de la absorción percutánea es la transferencia del principio activo desde la superficie cutánea a través del estrato córneo. Este proceso ocurre bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la microcirculación. La penetración molecular a través de las diferentes regiones de la piel está

limitada por la resistencia difusional que ofrecen estas capas y la oposición que ofrece la microvasculatura a la liberación sistémica del principio activo. (Allevato, 2007, pág.158)

Otro factor que controla la penetración o velocidad de permeación es la densidad del medio de difusión. Para estudiar la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica y la difusión del fármaco a través de membranas, se establecen modelos de correlación in vitro-in vivos más o menos complejos cuyos resultados son más o menos predictivos. (Allevato, 2007, pág.158)

Tabla 3. Características ideales de una formulación tópica

CARACTERÍSTICAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES
<ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso molecular (< 500 Daltons). • No iónicas. • Solubilidad en lípidos y agua. • Coeficiente de partición adecuado. • Resistencia de la epidermis. • Elevada potencia farmacológica (dosis < 50 mg/día; 5 a 20 mg es apropiada). • Ausencia de propiedades irritantes para la piel. • Estable a temperatura ambiente.

Nota: Allevato (2007) Sistemas Terapéuticos Transdérmicos

Mejoradores de la difusión

La difusión puede acelerarse empleando profármacos bioconvertibles o agregando promotores de la permeación (APP). Las novedades en el área de las formulaciones involucran la inclusión de sistemas químicos que aumentan la penetración transcutánea de las drogas, la estabilidad y performance del sistema; estas investigaciones pretenden integrar la droga, el adhesivo y los excipientes en un sistema único, estéticamente aceptable, estable farmacológicamente durante todo el período de aplicación. (Allevato, 2007, pág.158)

Para permitir la liberación transdérmica controlada de estos agentes farmacológicos pueden emplearse profármacos bio convertibles y los promotores de la permeación (APP). Los profármacos son moléculas lipofílicas que carecen de poder terapéutico pero mediante bioconversión generan el principio activo, esta vía sólo es factible para aquellas sustancias que puedan mantener el equilibrio entre la forma no activa y la activa. Los promotores de la permeación

son sustancias químicas capaces de disminuir la resistencia difusional que ofrece la piel. (Allevato, 2007, pág.158)

En favor de lograr una mayor efectividad del agente promotor, éste debe ser incorporado en la capa adhesiva del sistema transdérmico, la parte que se encuentra en contacto más íntimo con el estrato córneo. La incorporación de 2 o más promotores proporciona un sinergismo en cuanto a la facilitación de la permeación de la sustancia activa. Los agentes promotores se clasifican según el tipo de sustancia activa cuya penetración facilitan: moléculas lipofílicas o moléculas ionizadas. (Allevato, 2007, pág.158)

Los terpenoides incrementan la difusión de moléculas lipofílicas como la domperidona, verapamil, estradiol, indometacina, alprazolam. Las sustancias superficialmente activas se usan como promotoras de la permeación de sustancias ionizadas. El mecanismo exacto de acción de estas sustancias no ha sido dilucidado. Se han propuesto acciones que incrementan la permeabilidad de la piel como desnaturalización o modificación de la queratina intracelular; alteración de los desmosomas; entre otros. (Allevato, 2007, pág.158)

Algunas sustancias, como el alcohol, son efectivas pero su acción lipolítica es irritante y reseca la piel; otros, por su naturaleza oclusiva, favorecen la acumulación del sudor y el crecimiento microbiano. Una fórmula apropiada es usar matrices poliméricas biodegradables con el agente activo y potenciadores naturales de la permeación los que penetran en la piel por hidrólisis o degradación enzimática. (Allevato, 2007, pág.159)

Estos sistemas son útiles para la liberación de moléculas grandes (vitaminas, hormonas, lípidos, etc.). En los últimos años los liposomas han mejorado la eficacia de los fármacos aplicados por la vía epicutánea. Los sistemas liposómicos se emplean para el tratamiento de diferentes enfermedades de la piel. Dependiendo de la formulación es posible lograr un efecto biológico local o un efecto sistémico e influir en la velocidad de liberación del fármaco. (Allevato, 2007, pág.159)

Los liposomas son vesículas esféricas microscópicas cuya estructura es similar a la del estrato córneo; consisten en capas lipídicas que rodean un núcleo hidrofílico y pueden transportar ingredientes solubles en lípidos o agua. Los liposomas tienen la capacidad de incrementar la penetración del agente activo y también la posibilidad de que la preparación liposómica funcione como un sistema de liberación prolongada dentro de la dermis (aunque este concepto es discutido). (Allevato, 2007, pág.159)

Comparada con las formas farmacéuticas convencionales la encapsulación en liposomas brinda una mayor concentración del agente activo en los diferentes estratos de la piel que en la circulación sistémica, minimizando la toxicidad. Otras ventajas son la menor frecuencia de aplicación, menor tiempo de tratamiento, mayor aceptabilidad cosmética, disminución de la irritación ya que permite la retención de agua. (Allevato, 2007, pág.159)

Entre sus desventajas la inestabilidad a ciertas temperaturas y la promoción de la proliferación microbiana. Algunos autores cuestionan la profundidad de penetración de los ingredientes activos transportados por liposomas sugiriendo que quedan en las capas superficiales de la epidermis. Los microgeles resultan útiles por su baja viscosidad, elevada área de superficie y respuesta termal rápida. Los microgeles sustituyen al parche, directamente se los frota sobre la piel y se absorbe juntamente con el principio activo gracias a un perfil farmacocinético similar. (Allevato, 2007, pág.159)

Tabla 4. Propiedades de los potenciadores de penetración cutánea

- Seguros.
- No tóxicos.
- Farmacológicamente inertes.
- No irritativos.
- No alergénicos.
- Rápida dispersión para permitir la recuperación de la función de barrera.

Nota: Allevato (2007) Sistemas Terapéuticos Transdérmicos

Modelos QSAR y su aplicación en la predicción de la permeabilidad cutánea

En el área del desarrollo de nuevos fármacos de las industrias farmacéuticas, institutos de investigación privados y públicos se han desarrollado herramientas computacionales (in silico drug design) y se han establecido nuevas disciplinas en el entorno de la Química Farmacéutica (Medicinal Chemistry, Computer Aided Molecular/Drug Design, CAMD, CADD). Una de ellas es la metodología que relaciona numéricamente estructuras (químicas) con sus actividades biológicas (Quantitative Structure-Activity Relationships, QSAR) (Lozano y Scior, 2012, p.82)

QSAR reúne un conjunto de técnicas computacionales relacionadas con diseño y visualización espacial virtual de moléculas (también llamado in silico), cálculo de propiedades fisicoquímicas moleculares (Descriptores), bioinformática y estadística. Todo esto con el fin de hacer una predicción teórica de la actividad biológica que permita el diseño teórico de posibles futuros nuevos fármacos (aun no existentes), evitando pasar por el proceso a prueba y error de síntesis orgánica. (Lozano y Scior, 2012, p.82)

Al ser una ciencia que existe sólo en un entorno virtual, desmaterializado de necesidades de infraestructura (tales como equipo, instrumentos, materiales y personal de laboratorio) con enfoque en las relaciones estructura (química) actividad (biológica), el diseño de candidatos a nuevos fármacos es mucho más económico y rápido. (Lozano y Scior, 2012, p.82)

El modelo presentado por Potts y Guy (1992) brinda los datos del coeficiente de permeabilidad (K_p) para el transporte de un gran grupo de compuestos a través de la epidermis de los mamíferos, se analizaron mediante un modelo simple basado en el tamaño del permeante [peso molecular (MW)] y el coeficiente de partición octanol / agua. El análisis presentado es un medio fácil para predecir el flujo percutáneo de compuestos farmacológicos y tóxicos únicamente sobre la base de sus propiedades fisicoquímicas.

Algunas de las ventajas mencionables del modelo QSAR - "estructura-penetración" es que los descriptores de requeridos por el modelo son fácilmente calculables o están disponibles en distintas fuentes de acceso público y es aplicable a través de diversas clases de químicos, no específicas de un grupo limitado de compuestos relacionados estructuralmente. Con estos descriptores es posible calcular el coeficiente de permeación y el flujo dérmico. (Guy, 2010)

Para el cálculo del coeficiente de permeación se ha establecido mediante la siguiente ecuación:

Figura 8. Ecuación del coeficiente de permeación (LogKp)

$$\log K_p = -2.7 + 0.71 * \log P - 0.0061 * MW$$

$$k_p^{corr} = \frac{k_p}{1 + \frac{k_p \cdot \sqrt{MW}}{2.6}}$$

Nota: Richard H. Guy, University of Bath

Donde

P= coeficiente de partición agua/octanol

MW= peso molecular en g/mol

Kp corr: corrección de Cleek & Bunge para compuestos más lipófilos

Las unidades del coeficiente de permeación “Kp” son cm/h

Otro cálculo descrito por Guy (2010) realizado para estimar la permeabilidad cutánea es el flujo máximo (Jmax) que es el valor en la cual un químico puede cruzar un área unitaria de la piel, esto se logra teóricamente cuando se mantiene como una solución saturada (o en forma química pura) en la superficie. Jmax se calcula mediante la siguiente ecuación:

Figura 9. Ecuación de flujo máximo (Jmax)

$$J_{max} = \frac{D}{\Delta x} * K_{skin/vehicle} * C_{vehicle}^{sat}$$

Nota: Richard H. Guy, University of Bath

Donde

D= difusión química a través de la piel

Δx = longitud de ruta de difusión

K_{skin/vehicle}= Coeficiente de reparto del compuesto entre la piel y el vehículo.

C_{sat/vehicle}= Solubilidad de saturación en vehículo.

Las unidades del flujo máximo están dadas en cantidad/unidad de área/unidad de tiempo

Mediante el siguiente desarrollo matemático se justifica que una vez conocido el valor de K_p el valor de J_{max} puede ser determinado.

Figura 10. Desarrollo matemático sobre J_{max} y K_p

$$J_{max} = \frac{D}{\Delta x} * K_{skin/water} * C_{water}^{sat}$$

$$k_p = \frac{D}{\Delta x} * K_{skin/water}$$

$$J_{max} = k_p * C_{water}^{sat}$$

Nota: Richard H. Guy, University of Bath

Bases de datos como EDETOX desarrollada en la Universidad de Newcastle poseen información sobre estudios de penetración cutánea in vitro e in vivo y ha sido ampliamente utilizada para realizar estudios in silico utilizando modelos QSAR. A base de los cálculos de estas dos variables ($\log k_p$ y J_{max}) se puede estimar la permeabilidad cutánea de las moléculas. (Guy, 2010)

Las ventajas de estos modelos QSAR son el bajo costo debido a que existen programas gratuitos, información relativamente accesible, no se utiliza instrumental ni reactivos químicos, el uso de interfaces que facilitan el manejo y diseño, además de que la construcción de las moléculas y el cálculo de descriptores pueden ser sumamente rápidos. La metodología QSAR es interdisciplinaria, por lo que recibe información de la Química Orgánica y de la Farmacología.

La forma en que QSAR retribuye esta situación y que constituye el objetivo de esta metodología, es mediante el diseño dirigido de datos aún no existentes, pero que mediante las ecuaciones generadas han mostrado una alta probabilidad de éxito farmacológico pues como se ha visto, estas ecuaciones permiten una predicción de la actividad biológica. En concreto, QSAR persigue el diseño molecular dirigido de compuestos con potencial farmacológico, permitiendo el ahorro de recursos económicos y humanos.

Fitofármacos

Desde tiempos antiguos las personas han recurrido a las plantas en busca de curación para sus afecciones, con el conocimiento de que las especies vegetales poseen las propiedades medicinales necesarias para aliviar sus males. La utilización de los fitofármacos para el tratamiento de las diversas enfermedades que han azotado a la humanidad se remonta al comienzo de la civilización. (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.15)

El descubrimiento de los fármacos sintéticos como las sulfas, la penicilina y otros antibióticos, hizo declinar la popularidad de la medicina herbolaria en la farmacoterapia. Sin embargo, ahora el péndulo está girando en dirección contraria y, sobre todo en las dos últimas décadas, ha resurgido el interés en el estudio y el uso de las plantas medicinales. (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.15)

Las plantas, en todo el mundo, no sólo han sido la principal fuente de alimentación y medicinas, sino también de muchas de las aspiraciones, de los mitos, de los significados simbólicos y de las conductas rituales humanas. La Fito farmacología es la rama de la farmacología que se orienta al estudio de los extractos estandarizados de plantas medicinales. Sostiene que la acción médica de una planta viene determinada de forma exclusiva por sus contribuyentes activos (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.15)

Los fitofármacos son medicamentos cuya sustancia activa contiene el extracto de una determinada planta, a diferencia de un fármaco químico que proviene de una molécula químicamente sintetizada. Una definición más amplia indica que los fitofármacos son productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos estandarizados están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal, o combinaciones de éstos. (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.15)

Este tipo de fármacos desarrollados a base de metabolitos y metabolitos secundarios de las plantas incluyen aquellos extractos estandarizados a partir de la totalidad de una planta o de sus partes u órganos. Se incluyen como material o droga vegetal a las plantas terrestres y también a las algas. Aún queda por definir si los hongos y las levaduras deben incluirse como fitofármacos (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.17)

En los fitomedicamentos se reúne el conocimiento ancestral etnobotánico y etnomédico, a estos aspectos se le suma el conocimiento farmacológico básico y clínico moderno. De esta forma se continúa el uso de la planta medicinal, ahora en forma de extracto estandarizado y con el respaldo

de la tecnología farmacéutica actual, el resultado es un medicamento que no guarda diferencia en su aspecto y calidad con los medicamentos alopáticos, que por lo general posee mayor rango terapéutico, es decir, condiciones de mayor seguridad que hacen confiable su uso como medicamentos de venta libre. (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.18)

El fitomedicamento entonces es un extracto vegetal estandarizado (fitofármaco), normalizado y estabilizado, del cual se conoce una acción farmacológica definida y cuantificada, fabricado con tecnología farmacéutica moderna cuya utilización terapéutica está basada en resultados obtenidos de estudios clínicos diseñados y desarrollados de acuerdo con criterios internacionales. Dicho de modo simple, el fitofármaco es al fitomedicamento lo que el fármaco o principio activo es al medicamento alopático. (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.18)

A partir de 1970, con el ingreso de China a la Organización Mundial de la Salud (OMS), hubo una apertura política y científica; pocos años después la OMS publicó el primer manual de medicina herbolaria. En Occidente se ha intentado recuperar la medicina tradicional indígena con sus formas tradicionales y naturistas de curar, debido a la desilusión y el desencanto que ha producido la medicina moderna, sobre todo por su deshumanización y su tecnificación. (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.19)

La razón por la que la gente busca tratamientos no convencionales es simple: desean “sentirse mejor” sin tomar productos químicos con posibles efectos secundarios. Muchos de los usuarios son pacientes con trastornos crónicos que no han mejorado con los tratamientos médicos, que están resentidos con los médicos por prescribirles “pastillas” y estudios tecnológicos muy complicados. (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.20)

En la actualidad se estima que alrededor de 80% de la población utiliza medicina alternativa herbolaria (fitoterapia) como tratamiento paralelo a la medicina tradicional; su uso ha estado siempre muy arraigado a la tradición, por lo que las plantas medicinales revisten gran importancia en el tratamiento de una parte significativa de la población. La farmacología intenta comprender el valor de las propiedades biológicas de las plantas medicinales. (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.20)

La investigación de los productos naturales depende de otras disciplinas, como la química, la etnobotánica (que estudia la relación entre las personas y su medio ambiente) y la etnofarmacología (que aborda el uso tanto tóxico como medicinal de las plantas y de los animales

en las diferentes culturas) por lo que se podría decir que la investigación de los productos naturales es multidisciplinaria. (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.20)

En marzo de 1992, la OMS elaboró las Guías para la evaluación de los medicamentos herbolarios, las cuales representan el mayor avance en la estandarización de la forma en que los países desarrollados pueden incorporar los medicamentos tradicionales dentro de un sistema moderno de salud. La esencia de estas guías es la aceptación de que, en tanto no haya información científica de lo contrario, el uso histórico de una sustancia es una forma válida de tratamiento seguro y eficaz (Hernández A, Pérez K, 2014, pág.20)

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a los fitofármacos, como: productos obtenidos por procesos tecnológicamente adecuados, empleando exclusivamente materias primas vegetales, con finalidad profiláctica, curativa, paliativa o para fines de diagnóstico. Se caracteriza por el conocimiento de su eficacia y de los riesgos de su uso, así como para la reproducibilidad y la constancia de su calidad. (Bozziere, Gómez, Monsreal, Pacheco, Valencia, Villa, Zaragoza, 2011 p.13)

El aceite de cannabis y su uso como fitofármaco

El cannabis, también conocido como marihuana, entre otros muchos nombres, es una hierba (*Cannabis sativa*) originaria del Asia, durante más de 5000 años ha sido utilizada por distintas culturas del mundo con fines religiosos, alimenticios y medicinales. En el siglo XVI era parte habitual de cualquier botiquín médico, principalmente, por sus efectos analgésicos y antiinflamatorios. (León, 2017, p.261)

Las cualidades psicoactivas de la planta solo fueron conocidas por los europeos en el siglo XIX. El producto psicoactivo obtenido de esta planta también se conoce como cannabis o marihuana y su consumo durante mucho tiempo puede producir adicción. Entre el 9% y el 30% de las personas que lo consumen pueden presentar síntomas de abstinencia al tratar de dejarla. Debido a la preocupación por sus riesgos potenciales, el uso del cannabis comenzó a penalizarse en varios países y, en 1937, EEUU prohibió la producción de cáñamo y marihuana. (León, 2017, p.261)

En 1942 se eliminó el cannabis de la Farmacopea estadounidense y en 1951 se la incluyó entre las drogas narcóticas. En la mayor parte del mundo, se empezó a considerar ilegal el uso, posesión y venta de sus preparados. La Asociación Médica estadounidense consideró que las pruebas usadas para demostrar sus efectos nocivos eran insuficientes y que la ley evitaría que se

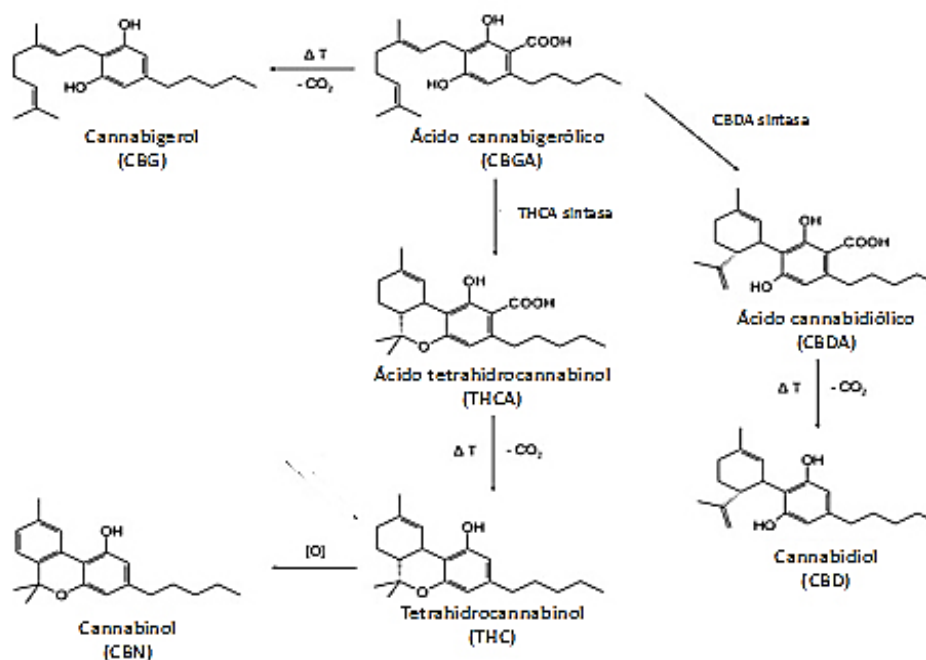
investigara más a fondo su valor medicinal. Décadas después, nuevamente fue considerada una planta de valor terapéutico al encontrarle propiedades útiles para aliviar los síntomas de algunas dolencias que no responden adecuadamente a los medicamentos convencionales. (León, 2017, p.261)

Así, en los últimos tiempos se ha visto cómo las creencias y actitudes hacia la marihuana han ido cambiando hacia su despenalización. Si bien el consumo de marihuana sigue siendo ilegal en gran parte del mundo, muchos gobiernos son cada vez más tolerantes con su uso. Varios países de Europa y América, Australia y varios Estados de EEUU han legalizado su uso medicinal y, en algunos casos, incluso su uso recreativo. La regulación legal es diferente en cada país y existen tanto detractores como defensores de su despenalización. (León, 2017, p.261)

Los principios activos de la marihuana se denominan cannabinoides, son compuestos terpeno-fenólicos de 21 átomos de carbono y que han sido encontrados únicamente en el cannabis. Los cannabinoides más conocidos y estudiados son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), que es el más psicoactivo, el cannabidiol (CBD), que no tiene efectos psicoactivos, el cannabinol (CBN) y otros cuyos efectos no son muy conocidos aún. Mientras el THC se utiliza para tratar la falta de apetito y el glaucoma, el CBD tiene las mayores propiedades antitumorales, analgésicas y antiinflamatorias. (León, 2017, p.262)

Existen variedades de planta cuyo contenido es alto en CBD y bajo en THC y son las más usadas con fines médicos. Las flores de la planta hembra de cannabis contienen una cantidad de THC diez veces mayor que las hojas, mientras que los tallos y semillas tienen niveles mucho más bajos. En su estado crudo y fresco la planta de cannabis contiene ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), el cual luego se convierte en THC; por esta razón el consumo de la planta cruda no narcotiza a la persona. (León, 2017, p.262)

Figura 11. Biosíntesis del Cannabidiol



Nota: Van Baren C. (2017) CANNABIS MEDICINAL: UNA MIRADA FARMACOGNÓSTICA. Publicación digital de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Argentina

El aceite de marihuana o cannabis es el producto más utilizado con fines medicinales por lo que, en los últimos años, se ha hecho muy popular en ciertos países debido al movimiento para legalizar la marihuana. Este aceite es el producto resinoso y pegajoso que se obtiene al eliminar el solvente de los extractos que contienen los cannabinoides de las flores (cogollos) de la planta y que se preparan con diferentes solventes (butano, alcohol isopropílico, etanol o hexano). (León, 2017, p.262)

Su contenido de THC y CBD puede variar según la variedad del vegetal y las condiciones de elaboración. La extracción con etanol es probablemente la técnica más antigua o tradicional. Hasta la década de los 50 estaba disponible en las farmacias con el nombre de tintura de cannabis. En aquellos países donde el uso del cannabis es legal, se puede encontrar distintos tipos de aceite dependiendo del cannabinoide que está en mayor concentración. El aceite de CBD tiene

principalmente cannabidiol, que no es psicoactivo y es muy útil en los casos de epilepsia. (León, 2017, p.262)

El aceite THC tiene mayor concentración de THC, que es psicoactivo pero es útil para aumentar el apetito, aliviar dolores y los malestares de la quimioterapia (náuseas, vómitos, etc.). Otro producto de la marihuana es el aceite esencial de cannabis, que se obtiene por destilación con vapor de agua de las flores y hojas superiores de la planta. Su composición química es diferente y es producido y distribuido principalmente en Francia y otros países de Europa. (León, 2017, p.262)

El aceite de cáñamo es obtenido por presión en frío de las semillas de cáñamo y también es diferente al aceite de cannabis. Aunque ambos aceites se obtienen de la misma planta, tienen diferente composición química y usos. El término cáñamo se usa para referirse a plantas de Cannabis sativa que contengan cantidades muy pequeñas de THC. Su aceite tiene poco valor medicinal y es posible encontrarlo aún en países donde la marihuana es ilegal. (León, 2017, p.262)

El cáñamo es una planta de crecimiento elevado que generalmente se cultiva para uso industrial, en productos como aceites y ungüentos, así como también fibra para ropa, construcciones y papel, entre otros. En la elaboración del aceite de cannabis con fines medicinales debe tomarse en cuenta tanto la variedad y la parte de la planta como el método de extracción que garanticen la calidad y el contenido de principios activos del producto, (León, 2017, p.262)

De tal manera que se pueda conocer con precisión la dosis y el tipo de cannabinoide que está recibiendo el paciente según la dolencia a tratar. En la elaboración artesanal del aceite debe entrenarse previamente al personal para que se usen buenas prácticas de manufactura (BPM) y se evite: a) la contaminación b) la pérdida de los principios activos por un calentamiento excesivo y c) los posibles accidentes que pueden ocurrir especialmente cuando se utilizan solventes muy inflamables (butano, hexano) o tóxicos (alcohol isopropílico). (León, 2017, p.262)

Los aceites ricos en CBD y otros productos con CBD, están desempeñando un papel revolucionario en la industria del Cannabis terapéutico. Los productores y proveedores de esta planta medicinal están realizando un gran esfuerzo para atraer nuevos clientes en aquellos lugares donde se ha legalizado la marihuana medicinal. (León, 2017, p.263)

Existen remedios disponibles en diferentes formas: hierva (flores), comestibles, cremas, tinturas, extracciones y cápsulas. En algunos lugares, los pacientes tienen acceso a diferentes concentraciones de aceite con CBD, y pueden combinarlo con THC en proporciones variables. Los estudios científicos demuestran que el CBD con el THC funcionan mejor combinados ya que

ambos componentes se potencian y el efecto terapéutico es mejor. La cantidad de CBD no es el único factor que influye en los efectos medicinales de los cannabinoides. (León, 2017, p.263)

La proporción de CBD y THC es igual o más importante. También son relevantes los terpenos y flavonoides. Un paciente con cáncer describió la medicina rica en CBD como "relajante pero no intoxicante". Queremos escuchar sus experiencias positivas o negativas con la medicina rica en CBD. (León, 2017, p.263)

El CBD tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, anticonvulsivantes, antipsicóticas, anticancerígenas y protege el sistema neurológico. El CBD activa los receptores de serotonina causando un efecto antidepresivo. Los estudios clínicos y científicos demuestran que el CBD puede tener potencial terapéutico para muchas patologías, incluyendo: dolor crónico, cáncer, ansiedad, diabetes, epilepsia, artritis reumas, TEPT, insomnio, alcoholismo, enfermedades cardiovasculares, infecciones resistentes a los antibióticos y problemas neurológicos. (León, 2017, p.263)

El CBD no es tóxico, es una sustancia que no causa euforia ni altera la mente. El CBD trabaja junto con el THC en sinergia. El CBD aumenta el impacto del THC contra el dolor mientras modifica el efecto psicotrópico. El CBD puede neutralizar los efectos negativos del THC como la ansiedad y la aceleración de las palpitaciones del corazón. No a todas las personas les gusta el efecto del THC. El Cannabis rico en CBD es una opción atractiva para las personas que buscan la opción medicinal del Cannabis sin efectos secundarios indeseados. (León, 2017, p.263)

El CBD es uno de los cannabinoides más predominantes en el cáñamo y es usado para fibra y aceite de semillas. El cáñamo contiene menos CBD que la planta de Cannabis rica en CBD. Tradicionalmente, las plantas que se cultivaban para el hachís tenían partes iguales de THC y CBD. Recientemente, en Estados Unidos y otros lugares, las genéticas han cambiado para acomodarse a la demanda de alto THC. Desafortunadamente, esta es una de las razones por las que el CBD casi desapareció de la reserva genética del Cannabis. (León, 2017, p.263)

Química y metabolismo de los cannabinoides

Propiedades de los cannabinoides

Los cannabinoides son sustancias que suelen tener una estructura carbocíclica con 21 carbonos y están formados generalmente por tres anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno. Algunos cannabinoides poco conocidos presentes en la planta son el cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), cannabigerol (CBG), monometiler del cannabigerol (CBGM),

cannabielsoina (CBE), cannabinodiol (CBND), cannabitríol (CBT). (Turner y cols., 1980) Citado por Sociedad Española de investigación sobre Cannabinoides [SEIC] (2002, pág. 13)

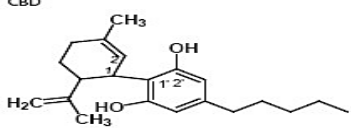
El '9-THC es el cannabinoide con mayor potencia psicoactiva. Presenta propiedades hidrofóbicas por lo que es muy soluble en lípidos. Esto hace que su distribución en el organismo y su eliminación presenten diferencias con lo descrito para otras drogas de abuso. El '8-THC tiene un perfil farmacológico muy parecido al del '9-THC, aunque sus efectos son más débiles. Sólo aparece en algunas variedades de la planta y su concentración es muy pequeña en comparación con la del '9-THC (Mechoulam y cols., 1992) Citado por SEIC (2002, pág. 13)

El cannabíol (CBN) también tiene propiedades psicoactivas, que son aproximadamente una décima parte de las descritas para el THC. Presenta mayor afinidad por el receptor CB2 que por el CB1. Su actuación sobre el receptor CB2 en esplenocitos y timocitos, al inhibir la adenilato ciclasa, reduce la actividad de la proteína quinasa A y de los factores de transcripción dependientes del AMPc. (Condie y cols., 1996) Citado por SEIC (2002, pág. 13)

Esta reducción, implica, a nivel genético, una disminución en la transcripción del gen para la interleuquina-2 (IL-2). La disminución de la liberación de IL-2 podría contribuir a explicar la capacidad de inmunomodulación atribuida a los cannabinoides, dado que esta proteína participa en la regulación de la actividad del sistema inmune (Condie y cols., 1996) Citado por SEIC (2002, pág. 13)

El cannabidiol (CBD) es un compuesto bicíclico, al estar el anillo de tetrahidropirano escindido. Es un cannabinoide prácticamente desprovisto de propiedades psicoactivas, por lo que se están investigando sus posibles efectos clínicos. Así, el tratamiento con CBD atenúa algunas de las alteraciones psicológicas inducidas por altas dosis de THC (0,5 mg/kg), como por ejemplo los sentimientos de ansiedad y de pánico (Zuardi y cols., 1982) Citado por SEIC (2002, pág. 14)

Figura 12. Estructura y características fisicoquímicas del cannabidiol

<p>Cannabidiol CBD</p>  <p>Main pharmacological characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anxiolytic - Antipsychotic - Analgesic - Anti-inflammatory - Antispasmodic 		<p>CAS: 13956-29-1</p> <p>Empirical formula: C₂₁H₃₀O₂</p> <p>Molecular weight: 314.46 g/mol</p> <p>Melting point: 66–67 °C</p> <p>log P: 5.79 (octanol/water)</p> <p>Solubilities:</p> <p>Water: insoluble</p> <p>Ethanol: soluble</p> <p>Chloroform: soluble</p> <p>Hexane: soluble</p>
--	--	---

Nota: Oficina de las naciones unidas contra la droga y el delito [UNODC] (2010) Métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis. P.23

Se ha atribuido al CBD un papel neuroprotector al comprobar su actuación como antioxidante frente a los efectos oxidativos producidos en las neuronas por la liberación de glutámico. (Hampson y cols., 1998). Citado por SEIC (2002, pág. 14)

También ha sido relacionado desde hace tiempo con el sistema inmune. Recientemente se ha visto que en algunas líneas celulares del sistema inmune inhibe la producción de diversas citoquinas (IL-8, IL-10, TNF-D, IFN γ). Estos resultados, que indican sus posibles efectos beneficiosos en enfermedades inflamatorias/autoinmunes, también advierten de su peligrosidad en relación con el SIDA, tumorigénesis e inflamación alérgica en pulmones (Srivastava y cols., 1998) Citado por SEIC (2002, pág. 14)

Se ha visto en un modelo experimental de artritis en ratón que el tratamiento con CBD bloquea la progresión de la enfermedad, tanto cuando se administra por vía oral como cuando se hace intraperitonealmente. Los efectos antiartríticos de este compuesto podrían ser el resultado de su actividad inmunosupresora, especialmente de la respuesta de los linfocitos Th1 y de una acción antiinflamatoria que reduciría los niveles de TNF en la sinovia (Malfait y cols., 2000) Citado por SEIC (2002, pág. 14)

Relación estructura-actividad (SAR)

El conocimiento de las relaciones existentes entre la estructura y la actividad de los cannabinoides ha permitido el diseño de compuestos análogos que han sido de gran utilidad en el estudio farmacológico y fisiológico de estas sustancias. En unos casos, se ha modificado el marcado carácter hidrofóbico de los cannabinoides para aumentar su solubilidad en agua. Otras veces, se ha aumentado la afinidad por su receptor. (SEIC, 2002, pág. 14)

Además, las sucesivas modificaciones de su estructura han permitido la preparación de derivados relacionados con alguna de las acciones atribuidas a estos compuestos, evitando las relativas a sus efectos psicotrópicos. Así, en relación con los efectos analgésicos de los cannabinoides se diseñaron análogos sintéticos tetracíclicos, como el levonantradol y bicíclicos, como el (-)-CP55,940. Este último compuesto ha sido utilizado para la caracterización del receptor de cannabinoides (Howlett y cols., 1988) Citado por SEIC (2002, pág. 15)

Otros cannabinoides sintéticos con propiedades terapéuticas son la nabilona y el naboctate. El primero posee, en el carbono nueve, un grupo cetónico en lugar de un metilo, lo que le confiere un apreciable efecto antiemético. La presencia en el segundo de un grupo dietil-etilamino

esterificado en el hidroxilo fenólico implica la reducción de la presión intraocular (Razdan, 1986). Citado por SEIC (2002, pág. 15)

El 11-hidroxi-' 8 -THC-DMH (HU-210) es el cannabinoide sintético más potente de los actualmente conocidos. Esta propiedad está relacionada con la presencia de un grupo hidroxilo en C11 y de 1,1, dimetilheptilo en su cadena lateral. (SEIC, 2002, pág. 15)

Su elevada potencia fue clave para la caracterización de la anandamida, que ha sido el primer cannabinoide endógeno aislado de cerebro. Los aminoalquilindoles no están relacionados estructuralmente con los cannabinoides, pero muestran un perfil farmacológico cannabimimético. Uno de ellos, el WIN-55212-2 se une al receptor de cannabinoides, inhibiendo la actividad de la adenilato ciclasa, por lo que se ha utilizado en la caracterización de este receptor (Bell y cols., 1991) Citado por SEIC (2002, pág. 15)

La anandamida y el 2-araquidonilglicerol, que son los dos cannabinoides endógenos, mejor caracterizados, tienen una estructura química muy diferente a la del ' 9 -THC y carecen de sus propiedades psicotrópicas. Se están diseñando compuestos a partir de su estructura a la búsqueda de una aplicación terapéutica sin los efectos secundarios producidos por los cannabinoides de origen vegetal. (SEIC, 2002, pág. 16)

Absorción y metabolismo

Cuando los preparados de la Cannabis sativa L. (hachís, marihuana) se consumen en forma de cigarrillos son absorbidos por los pulmones, junto con los otros componentes del humo. La entrada del THC en sangre y la posterior distribución en tejidos son muy rápidas y presentan una cinética similar a la obtenida tras su administración intravenosa. La máxima concentración de THC en sangre se alcanza antes de que finalice el consumo del cigarro. (SEIC, 2002, pág. 16)

La ingestión de los cannabinoides por vía oral da lugar a unos niveles plasmáticos de THC inicialmente más bajos que cuando se toma por inhalación. Por vía oral su biodisponibilidad se ve reducida por su sensibilidad a la acidez del jugo gástrico, por el metabolismo hepático e intestinal, así como por su acceso a la circulación enterohepática (Agurell y cols., 1986) Citado por SEIC (2002, pág. 16)

Por tanto, hay que ingerir una cantidad mayor de THC por esta vía para conseguir el mismo efecto fisiológico que por la respiratoria y además conduce a unos niveles plasmáticos mucho más erráticos que los observados después de fumar. Solo un 3% del THC presente en sangre está en forma libre. Dada su elevada hidrofobicidad se une a diferentes componentes plasmáticos. Un 9%

está unido a las células sanguíneas. Otro 60% lo está a las lipoproteínas plasmáticas y el resto a albúmina. (SEIC, 2002, pág. 16)

Esta misma propiedad explica su rápida penetración en los tejidos, sobre todo en aquellos que están altamente vascularizados: pulmón, hígado, riñón, corazón, estomago, bazo, tejido adiposo marrón, placenta, corteza adrenal, tiroides, pituitaria y glándula mamaria. Posteriormente pasa al tejido adiposo, que junto con el bazo son sus principales depósitos tres días después de su ingesta. La droga puede tardar varias semanas en ser totalmente eliminada tras el cese de su administración (Harvey, 1999) Citado por SEIC (2002, pág. 16)

Su retención en estos reservorios hidrofóbicos amortigua la penetración del THC en el cerebro, donde su concentración y la de sus metabolitos es más baja (suele ser un 1% de la concentración plasmática máxima) El THC y su metabolito, el 11-hidroxi-THC (11-OH-THC) son los que en mayor proporción se acumulan en los tejidos. Una parte del THC aparece conjugada con ácidos grasos, sobre todo en la fase final del almacenamiento. (Aguirell y cols., 1986) Citado por SEIC (2002, pág. 16)

La paulatina liberación del THC, desde estos almacenes tisulares a la sangre, enlentece la caída de los niveles plasmáticos de este compuesto, tras el cese de su administración. Esto prolonga su presencia en sangre y la posterior entrada al cerebro, lo que podría explicar las dificultades para identificar un síndrome de abstinencia a esta droga, tras la suspensión de su administración (Aguirell y cols., 1986) Citado por SEIC (2002, pág. 16)

La eliminación del THC se produce principalmente mediante sus metabolitos en heces (un 68%) o en orina (12%), aunque también lo hace a través del pelo, la saliva y el sudor. La mayor parte del metabolismo ocurre en el hígado, aunque también puede producirse en otros órganos como el pulmón y el intestino. En orina se detecta la presencia de 11-OH-THC y hay una elevada concentración de ácido THC-11 oico, ambos en forma libre o conjugada. La concentración de este ácido, no muestra una correlación apreciable con la cantidad presente en sangre, aunque los resultados son más precisos cuando lo que se comparan son los logaritmos de estas concentraciones (Huestis y cols., 1996) Citado por SEIC (2002, pág. 17)

La primera enzima que actúa en el catabolismo del G 9 -THC es el citocromo P-450 que lo oxida a derivados mono- di- o trihidroxilados. La primera hidroxilación suele producirse en el hígado a 11-OH-THC (Matsunaga y cols., 1995). Este compuesto tiene una actividad farmacológica parecida a la del THC y puede oxidarse al ácido '9 -THC-11-oico (THC-11-COOH)

o volver a hidroxilarse. En el segundo caso se convierte en 8,11-dihidroxi-'9 -THC, que puede ser hidroxilado en la cadena lateral. (SEIC, 2002, pág. 17)

Estos compuestos hidroxilados son transformados, posteriormente, en otros metabolitos más polares, por rotura de la cadena lateral y oxidación al correspondiente ácido carboxílico. El que se haya encontrado CBN y sus derivados en orina y bilis de animales a los que se les administró THC, parece indicar que el CBN es un metabolito del THC (Harvey, 1984) Citado por SEIC (2002, pág. 17)

El retraso de la aparición de los efectos psicológicos y cardiacos del THC con respecto a la elevación de sus niveles en plasma puede estar relacionado con la más tardía aparición en sangre de la máxima concentración de 11-OH-THC. Al tratarse de un compuesto psicoactivo, su presencia en cerebro potenciaría los efectos iniciados por el THC. El THC-11-COOH se detecta algunos minutos después de la finalización del consumo y su concentración crece lentamente hasta que alcanza una meseta durante un periodo prolongado de tiempo, pudiendo llegar a superar hasta 5 veces los niveles de THC. (SEIC, 2002, pág. 17)

Según Huestis y cols (1992) Citado por SEIC (2002, pág. 17) el máximo nivel se alcanza entre 30 min y una hora después de haberlo fumado. Los metabolitos de los cannabinoides son eliminados en forma de ácidos libres o conjugados con glucurónico. Estos últimos se almacenan en el cuerpo durante períodos relativamente prolongados de tiempo y pueden llegar a ser detectados en la orina varias semanas después del consumo de los cannabinoides. Un segundo tipo de conjugación implica la esterificación del 11-OH-THC con ácidos grasos de cadena larga como el palmítico, el oleico y el estearico (Agurell y cols., 1986). Citado por SEIC (2002, pág. 17)

También se ha podido demostrar en ratas preñadas que los cannabinoides pueden pasar a través de la placenta desde la sangre materna a la fetal. Durante el embarazo, los niveles presentes en los fetos corresponden aproximadamente al 10% de los niveles plasmáticos maternos. La exposición repetida a múltiples dosis produce la acumulación de dichos compuestos en los fetos, ya que estos no parecen disponer todavía de los mecanismos necesarios para su degradación. Los cannabinoides también son excretados en la leche materna durante la lactancia, lo que implica la exposición de las crías a este compuesto (Fernández-Ruiz y cols., 1992) Citado por SEIC (2002, pág. 17)

Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide

Se cree que el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) es el cannabinoide farmacológicamente más activo de la planta de cannabis, tanto en su forma herbal (marihuana o cannabis en bruto) como en el hashish (resina de cannabis). La mayoría de los efectos del THC están mediados por sus acciones como agonista sobre los receptores cannabinoides del cuerpo, tanto en humanos como en animales. La acción agonista significa que los receptores se activan, en contraste con la antagonista que es cuando se produce el bloqueo de los efectos de los mismos. (Grotenhermen F, 2006, pág.10)

Los receptores junto con los endocannabinoides, sustancias sintetizadas por el propio cuerpo y que se acoplan a los primeros, constituyen el sistema endocannabinoide. Es de gran importancia para la función normal del cuerpo y tiene millones de años de antigüedad, habiéndose identificado en mamíferos, pájaros, anfibios, peces, erizos de mar, moluscos y sanguijuelas. El mecanismo de acción del THC y otros cannabinoides que se acoplan a los receptores cannabinoides conocidos ha sido bien investigado, mientras que el modo de actuación de otros cannabinoides con interés terapéutico, entre ellos el cannabidiol (CBD), está menos establecido. (Grotenhermen F, 2006, pág.10)

Los endocannabinoides

Tras la identificación de los receptores cannabinoides se descubrió los ligandos endógenos para los mismos, conocidos como endocannabinoides. En el cerebro actúan como neuromoduladores. Todos los endocannabinoides son derivados de ácidos grasos poli-insaturados, lo que los diferencia en estructura química de los fitocannabinoides de la planta de cannabis. Entre los endocannabinoides identificados hasta ahora se encuentran la anandamida (N-araquidoniletanolamida, AEA), el 2-araquidonil-glicerol (2-AG), el éter del 2-araquidonil-glicerol (éter de noladín), el O-araquidoniletanolamina (virodhamina), y la N-araquidonil-dopamina (NADA). (Grotenhermen F, 2006, pág.12)

La anandamida y la NADA no sólo se acoplan a los receptores cannabinoides sino que también comparten la habilidad de la capsaicina, componente de los pimientos picantes de Chile, para activar los receptores vanilloides (TRPV1). Los primeros dos endocannabinoides descubiertos, la anandamida y el 2-AG, han sido los más estudiados. A diferencia de otras señales químicas del cerebro, no se van sintetizando y almacenando en las células nerviosas sino que son generadas a partir de sus precursores y liberadas “a demanda” (solo cuando es necesario). (Grotenhermen F, 2006, pág.12)

Una vez ocurrida su liberación, los endocannabinoides son rápidamente desactivados mediante recaptación celular y metabolización. El metabolismo de la anandamida y del 2-AG ocurre principalmente por hidrólisis enzimática por parte de la amido-hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y de la monoacilglicerol-lipasa (sólo en el caso del 2-AG). (Grotenhermen F, 2006, pág.12)

Afinidad por los receptores cannabinoides

Los cannabinoides muestran distinto grado de afinidad por los receptores CB1 y CB2. Se han desarrollado cannabinoides sintéticos que actúan como agonistas o antagonistas selectivos a uno u otro receptor. El Δ^9 -THC tiene aproximadamente igual afinidad tanto para el receptor CB1 como para el CB2, mientras que la anandamida tiene muy poca selectividad para los CB1. Sin embargo, la eficacia del THC y de la anandamida es menor en los receptores CB2 que en los CB1. (Grotenhermen F, 2006, pág.12)

Actividad tónica del sistema endocannabinoide

Cuando son administrados, los antagonistas por sí mismo pueden comportarse como agonistas inversos sobre los receptores cannabinoides en estudios con tejidos vivos. Esto significa que no sólo bloquean los efectos de los endocannabinoides sino que producen los opuestos a los producidos por los agonistas de los receptor cannabinoides, por ejemplo aumento de la sensibilidad al dolor y náusea, lo que sugiere que el sistema cannabinoide está tónicamente activo. (Grotenhermen F, 2006, pág.12)

Esta actividad tónica puede ser debida a una liberación constante de endocannabinoides o a que una parte de los receptores cannabinoides se encuentran de manera natural en un estado activado. La actividad tónica del sistema cannabinoide se ha demostrado de varias maneras. Se ha evidenciado que los niveles de endocannabinoides son mayores en las zonas del cerebro relacionadas con el dolor (sustancia gris periacueductal). (Grotenhermen F, 2006, pág.12)

El control tónico de la espasticidad por parte del sistema endocannabinoide se ha observado en la encefalomiелitis autoinmune experimental crónica recidivante de los ratones, un modelo animal de la esclerosis múltiple. Se demostró que se produce un aumento de receptores cannabinoides en un modelo de neuralgia crónica provocado por daño neuronal en ratas y en un modelo de inflamación intestinal en ratones. Esto puede que haga que aumente la potencia de los

agonistas cannabinoides usados para el tratamiento de dichas situaciones. (Grotenhermen F, 2006, pág.12)

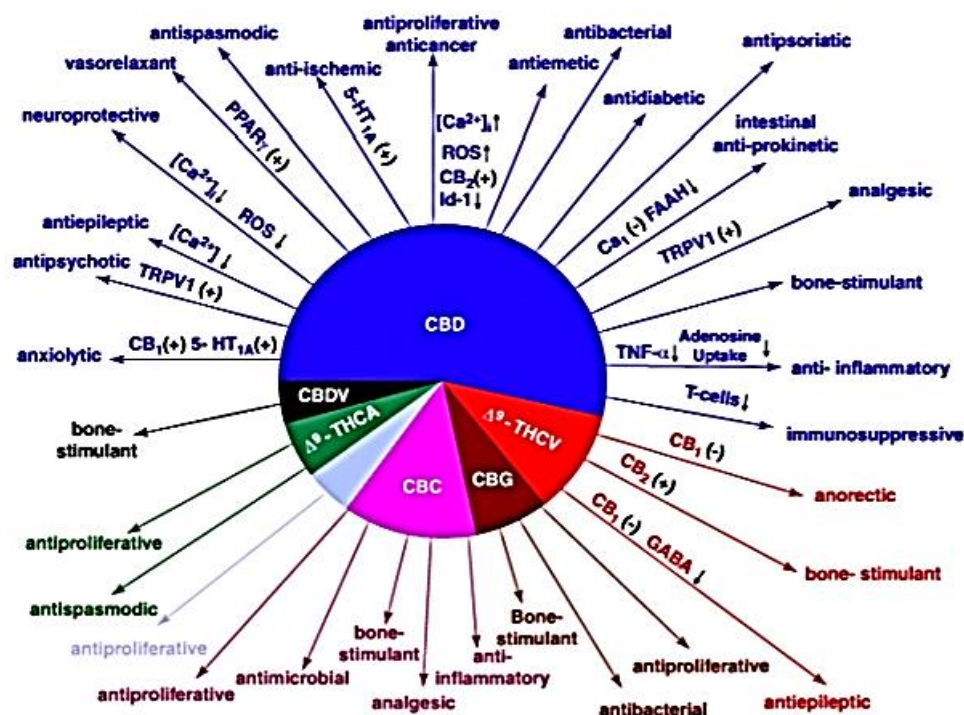
Perspectivas terapéuticas

El mecanismo de acción de los cannabinoides es complejo, no sólo está implicando su activación e interacción sobre los receptores cannabinoides sino también la activación de los vanilloides, el aumento de la concentración de endocannabinoides, su actividad antioxidante y su interacción metabólica con otros compuestos, entre otros. Los antagonistas de los receptores CB (bloqueadores) ya se usan en medicina para el tratamiento de la obesidad y bajo investigación para la adicción a distintas sustancias, entre ellas la nicotina. (Grotenhermen F, 2006, pág.13)

En investigación clínica, además de los fitocannabinoides y de las preparaciones de cannabis, hay interés por los análogos cannabinoides que no se acoplen, o que lo hagan débilmente, a los receptores CB1. Así mismo, los intentos de separar los efectos terapéuticos buscados de la acción psicoactiva abarcan desde la administración conjunta de THC y CBD, el diseño de agonistas de los receptores CB1 que no cruzan la barrera hemato-encefálica, hasta el desarrollo de compuestos que aumentan los niveles de endocannabinoides mediante el bloqueo de su transporte a través de la membrana o de la hidrólisis. (Grotenhermen F, 2006, pág.13)

Por ejemplo, en pruebas animales los bloqueadores de la hidrólisis de la anandamida han demostrado reducir, entre otros, la ansiedad, el dolor, el crecimiento del cáncer y la colitis. Los fármacos que aumentan la respuesta de los receptores CB1 a los endocannabinoides acoplándose a los conocidos como sitios alostéricos de dichos receptores parecen ser también más selectivos que los que activan este receptor directamente. (Grotenhermen F, 2006, pág.13)

Figura 13. Propiedades terapéuticas de los distintos cannabinoides



Nota: Asamblea Legislativa (11 de setiembre de 2014)

Cannabinoides como tratamiento del dolor

Desde hace muchos años se conoce el poder analgésico de los cannabinoides. En experimentos con animales, los cannabinoides naturales y sintéticos han demostrado su poder analgésico en diferentes modelos de dolor agudo, inflamatorio y neuropático. Como los seres humanos tenemos receptores cannabinoides en el sistema nervioso central y periférico, parece lógico probar estos cannabinoides como analgésicos en situaciones donde los fármacos actuales no son eficaces o producen numerosos efectos adversos. (Ramos, 2017, pág.156)

Se ha identificado el Sistema Cannabinoide endógeno como un objetivo válido y prometedor para el desarrollo de fármacos analgésicos terapéuticos. El receptor CB1 está ubicado en las regiones del sistema nervioso periférico y central donde se controla la señalización del dolor. Podemos encontrar receptores cannabinoides en los nociceptores, en el asta posterior de la médula espinal, la materia gris periacueductal, el tálamo y las regiones corticales asociadas al procesamiento central del dolor. (Ramos, 2017, pág.156)

Los estudios preclínicos han desvelado las propiedades analgésicas de los agonistas de CB1 en numerosos modelos de dolor con animales. El potencial terapéutico de los receptores CB2 también merece atención porque la modulación de estos receptores, además de la acción directa sobre la liberación de neurotransmisores, disminuye la liberación de los mediadores proinflamatorios que participan en los efectos anti nociceptivos. (Ramos, 2017, pág.156)

El metaanálisis realizado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT] (2016) sobre los usos terapéuticos de los cannabinoides enumera doce estudios clínicos recientes entre 2007 y 2016 que evalúan la acción de los cannabinoides en el dolor; cuyas conclusiones se describen a continuación:

1. Iskedjian (2007) citado por ANMAT (2016), concluyó que los cannabinoides reducen el dolor neuropático crónico en la EM presentando un efecto clínico y estadísticamente significativo.
2. Martin-Sánchez (2009) citado por ANMAT (2016), observó que el tratamiento con cannabis fue moderadamente eficaz para el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo, la potencialidad de eventos adversos ~~serios~~, es mayor que los beneficios
3. Correa Castillo (2009) citado por ANMAT (2016), observó que los cannabinoides fueron superiores al placebo en el alivio del dolor central. El dronabinol en una dosis máxima de 10mg/día redujo el dolor central en pacientes con EM. Las respuestas en las escalas de calificación del dolor muestran un efecto beneficioso leve a moderado de los extractos de cannabinoides y marinol frente a placebo.
4. Phillips (2010) citado por ANMAT (2016), concluyó que el cannabis fumado posee resultados superiores a los obtenidos con placebo en la reducción del dolor relacionado con la neuropatía sensorial distal asociada a HIV. Según este MA, sólo han demostrado que poseen eficacia analgésica superior al placebo, el cannabis fumado, el factor de crecimiento nervioso humano recombinante (subcutáneo) y la Capsaicina tópica en altas dosis.
5. Lynch (2011) citado por ANMAT (2016), demostró que los cannabinoides poseen un efecto analgésico significativo comparado con el placebo y además reportaron mejoría en los trastornos del sueño. Se encontraron efectos adversos leves y bien tolerados. Los cannabinoides sólo pueden reducir la intensidad del dolor en un grado moderado.

6. Koppel (2014) citado por ANMAT (2016), para los pacientes con EM que presentan dolor central o espasmos dolorosos, el extracto de cannabis oral es eficaz en la reducción del dolor central. El THC o Sativex® son probablemente eficaces en la reducción del dolor y espasmos dolorosos relacionados con la EM.
7. Desphande (2015) citado por ANMAT (2016), todos los estudios demostraron beneficios estadísticamente significativos en el alivio del dolor. La cantidad de THC a la cual se expone a los participantes de los estudios es extremadamente baja en comparación con la disponible en el mercado. Muy bajas dosis se asocian con mejoría en el dolor neuropático refractario de moderada severidad en adultos que se encuentran en tratamiento con analgésicos habituales.
8. Boychuk (2015) citado por ANMAT (2016), estableció que los cannabinoides deben considerarse como una terapia alternativa en aquellos pacientes con dolor intratable.
9. Whiting (2015) citado por ANMAT (2016), los estudios en general sugieren mejoras en la disminución del dolor neuropático de cualquier etiología. En este MA el resultado fue estadísticamente no significativo pero el punto estimado y la dirección del IC están mostrando un beneficio. Para THC fumado el resultado muestra que esta intervención es estadística y clínica significativa.
10. Andreae (2015) citado por ANMAT (2016), este estudio mostró que el cannabis inhalado redujo en el corto plazo (días/semanas) el dolor neuropático crónico en uno de cada seis pacientes tratados.
11. Petzke (2016) citado por ANMAT (2016), los cannabinoides son ligeramente superiores al placebo para el tratamiento del dolor en términos de eficacia e inferiores en términos de tolerabilidad. Los cannabinoides y el placebo no difieren en términos de seguridad. El tratamiento con cannabinoides, en un plazo corto e intermedio, puede ser considerado en pacientes seleccionados con dolor neuropático como medida terapéutica luego de la falla en los tratamientos habituales.
12. Mücke (2016) citado por ANMAT (2016), los estudios incluidos no tuvieron una duración suficiente para responder a las preguntas claves sobre la eficacia a largo plazo, la tolerabilidad y seguridad del tratamiento con cannabis o cannabinoides. Debido a la escasa cantidad de datos disponibles en este estudio no fue posible recomendar el uso de cannabis o cannabinoides para este punto final.

A continuación, se enumeran las distintas patologías dolorosas donde se han realizado estudios y ensayos clínicos a partir del año 2010 donde hay una evidencia científica en el uso de los derivados cannabinoides como analgésicos.

Dolor oncológico

El dolor oncológico como su nombre indica, es aquel que se produce en un proceso tumoral. Habría que diferenciarlo de aquel dolor provocado por el tratamiento con antineoplásicos. La radioterapia y la quimioterapia pueden producir dolor que persisten aún después de finalizado el tratamiento. El uso de cannabinoides en este tipo de dolor ha sido ampliamente estudiado, tanto en modelos animales como en ensayos clínicos. (Ramos, 2017, pág.157)

En el año 2010, Johnson y cols., publican un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, y controlado con placebo, en el que comparan la eficacia del Sativex y THC, con placebo, para aliviar el dolor en pacientes con cáncer avanzado. El ensayo evaluó a 177 pacientes con dolor que no estaba controlado con analgesia. Los resultados mostraron que el Sativex produjo una mejora en la intensidad del dolor comparado con el placebo, mientras que el grupo THC no mostró cambios significativos. (Johnson y cols., 2013). Citado por (Ramos, 2017, pág.158)

El doble de pacientes que tomaron Sativex mostraron una reducción de más del 30% vs placebo (23 [43%] frente a 12 [21%]). Los autores concluyen que el Sativex es eficaz para el alivio del dolor en pacientes con dolor avanzado de cáncer que no se alivia completamente con opioides fuertes. Estos mismos autores realizaron un seguimiento de los pacientes y publicaron un ensayo clínico sobre la seguridad a largo plazo y la tolerabilidad. (Johnson y cols., 2013). Citado por (Ramos, 2017, pág.158)

Encontraron que el uso a largo plazo del Sativex fue bien tolerado y que no había una pérdida del efecto analgésico cuando se usaba a largo plazo. Además, estos pacientes no necesitaron aumentar la dosis ni de este ni de otra medicación que estuvieran tomando. Los autores concluyen que el uso de los cannabinoides como coadyuvantes podría ser muy útil en el tratamiento del dolor oncológico.

En el año 2011 se realizó un ensayo clínico con Nabiximols (nombre adoptado por los Estados Unidos para Sativex) el cual fue un estudio aleatorizado con 360 pacientes con cáncer avanzado y dolor refractario a opiáceos, doble ciego y controlado con placebo. (Portenoy y cols., 2011). Citado por (Ramos, 2017, pág.158)

Los pacientes recibieron placebo o nabiximols en distintas dosis durante 5 semanas. Un total de 263 completaron el estudio. Los resultados obtenidos fueron algo controvertidos ya que el nabiximol mostró analgesia únicamente a las dosis más bajas. Los autores concluyen que este estudio apoya la eficacia y la seguridad del nabiximol a dosis más bajas y proporciona información de dosis importante para futuros ensayos. (Côté y cols., 2016). Citado por (Ramos, 2017, pág.158)

Sin embargo, no todos los ensayos demuestran la eficacia analgésica de los cannabinoides. En este año se ha publicado un último ensayo en el que entre otras cosas, se valora la eficacia analgésica del cannabinoide nabilona en pacientes con cáncer. El objetivo del estudio fue comparar los efectos de nabilona vs placebo sobre la calidad de vida y los efectos secundarios durante la radioterapia de carcinomas de cabeza y cuello. Los autores encuentran que la nabilona no reduce el dolor en este tipo de pacientes (Côté y cols., 2016). Citado por (Ramos, 2017, pp.158-159)

Dolor crónico neuropático

Esta es una condición que está asociada con numerosas enfermedades, incluyendo diabetes, cáncer, esclerosis múltiple y VIH. En muchos casos, el uso de medicamentos analgésicos estándar como los opiáceos y los AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) es ineficaz para aliviar el dolor neuropático. Además, el uso a largo plazo de la mayoría de los analgésicos convencionales, se asocia con una serie de efectos secundarios adversos. (Ramos, 2017, pág.159)

En una encuesta realizada en Estados Unidos se indicaba que, el uso de cannabis es común entre los pacientes con dolor crónico y que la mayoría de estos pacientes referían alivio del dolor. Además de estas situaciones anecdóticas, se han realizado varios ensayos clínicos en los que se ha comprobado el efecto analgésico del cannabis o de derivados sintéticos en el dolor neuropático. (Ryan-Ibarra y cols., 2014). Citado por (Ramos, 2017, pág.159)

Dolor neuropático puro

Se ha comparado el efecto de la nabilona con la gabapentina mediante un estudio clínico; En este estudio los autores encontraron que los beneficios de la monoterapia o la terapia adyuvante con nabilona parecen comparables a la gabapentina para el tratamiento del dolor neuropático. (Bestard y Toth, 2011) citado por (Ramos, 2017, pág.160)

En la universidad de McGill se realizó un ensayo en el año 2010. Participaron en el estudio 21 adultos con dolor neuropático post-traumático o posquirúrgico. Los pacientes refirieron un alivio del dolor cuando consumieron tres veces al día durante cinco días el preparado de cannabis más concentrado en THC (9,4%). Más recientemente se han realizado otros ensayos clínicos en los

que se valoró el efecto analgésico de los cannabinoides en este tipo de dolor. (Ware y cols., 2010) citado por (Ramos, 2017, pág.160)

En el primero de ellos, se ha explorado la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad, la eficacia y la facilidad de uso de un nuevo inhalador portátil (tMDI) en pacientes que sufren de dolor neuropático crónico. Se realizó en un grupo de 8 pacientes. Se observó una reducción significativa del 45% en la intensidad del dolor, 20 minutos después de la inhalación, volviendo a la línea de base en 90 minutos. (Eisenberg y cols., 2014) citado por (Ramos, 2017, pág.160)

En otro ensayo clínico realizado también en el 2014, se investigó la eficacia del Sativex en el dolor neuropático periférico asociado con alodinia. Este estudio fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo durante 15 semanas. En total, se seleccionaron 303 pacientes con dolor; 128 recibieron el cannabinoide y 118 el placebo, además de su terapia analgésica actual. Al terminar el estudio, los autores describen que se obtienen mejoras clínicamente importantes del dolor en una proporción significativa de pacientes resistentes al tratamiento con el cannabinoide inhalado (Serpell y cols., 2014) citado por (Ramos, 2017, pág.160)

Neuropatía asociada a Esclerosis múltiple (dolor neuropático central)

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica degenerativa del sistema nervioso central que causa inflamación, debilidad muscular y pérdida de la coordinación motora. Con el tiempo, los pacientes con EM típicamente se convierten en discapacitados permanentes. Son abundantes en la literatura científica los ensayos clínicos en los que se evalúa la capacidad de los cannabinoides para reducir los síntomas relacionados con la EM como el dolor y la espasticidad. (Ramos, 2017, pág.160)

En el año 2016, Russo y sus colegas realizaron un estudio en el que evaluaron el Sativex® en el dolor neuropático en la EM. Estos autores vieron como el cannabinoide reducía el dolor neuropático en estos pacientes. En los últimos años, las administraciones sanitarias de diferentes países como Canadá, Dinamarca, Alemania, España y el Reino Unido, han aprobado el uso con receta de extractos de cannabis para tratar los síntomas de la esclerosis múltiple. La aprobación reglamentaria en toda la Unión Europea y en los Estados Unidos está pendiente. (Russo y cols., 2016) citado por (Ramos, 2017, pág.161)

Dolor neuropático asociado a lesión medular (dolor neuropático central)

En el 2010, se realizó un estudio aleatorio, controlado, doble ciego, y cruzado para probar la eficacia y seguridad del dronabinol, en el alivio del dolor neuropático en personas con lesión de la médula espinal. Se comparó su eficacia frente a la difenhidramina. Los autores no encontraron diferencias entre el dronabinol y la difenhidramina para aliviar el dolor neuropático crónico por debajo del nivel de lesión (Rintala y cols., 2010) citado por (Ramos, 2017, pág.161)

Un grupo de la Universidad de California, ha publicado en 2017 un ensayo en el que evaluaron la eficacia analgésica del cannabis vaporizado en 42 pacientes con dolor neuropático relacionado con lesión medular. Encontraron que el cannabis presentaba una respuesta analgésica significativa (Wilsey y cols., 2016) citado por (Ramos, 2017, pág.161)

Neuropatía asociada a la diabetes

Se ha realizado algún ensayo clínico en el que se ha comprobado si los cannabinoides presentaban una eficacia analgésica en el control de este tipo de dolor neuropático. En un artículo publicado recientemente, los autores realizaron un ensayo controlado comparado con placebo en el que probaban el efecto del cannabis inhalado. Los autores concluyeron que el cannabis proporciona una reducción dosis dependiente en el dolor de la neuropatía diabética en pacientes con dolor refractario al tratamiento. (Wallace y cols., 2015) citado por (Ramos, 2017, pág.162)

Neuropatía inducida por antitumorales

El tratamiento con antitumorales presenta numerosos efectos adversos. Uno de los más comunes es la neuropatía periférica. La tercera parte de quienes tienen cáncer presentan neuropatía inducida por quimioterapia, con frecuencia asociada a dolor secundario, que modifica negativamente la calidad de vida en el 50% de los casos. Los agentes antineoplásicos relacionados con mayor frecuencia a la neuropatía periférica son los taxanos (paclitaxel), platinos (cisplatino), o los alcaloides de la vinca (vincristina). (Ramos, 2017, pág.162)

Hasta la fecha, únicamente se ha realizado un ensayo clínico en la que se ha valorado el efecto del cannabis inhalado en la neuropatía inducida por antitumorales. En el año 2014, se realizó un ensayo clínico piloto doble ciego controlado con placebo, en el que se valoró la eficacia del cannabis inhalado (Sativex) en 16 pacientes. Los autores encontraron que cinco de los pacientes respondieron al tratamiento y mejoraron del dolor neuropático, disminuyendo la valoración de su dolor en más de dos puntos en la Escala Visual Analógica (EVA). (Lynch y cols., 2014) citado por (Ramos, 2017, pág.163)

Neuropatía post-herpética

La neuralgia post-herpética es un acontecimiento adverso frecuente en pacientes con herpes zoster y que muchas veces es difícil de tratar. La terapia analgésica convencional a menudo no logra reducir el dolor que esta infección produce. Se ha propuesto que la terapia con cannabinoides por vía tópica podría ser eficaz en el tratamiento de este tipo de dolor neuropático. (Ramos, 2017, pág.163)

En el año 2010, un grupo alemán, publicó un ensayo con pacientes en el que valoraba la eficacia de una crema que contenía un derivado cannabinoide, la N-palmitoiletanolamina; Fue un ensayo con ocho pacientes en el que se valoró el dolor mediante una EVA. Los autores encontraron que en el 62,5% de los pacientes experimentaron una reducción media del dolor de más del 87 % sin presentar efectos adversos destacables. (Phan y cols., 2010) citado por (Ramos, 2017, pág.163)

Moduladores del sistema cannabinoide en uso clínico o bajo investigación

Actualmente están en uso médico dos agonistas de los receptores cannabinoides (el dronabinol y la nabilona), un extracto de cannabis (el Sativex®) y un antagonista de los receptores cannabinoides (el rimonabant). Además, en los Países Bajos está disponible cannabis en bruto en las farmacias, producido siguiendo los estándares farmacéuticos oportunos y supervisados por la Oficina para el Cannabis Medicinal dependiente del Ministerio de Sanidad Holandés. (Grotenhermen F, 2006, pág.13)

En algunos países la posesión de pequeñas cantidades de cannabis para uso recreativo o medicinal está permitido o tolerado, como por ejemplo en los Países Bajos, España, Bélgica y algunas regiones de Suiza. Once estados de los EE.UU. (Alaska, California, Colorado, Hawaii, Maine, Montana, Nevada, Oregon, Rhode Island, Vermont, Washington) han legalizado el uso médico del cannabis según sus leyes estatales, mientras que continúa siendo ilegal bajo las federales. (Grotenhermen F, 2006, pág.13)

En Canadá es posible solicitar un certificado de exención para consumir cannabis por motivos médicos. Dronabinol es el nombre genérico internacional del Δ^9 - THC, el principal componente psicoactivo del cannabis; En 1985 la agencia norteamericana encargada de la supervisión de los medicamentos y la comida (FDA) aprobó las cápsulas de Marinol®, que contienen dronabinol sintético (2,5 mg, 5 mg y 10 mg), para las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia del cáncer en los pacientes sin respuesta a los tratamientos antieméticos convencionales. (Grotenhermen F, 2006, pág.14)

El Marinol® está fabricado por Unimed Pharmaceuticals, dependiente de Solvay Pharmaceuticals, y se encuentra disponible en el mercado norteamericano desde 1987. En 1992 la FDA aprobó las cápsulas de Marinol® para el tratamiento de la anorexia asociada a la pérdida de peso en pacientes con SIDA. También está disponible bajo prescripción en otros países, incluyendo Canadá y varios europeos. En Alemania y Austria el dronabinol, que está fabricado por dos compañías alemanas (THC Pharm y Delta 9 Pharma), puede ser adquirido por las farmacias para la elaboración de cápsulas o soluciones con dicho principio. (Grotenhermen F, 2006, pág.14)

En 1985 la FDA también aprobó las cápsulas de Cesamet® para el tratamiento de las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia. El Cesamet®, elaborado por Eli Lilly and Company, contiene un derivado sintético del dronabinol conocido como nabilona. Sin embargo no llegó a comercializarse en los EE.UU. y Lilly dejó de fabricarlo en 1989. El Cesamet® está también disponible en el Reino Unido y en varios otros países europeos elaborado por Cambridge Laboratories. (Grotenhermen F, 2006, pág.14)

En 2006 la nabilona (el Cesamet®) consiguió de nuevo su aprobación por la FDA para poder ser recetado para el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia. Lo fabrica Valeant Pharmaceuticals International, que compró el fármaco a Eli Lilly en 2004, y también lo distribuye en Canadá. En 2005 el Sativex® recibió la aprobación en Canadá para el tratamiento sintomático del dolor neurológico en la esclerosis múltiple. (Grotenhermen F, 2006, pág.14)

Elaborado por GW Pharmaceuticals y comercializado en Canadá por Bayer Health Care, el Sativex® es un extracto de cannabis que se aplica en la mucosa de la boca y que contiene cantidades aproximadamente iguales de dronabinol (THC) y cannabidiol (CBD). Hay también un acceso limitado al Sativex® en el Reino Unido y España. El Sativex está actualmente en estudio para su aprobación como medicamento bajo prescripción para el tratamiento de la espasticidad de la esclerosis múltiple en el Reino Unido, España, Dinamarca y los Países Bajos. (Grotenhermen F, 2006, pág.14)

En 2006 el rimonabant, antagonista de los receptores cannabinoideos, recibió el visto bueno para su aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento. Está disponible en el Reino Unido bajo el nombre comercial de Acomplia® para el tratamiento de la obesidad. Las tabletas de Acomplia® contienen 20 mg de rimonabant, y está elaborado por Sanofi Aventis. Actualmente se

llevan a cabo estudios clínicos en Fase II y III con otros muchos preparados. (Grotenhermen F, 2006, pág.14)

Entre ellos el extracto de cannabis en cápsulas Cannador® con dronabinol y otros cannabinoides en un ratio de 2/1 e investigado por el Instituto para la Investigación Clínica de Berlín y la compañía farmacéutica Weleda, el derivado sintético del THC-COOH ácido ajulémico (también conocido como CT3 o IP751) estudiado por Indevus Pharmaceuticals, y el cannabinoide sintético cannabimor que se acopla selectivamente a los receptores CB2 bajo investigación por Pharms Corporation. (Grotenhermen F, 2006, pág.14)

Uso de cannabinoides como analgésicos en otras patologías del sistema nervioso central

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno progresivo del sistema nervioso central que produce temblores, movimiento lento y rigidez muscular. No hay cura para la EP, y los fármacos que se utilizan únicamente sirven para tratar los síntomas de la enfermedad. Hasta la fecha se han realizado tres ensayos clínicos en los que se ha visto cierta eficacia del cannabis en la reducción del dolor que presentan los enfermos de Parkinson. (Ramos, 2017, pág.163)

En uno de ellos, veintidós pacientes con EP que asistieron a un ambulatorio de 2011 a 2012 fueron evaluados al inicio y 30 minutos después de haber fumado cannabis. A todos los pacientes se les pasó varios cuestionarios para valorar el dolor. Al finalizar el estudio, los autores encontraron una mejoría significativa en los síntomas motores y en las puntuaciones del sueño y dolor, sin observarse efectos adversos significativos (Lotan y cols., 2014) citado por (Ramos, 2017, pág.163)

En el año 2016, se ha publicado un estudio en el que se evaluó el efecto del cannabis sobre los síntomas motores y los parámetros del dolor en pacientes con EP. Para valorar este efecto se utilizaron veinte pacientes con EP que recibieron permiso para consumir cannabis. Estos pacientes fueron sometidos a una evaluación antes y 30 minutos después del consumo de cannabis y así como después de un uso prolongado. Los resultados obtenidos mostraron que el cannabis mejoró los síntomas de dolor en los pacientes con EP. (Shohet y cols., 2016) citado por (Ramos, 2017, pág.164)

Dolor crónico no oncológico

Uso de cannabinoides como analgésicos en paciente con Fibromialgia La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico de etiología desconocida. La enfermedad se caracteriza por dolor musculoesquelético generalizado, fatiga y múltiples puntos sensibles en el cuello, columna vertebral, hombros y caderas denominados puntos gatillo. Es una patología que se trata con analgésicos convencionales y que muy a menudo, está mal controlada. Los pacientes con fibromialgia indican con frecuencia consumo de cannabis con un fin terapéutico para tratar los síntomas de la enfermedad (Ste-Marie y cols., 2012) citado por (Ramos, 2017, pág.164)

Hasta la fecha, sin embargo, hay pocos ensayos clínicos que evalúen el uso de cannabinoides para tratar la enfermedad En el año 2011, investigadores del Instituto de RecercaHospital del Mar de Barcelona realizaron un ensayo en el que evaluaron los beneficios asociados del cannabis. En el estudio utilizaron 28 pacientes con fibromialgia y los compararon con otros 28 pacientes con FM que no utilizaron la sustancia. Los autores encontraron que el consumo de cannabis, estaba asociado con efectos beneficiosos sobre varios de los síntomas de la fibromialgia, incluyendo el alivio del dolor y la rigidez muscular (Fiz y cols., 2011) citado por (Ramos, 2017, pp.164-165)

Uso de Los cannabinoides como analgésicos en la artritis reumatoide

Un reciente metaanálisis en el que se evaluó la eficacia, tolerabilidad y seguridad de los cannabinoides en el dolor crónico asociado a diversas enfermedades reumáticas como la osteoartritis y la artritis reumatoide. Los autores concluyen que la baja cantidad y calidad de los datos disponibles sobre la eficacia, tolerabilidad y seguridad de los cannabinoides en el dolor crónico refractario al tratamiento convencional asociado con enfermedades reumáticas no permiten ninguna recomendación actual para uso clínico rutinario. (Fitzcharles y cols., 2016) citado por (Ramos, 2017, pág.165)

El CBD puede aminorar los efectos producidos por los Factores de Necrosis Tumoral (TNF, molécula promotora de inflamación), es decir, el CBD posee la capacidad de aliviar a cierto grado los síntomas de inflamación en condiciones como la AR. Como consecuencia de esto los pacientes podrían experimentar una disminución en el dolor de articulaciones, menor agresividad de la enfermedad y como consecuencia una mejora en la calidad de sueño diaria. (Sativida, 2019)

Como dato curioso, en ciertos modelos se ha encontrado que la acción de los cannabinoides tenía una relación dosis dependiente con respecto a la protección de articulaciones en estudios histológicos. Es por eso que se encuentran estadísticas como las presentes en Canada, donde el 36% de uso de CBD es destinado para pacientes con alguna forma de artritis, no obstante, es necesario ser testigos de la acción de tan prometedora molécula como es el CBD en el día a día, sobretodo en personas desesperadas por una solución y que ya han agotado cualquier otra alternativa convencional. (Sativida, 2019)

Existen casos bien documentados como el de Garrett Geller, quien fué diagnosticado con artritis a la joven edad de 14 años, en espalda, rodillas y manos. Su familia desesperada y determinada a encontrar alguna manera de como aliviar su dolor, decidió probar con todos los tratamientos posibles en la actualidad, desde antiinflamatorios, inyecciones semanales valoradas en 2500\$, y otros métodos sin resultado alguno. (Sativida, 2019)

Luego de agotar todas las opciones, el joven descubrió una crema de CBD en el estado de California (Estados Unidos). Solo una pequeña dosis diaria fue suficiente para aliviar inmensamente los dolores producidos por esta enfermedad. El joven se vio tan influenciado por la efectividad de dicho producto que decidió crear su propia compañía de producción de cremas de CBD, siempre con la filosofía que estas soluciones deberían estar disponible para todo aquel que lo necesite. (Sativida, 2019)

En otro estudio reciente se observó la medición de la concentración de CBD plasmática proporcionada por la absorción transdérmica reveló una linealidad con dosis de 0.6-6.2 mg / día. El gel transdérmico de CBD redujo significativamente la hinchazón articular, las posturas de las extremidades como una calificación del dolor espontáneo, la filtración de células inmunes y el engrosamiento de la membrana sinovial en un forma dependiente de la dosis. (Abshire, Hammell, Ma, Mcilwrath, Stinchcomb, Westlund, Zhang, 2015, pág.1)

El análisis inmunohistoquímico de la médula espinal (CGRP, OX42) y los ganglios de la raíz dorsal (TNFa) reveló reducciones dependientes de la dosis de biomarcadores inflamatorios pro-in. Los resultados mostraron que 6,2 y 62 mg / día fueron dosis efectivas. El comportamiento exploratorio no fue informado por el CDB, lo que indica un efecto limitado en la función cerebral superior. (Abshire et al, 2015, pág.1)

Resumen de las evidencias del posible uso terapéutico de los cannabinoides

Los diferentes ensayos clínicos realizados hasta la fecha permiten establecer que los cannabinoides presentan una eficacia analgésica en determinados tipos de dolor, mientras que en otros, la eficacia y los efectos adversos hacen que no se recomiende su uso. Posiblemente hagan falta más ensayos clínicos para corroborar o refutar esas hipótesis. (Ramos, 2017, pág.165)

Durante los próximos años, se definirá mejor la función y la importancia de los cannabinoides y se evaluará su potencial terapéutico en varias patologías que, actualmente, no se pueden tratar adecuadamente. Los cannabinoides se han incluido en la lista como agentes de tercera o cuarta línea para el dolor neuropático crónico y llegan al tratamiento de segunda línea en el caso del dolor neuropático central causado por la EM. (Ramos, 2017, pág.165)

Otros estudios clínicos de relevancia terapéutica

Tabla 5. Estudios clínicos sobre uso terapéutico de cannabis de 1975 a 2014

CATEGORÍA	MCCRID	TÍTULO	PUBLICACIÓN
Asma	X5ZLGBZU6U	Efectos de la marihuana fumada en Asma inducida experimentalmente.	1975
Neuroprotección	TUQNL9BKI	Antioxidantes neuroprotectores de la marihuana.	2000
	RC56R78AFP	Los cannabinoides proporcionan neuroprotección contra la toxicidad de 6 hidroxidopamina invivo e in-vitro: Relevancia para la enfermedad de Parkinson.	2005
Cardiovasculares	HG9GFNFUQU	Los endocannabinoides que actúan sobre los receptores de cannabinoides 1 que regulan la función cardiovascular en la hipertensión.	2004
	XIEPG53ZM5	Estudio muestra que el Cannabinoide (CBD) ofrece protección cardíaca.	2006

	OKFHDHZ6FS	El cannabidiol, un componente del cannabis no psicoactivo, protege contra la lesión reperusión isquémica miocárdica.	2007
Migraña	K9PWR3JJ9G	Deficiencia endocannabinoide Clínica (CECD): ¿este concepto puede explicar los beneficios terapéuticos del cannabis en la migraña, fibromialgia, síndrome del intestino irritable y otras enfermedades resistentes al tratamiento?	2004
Trastorno del Sueño	4A0AWJZP6C	Efecto de Delta-9-tetrahydrocannabinol y cannabidiol en el sueño nocturno y el comportamiento de madrugada en los adultos jóvenes.	2004
	9AZQ11IARS	El cannabidiol, un componente de Cannabis sativa, modula el sueño en ratas.	2006
	3ZPKLOI6HV	El constituyente nopsicoactivo del cannabis, el cannabidiol, es un agente inductor de atención.	2008
	EZGBKWTR7R	Efectos de la administración sistémica aguda de cannabidiol en el ciclo de sueño en ratas.	2013
Alzheimer	GSJA0M97KN	La estimulación del receptor cannabinoide 2 (CB2) suprime la activación microglial.	2005
	MV1P0YQHNN	El cannabidiol como una estrategia terapéutica emergente para aminorar los efectos de	2011

		la inflamación en el estrés oxidativo.	
	P7YIXJ5JE4	Papel del sistema cannabinoide en el tránsito de la betaamiloide a través de la barrera hematoencefalica.	2013
Cáncer	DCQ6PMZDID	Delta9-tetrahidrocannabinol inhibe la progresión del ciclo celular en células de cáncer de mama humano a través de la regulación de Cdc2.	2006
	ZJO2LKAQN4	Apoptosis inducida por el cannabidiol en las células de leucemia – Un insólito papel del cannabidiol en la regulación de las expresiones p22phox y Nox4.	2006
	OOIQWSSPP6	El cannabidiol como un nuevo inhibidor de Id-1 la expresión génica en células de cáncer de mama agresivos.	2007
	QYKHU8GZ0T	El delta de cannabinoides (9)-tetrahidrocannabinol inhibe RAS-MAPK y la señalización de supervivencia PI3KAKT e induce la apoptosis mediada BAD en células de cáncer colorrectal.	2007
	HZUTEL5FKL	Los cannabinoides para el tratamiento del cáncer: Progreso y promesa.	2008
	TLXVL66LIA	Los cannabinoides para el tratamiento del cáncer: Progreso y promesa	2010
	WHHW4RGN97	Cannabidiol aumenta los efectos inhibidores de delta9-tetrahidrocannabinol	2010

		sobre la proliferación celular de glioblastoma humano y la supervivencia.	
	YQ7E2KAPXX	El Cannabidiol impide la angiogénesis por múltiples mecanismos.	2012
	MJ89E3QHXX	Cannabidiol como un potencial medicamento anticáncer.	2013
	LCS3B0VPVQ	El cannabidiol inhibe el dolor neuropático inducido de paclitaxel a través de los receptores 5- HT1A sin disminuir la función del sistema nervioso o la eficacia de la quimioterapia.	2014
Dolor/ Dolor Crónico	TG8WNQ9KRM	Papel crucial de los receptores cannabinoides CB2 en la regulación de respuestas inmunes central durante dolor neuropático.	2008
	UB0JQD2AB9	Cannabis fumado para el dolor neuropático- Un ensayo controlado aleatorio.	2010
	I8HTOQK6L5	Los cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico no oncológico, una revisión sistemática de ensayos aleatorios.	2011
	MXO99OBA73	Cannabis como complemento o sustituto de los opiáceos en el tratamiento del dolor crónico.	2012
Acné	THZOQRT37Y	El sistema endocannabinoide de la piel en la salud y la enfermedad: nuevas perspectivas y oportunidades terapéuticas.	2009
	WUQ5Q25T32	¿Cannabidiol como tratamiento para el acné? Por Fred Gardner	2010

Inflamación	IY37CW21R	Los cannabinoides como medicamentos anti-inflamatorios nuevos.	2009
Osteoporosis	QJVQUGZ6GX	Cannabinoides y el esqueleto: de la marihuana a la reversión de la pérdida ósea.	2009
	KXT8O4H6C4	Receptores de cannabinoides como objetivo para el tratamiento de la osteoporosis: Un cuento de dos terapias	2010
	YE7VEIOLV	Papel de los cannabinoides en la regulación de la remodelación ósea.	2012
Sistema Inmunológico	E75WWMJNRZ	Emergente papel de los receptores cannabinoides CB2 en la regulación inmune y perspectivas terapéuticas.	2009
Diabetes	WW5BIATG45	El cannabidiol atenúa la disfunción cardíaca, el estrés oxidativo, la fibrosis, inflamatoria y la muerte de vías de señalización celular en la miocardiopatía diabética.	2010
	B08REU5QXM	El impacto del uso de marihuana en glucosa, insulina y resistencia a la insulina entre Adultos.	2013
Enfermedades Gástricas	ERAP0Q648W	Objetivos alternativos dentro del sistema endocannabinoide para el futuro tratamiento de enfermedades gastrointestinales.	2011
Ansiedad	AGVLBF8S4	El sistema endocannabinoide en la ansiedad, el miedo de memoria y la habituación.	2012
Epilepsia/Convulsiones	FMT0F27V74	Cannabidiol ejerce efectos anticonvulsionantes en	2012

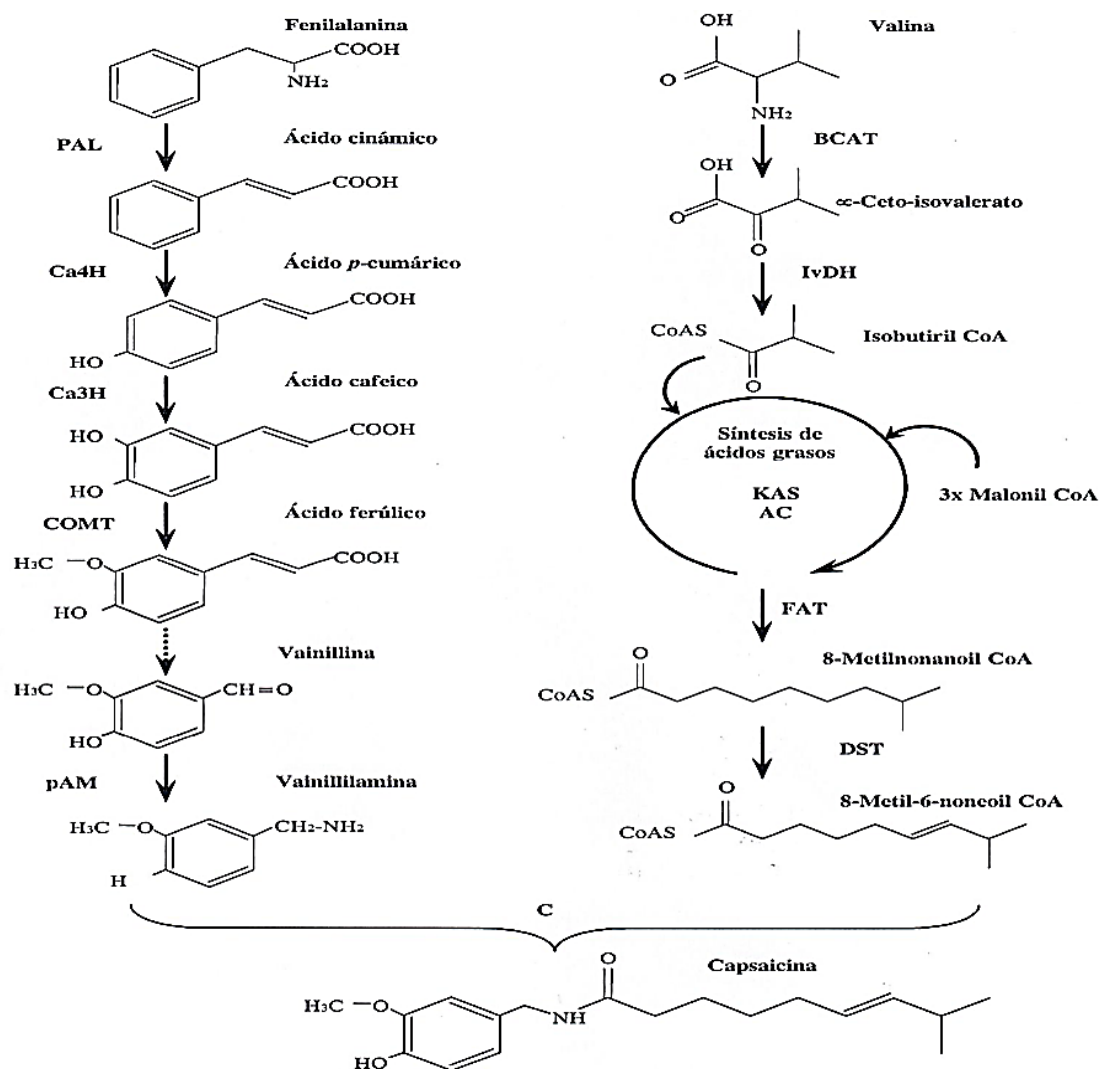
		modelos animales del lóbulo temporal y convulsiones parciales.	
	CVDXXHBMZJ	Extracto de cannabis rico en cannabidiol son anti-convulsionantes en ratones vía el mecanismo receptor independiente CB1.	2013
	JOMI9DG8GB	Efectos de WIN 55,212-2 (un cannabinoide CB1 no selectivo y agonista del receptor CB2) en la acción protectora de diversos fármacos antiepilépticos clásicos en el ratón 6 Hz, modelo de convulsión psicomotora.	2014
Psicosis/Esquizofrenia	LWER6WP3KW	Un estudio controlado de la familia de los consumidores de cannabis con y sin psicosis.	2014

Nota: Asamblea Legislativa (11 de setiembre de 2014) datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU (<http://www.nlm.nih.gov/>), 2014.

La Capsaicina y sus aplicaciones clínicas

Los capsaicinoides son amidas formadas por la unión de la vainillilamina con un ácido graso y aunque se conocen alrededor de 20 de estos compuestos, la capsaicina [(E)-N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-8-metil-6-nonenamida] y su análogo 6,7-dihidro, la dihidrocapsaicina, en conjunto llegan a representar más de 90 % del total de los capsaicinoides presentes en los frutos. (Gutiérrez G, Ham M, Monforte M, Vázquez F, Velázquez C., 2007, p.354)

Figura 9. Biosíntesis de la Capsaicina



Fuente: Biosíntesis de capsaicinoides y el principio picante del chile, Centro de Investigación Científica de Yucatán, México, 2007, Pág. 360

La capsaicina es un analgésico que se absorbe eficientemente a través de la piel. Una solución de capsaicina al 3% es capaz de aliviar eficientemente el dolor muscular. Existen productos comerciales en forma de aerosoles para este propósito. A la capsaicina también se le atribuyen propiedades anticancerígenas debido a que se ha observado que induce apoptosis en estudios hechos con líneas celulares de cáncer de páncreas. (Cedrón, 2013, pág.8)

En 2010, un estudio liderado por Zhiming Zhu de la Tercera Universidad Médica Militar en Chongqing, China, demostró que el consumo a largo plazo de capsaicina, podía reducir la presión arterial en ratas genéticamente hipertensas. Además, señalaron que estos efectos dependen de la activación crónica del Receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1), el cual es un canal catiónico no selectivo activado por distintos ligandos, entre ellos la capsaicina. Los receptores TRPV1 se encuentran en el sistema nervioso central y en sistema nervioso periférico y están involucrados en la transmisión y modulación del dolor, así como de la integración de diversos estímulos dolorosos. (Tapia F, 2017, Pág.1 párr. 2)

El trabajo del grupo chino demostró que la activación crónica del TRPV1 por la capsaicina suplementada en la dieta, aumenta la fosforilación de la proteína quinasa A (PKA) y del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), y por ende aumenta la producción de óxido nítrico (NO) en las células endoteliales, lo cual es dependiente de calcio. La estimulación a largo plazo del TRPV1 puede activar PKA, lo que contribuye a un aumento de la fosforilación de eNOS, mejora de la vasodilatación y reducción de la presión arterial en los ratones genéticamente hipertensos. (Tapia F, 2017, Pág.1 párr. 3)

El estudio permitió concluir que la activación TRPV1 por la capsaicina en la dieta mejora la función endotelial. El aumento del TRPV1 mediado por la producción de NO podría representar un blanco prometedor para la intervención terapéutica de la hipertensión. (Tapia F, 2017, Pág.1 párr. 4)

En 2014, el mismo equipo de investigación demostró que cuando el TRPV1 es activado por capsaicina en la dieta, aumenta la excreción urinaria de sodio a través de la reducción de la reabsorción de sodio en ratones normales sometidos a una dieta de hipertensión, pero no así ratones deficientes de TRPV1. (Tapia F, 2017, Pág.1 párr. 5)

Otros estudios demostraron que la activación de TRPV1 induce la afluencia de calcio en ciertos tejidos, lo cual se asocia con un aumento de la activación o expresión de proteínas claves, como eNOS, la proteína desacoplante 2 (UCP2), Factor de transcripción 2 similar a Krüppel

(KLF2), los Factores Proliferadores de Peroxisomas: PPARdelta, PPAR γ y el Receptor X del Hígado alfa (LXR α). (Tapia F, 2017, Pág.1 párr. 6)

La afluencia de calcio desencadenada por la activación de TRPV1 en las células endoteliales simula el impacto de la tensión tangencial, activando e incrementando la expresión de eNOS, pero también aumentando la expresión de enzimas antioxidantes sensibles a inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (Cox-2), trombomodulina y factor de transcripción Nrf2, disminuyendo la expresión de proteínas proinflamatorias. (Tapia F, 2017, Pág.1 párr. 7)

Por lo tanto, la dieta con capsaicina favorece la vasodilatación dependiente del endotelio en roedores. La inducción mediada por TRPV1 de LXR α en células espumosas promueve la exportación de colesterol, antagonizando la formación de la placa. (Tapia F, 2017, Pág.1 párr. 7)

En los estudios con roedores, las dietas ricas en capsaicina han mostrado efectos favorables sobre la aterosclerosis, el síndrome metabólico, la diabetes, la obesidad, el hígado graso no alcohólico, la hipertrofia cardíaca, la hipertensión y el riesgo de accidente cerebrovascular. Además, la aplicación tópica de capsaicina utilizando parches, aumenta el tiempo de ejercicio al umbral isquémico en pacientes con angina. (Tapia F, 2017, Pág.1 párr. 8)

Las actuales investigaciones sugieren que se necesitan estudios clínicos adicionales con capsaicina administrada en alimentos, cápsulas o vía parches, para establecer protocolos tolerables para los pacientes humanos y para evaluar el potencial de la capsaicina como promotora de la salud vascular y metabólica. (Tapia F, 2017, Pág.1 párr. 9)

En otro estudio realizado por Navdeep C y Weinberg F. (2009) titulado Mitochondrial Metabolism and Cancer. Se menciona que la familia de los vaniloides (capsaicina) se adhiere a las proteínas en la mitocondria de la célula cancerosa y generan su muerte celular o apoptosis. Lo más importante es que se logra sin generar daño a las células sanas circundantes.

A su vez se habla de unión a receptores no vaniloides ya que se encontró que la capsaicina se une a la prohibitina (PHB) 2 y provoca su traslocación al núcleo, ya que el receptor PHB2 está implicado en el mantenimiento de la morfología de la mitocondria y el control de la apoptosis, lo que indica que la capsaicina tiene una posible utilidad terapéutica como anticancerígeno (Navdeep C, Weinberg F, 2009)

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

Tipo y enfoque de la investigación

La investigación es de carácter mixto, ya que según Galeano (2007) La investigación mixta es un proceso que recolecta, analiza y vincula datos cuantitativos y cualitativos en un mismo estudio, o una serie de investigaciones para responder a un planteamiento del problema. Asimismo, el enfoque mixto puede utilizar los dos enfoques para responder distintas preguntas de investigación de un planteamiento de un problema.

Tiene un enfoque descriptivo y exploratorio ya que según Hernández, Fernández y Baptista (2003) definen estos enfoques de la siguiente forma:

“Estudios Descriptivos son aquellos que describen los hechos como son observados y los Estudios Exploratorios, También conocido como estudio piloto, son aquellos que se investigan por primera vez o son estudios muy pocos investigados. También se emplean para identificar una problemática.”

Diseño metodológico

Investigación experimental efectuada en el laboratorio:

Según Hernández (2017) un experimento se define como una situación de control en la cual se manipulan, de manera intencional, una o más variables independientes (causas) para analizar las consecuencias de tal manipulación sobre una o más variables dependientes (efectos).

Esta investigación se presenta mediante la manipulación de una variable no comprobada, en condiciones rigurosamente controladas, con el fin de escribir de qué modo y por qué causa se produce una situación o acontecimiento particular. Este tipo de investigación presenta las siguientes etapas:

1. Presencia de un problema para el cual sea realizada una revisión bibliográfica.
2. Identificación y definición del problema.
3. Definición de hipótesis y variables y el carácter operativo de las mismas.
4. Diseño del plan experimental.
5. Realización del experimento.
6. Tratamiento de datos.

(Hernández R, 2017, pp.129-131)

Tabla 6. Operacionalización de variables

objetivo	variable	Definición conceptual	Dimensión	indicadores
Mostrar la posible aplicación del Cannabidiol y la Capsaicina como alternativa terapéutica en el tratamiento de la AR, mediante el análisis de la utilidad de estas moléculas en el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad	Propiedades medicinales	Capacidad de prevenir, aliviar o curar enfermedades o sus secuelas	Utilidad terapéutica	Estudios clínicos
Establecer el vehículo idóneo para la formulación de la forma farmacéutica mediante el ensayo de compatibilidad principio activo – excipiente.	Compatibilidad química	La compatibilidad es la cualidad de ser compatible, de poder concurrir en buenas condiciones con algo	Mejor vehículo farmacéutico	Visualización homogénea de la fórmula
Proponer una nueva alternativa terapéutica mediante la elaboración de un ungüento Cannabidiol/Capsaicina,	Alternativa terapéutica Prototipo de producto natural	Aquel fármaco que difiere en su composición o entidad química del original, pero que se considera con actividad farmacológica y terapéutica similar	N/A	N/A

Nota: Elaboración propia

Tabla 7. Fuentes de información para desarrollo metodológico de la investigación

Referencia bibliográfica	sinopsis	Tipo de fuente
Araya, F. (2007)	Desarrollo de un producto tópico de uso veterinario con propiedades analgésicas, a partir de capsaicina extraída de <i>Capsicum annum</i> .	Tesis de grado en licenciatura
Amruthraj, Lebel y Raj (2014)	Estudia el impacto de los solventes orgánicos en la eficiencia de la extracción de la capsaicina	Artículo científico
Alvarez y Herrera (2013)	Se realiza una extracción de capsaicina de diferentes especies del genero <i>capsicum</i> y brinda una fase móvil para el aislamiento de alcaloides con excelentes resultados	Artículo científico
Allevato, M. (2007)	Sobre Sistemas terapéuticos transdérmicos y promotores de la premiación cutánea.	Artículo científico
Abshire S. (2015)	El Cannabidiol a nivel transdermico reduce la inflamación y el dolor inducido por artritis en ratas	Estudio Clínico
Alcántara A, Sánchez C. (2017)	Recopilación de estudios clínicos que evidencian la utilidad de la capsaicina tópica para la reducción del dolor en pacientes con artiritis	Metaanálisis
Handbook of Pharmaceutical Excipients 6ta edición (2009)	Es una referencia esencial para las personas involucradas en el desarrollo, la producción, el control o la regulación de las preparaciones farmacéuticas.	Libro

Nota: Elaboración propia

Obtención de la Capsaicina

Preparación de la muestra

Se procedió a cortar el material vegetal en trozos pequeño del chile panameño verde *Capsicum chinense* y el ají amarillo *Capsicum baccatum*, se extrajeron y separaron las semillas de ambas especies. Las semillas fueron colocadas en dos cámaras de desecación con cloruro de calcio previamente calentado para su activación y se dejaron reposar durante cinco días para lograr una extracción correcta del agua que pudiera estar dentro y fuera de la muestra. El cloruro de calcio fue calentado a 205°C durante una hora para eliminar toda humedad y lograr un mayor efecto del desecante.

Figura 14. Semillas y material vegetal de *Capsicum chinense* y *Capsicum baccatum*



Nota: Elaboración propia

Figura 15. Cámaras para desecación



Nota: Elaboración propia

Figura 16. Secado de Cloruro de calcio en plantilla a 205°C



Nota: Elaboración propia

Figura 17. Cloruro de calcio como desecante



Nota: Elaboración propia

Figura 18. Semillas de ají y chile panameño para la extracción de capsaicina



Nota: Elaboración propia

Extracción del principio activo

El material seco se pesó en una balanza analítica Adam Nimbus® NBL 254e con una incertidumbre de $\pm 0,0001\text{g}$ tal y como se muestra en la figura 19, las semillas se encapsularon en papel de filtro para evitar la obstrucción del equipo de extracción. La extracción de la muestra se realizó por medio de dos equipos Soxhlet, uno con 2,2325 gramos de semillas de *Capsicum chinense* y el otro con 7,0121 gramos de semillas *Capsicum baccatum*

Figura 19. Peso de las semillas utilizadas en la extracción con isopropanol



Nota: Elaboración propia

Figura 20. Peso del material vegetal y semillas para la extracción con acetona

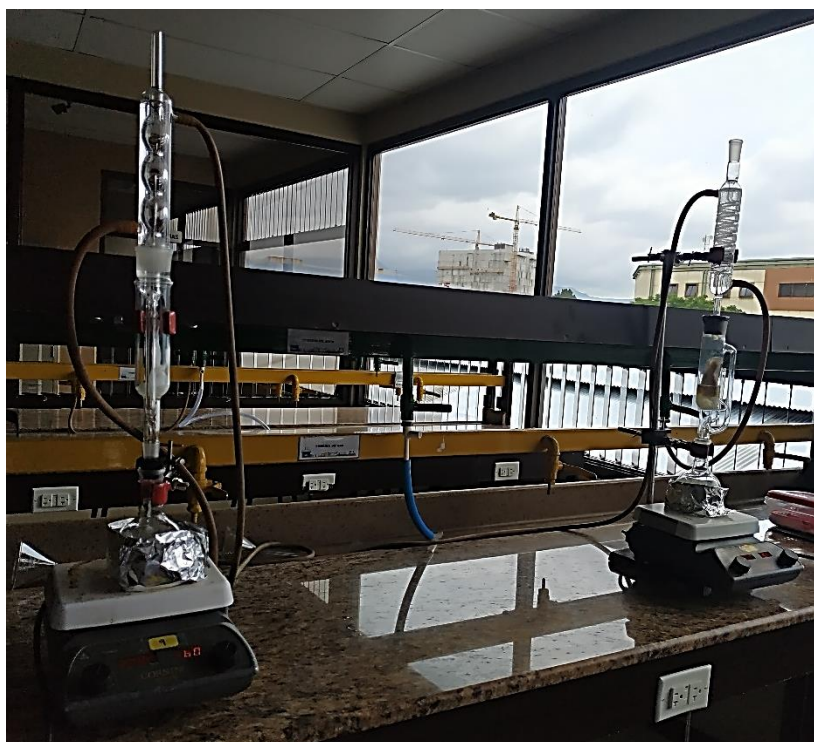


Nota: Elaboración propia

Se utilizaron 125 mL isopropanol como disolvente en balones de 250 mL, ya que según Araya (2007) este solvente fue el que mejor rendimiento de extracción mostro para la capsaicina frente a otros 4 disolventes orgánicos utilizados en su investigación. Finalizado el proceso, se filtraron los extractos por gravedad y se concentraron en un rotavapor al vacío.

Se realizó otra extracción con el método Soxhlet pero utilizando material vegetal de ambas especies y semillas de chile panameño utilizando acetona como disolvente. Los pesos del material vegetal y las semillas se muestran en la figura 20. Tanto el material vegetal como las semillas fueron previamente secadas en cámaras de desecación y encapsuladas de igual manera que en la extracción con isopropanol para evitar la obstrucción del equipo Soxhlet,

Figura 21. Equipos Soxhlet utilizados para las extracciones



Nota: Elaboración propia

Figura 22. Extractos obtenidos de las semillas utilizando isopropanol como solvente



Nota: Elaboración propia

Figura 23. Extractos de material vegetal y semillas obtenidos utilizando acetona como solvente



Nota: Elaboración propia

Figura 24. Filtración de los extractos obtenidos



Nota: Elaboración propia

Figura 25. Sistema de rotavapor utilizado para concentrar los extractos



Nota: Elaboración propia

Purificación e Identificación de alcaloides

A los extractos obtenidos, se les realizaron pruebas de cromatografía de capa fina para aislar las sustancias presentes. La fase estacionaria utilizada fue una placa de gel de sílice.

Para la escogencia de la fase móvil se analizaron distintas fases móviles descritas en artículos científicos sobre métodos utilizados en cromatografía de capa fina para la identificación de la capsaicina, en los cuales se describen ampliamente los resultados obtenidos y resultan de utilidad para identificar cual fase móvil tiene mayor rendimiento

Se escogió la fase móvil utilizada por Alvarez y Herrera (2013) en su artículo *“Extracción y identificación de Capsaicina a partir de cinco especies nativas del género capsicum existentes en el Ecuador mediante la cromatografía líquida de alta definición”* la cual es éter etílico:hexano (3:1).

Las placas de cromatografía fueron reveladas con gas yodo para observar mejor la separación de las sustancias. El estándar de capsaicina fue donado por la empresa ASEAL ubicada en Belén de Heredia, entregado por la ingeniera en alimentos Gabriela Solís. La sustancia patrón es una oleoresina de capsicum 1MM (1 millón en la escala de Scoville) y fue de utilidad como referencia en los análisis cromatográficos. El sistema utilizado para llevar a cabo las cromatografías fue un sistema cerrado, se impregno un papel de filtro con la fase móvil y se colocó alrededor de las paredes internas del sistema para crear una presión de vapor uniforme y aumentar de esta manera la capilaridad.

Figura 26. Estándar de capsaicina utilizado para los análisis



Nota: Elaboración propia

Análisis del aceite de CBD

El aceite de CBD utilizado fue importado por “CBD Costa Rica” cuyo número de contacto se encuentra en su página web https://www.facebook.com/CBDCostaRica/?ref=br_rs, mediante la cual, las distintas personas pueden realizar sus pedidos. El aceite es un aceite de espectro completo rico en CBD elaborado por el laboratorio earth science tech (ETST) el cual tiene su sede en Doral, Florida, Estados Unidos. El aceite fue reenvasado y reetiquetado en Costa Rica por CBD Costa Rica para no involucrar al laboratorio fabricante en la distribución de un producto sin registro sanitario en Costa Rica. El aceite se utiliza meramente con propósitos de investigación y la importación de estos productos es totalmente legal en Costa Rica como lo menciona el Director del ICD Guillermo Araya en una entrevista realizada por CRhoy el 11 de febrero de 2019 la cual está documentada en video. El laboratorio ETTS en su página oficial indica que ninguno de sus productos posee una cantidad de THC mayor al 0,3% y poseen registro sanitario en Estados Unidos. Esto se corroboró también en pruebas colorimétricas en el laboratorio.

Figura 27. Aceite de CBD utilizado en la formulación (proveedor: CBD Costa Rica)



Nota: Elaboración propia

Colorimetría

Ensayo con la sal de azul sólido B

Este método colorimétrico fue tomado del manual de Métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis de la Oficina de las Naciones unidas contra la Droga y el Delito [UNODC] (2010) pág.37

- Reactivos

Reactivo A: Éter de petróleo

Reactivo B: Sal de azul sólido B 1% peso/peso diluido con sulfato anhidro de sodio

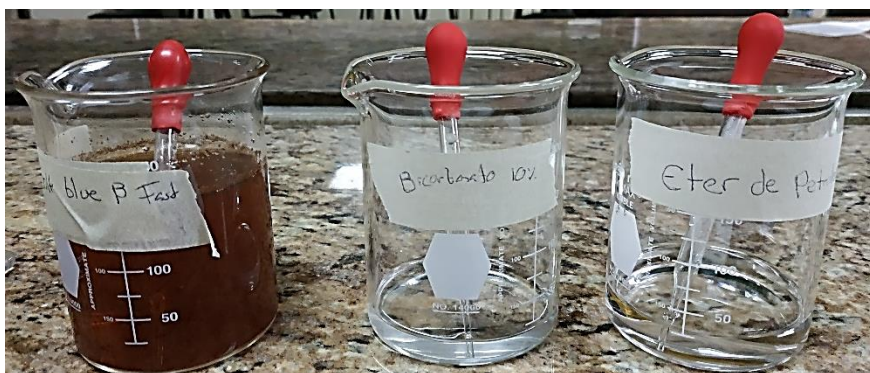
Reactivo C: Bicarbonato de sodio 10% peso/peso solución acuosa

- Método

Doblar dos papeles de filtro superpuestos en cuartos y abrirlos parcialmente de manera que formen un embudo; colocar una pequeña cantidad de muestra pulverizada en el centro del papel superior. Añadir dos gotas de reactivo A, dejando que el líquido penetre en el papel de filtro inferior. Desechar el papel de filtro superior y déjese secar el papel de filtro inferior. Añadir una pequeñísima cantidad de reactivo B en el centro del papel de filtro y añádanse luego dos gotas de reactivo C.

- Resultados: Una mancha de color rojo-púrpura en el centro del papel de filtro es indicio de un producto que contiene cannabis. Este color es una combinación de los colores de los diferentes cannabinoides que son los principales componentes del cannabis: THC = rojo, CBN = púrpura, CBD = anaranjado.

Figura 28. Reactivos utilizados en el Ensayo con Azul sólido B



Nota: Elaboración propia

Prueba con reactivo Duquenois-Levine modificado.

Procedimiento: se colocó una pequeña muestra de aceite de CBD en un tubo de ensayo. Se Agregó una pequeña cantidad de reactivo Duquenois-Levine modificado (10 g de vainillina y 5 mL de acetaldehído a 500 mL de etanol) y una cantidad igual de ácido clorhídrico concentrado, se agitó y dejó reposar durante unos minutos. Se desarrolló un color azul a púrpura en presencia de cannabinoides. Se Agregó una pequeña porción de cloroformo, se agitó y dejó que las capas se separaran. Un color violeta a púrpura en la capa de cloroformo indica una prueba positiva para los cannabinoides. (SWGDRUGS, 2005)

Figura 29. Prueba Duquenois modificado en aceite de CBD



Nota: Elaboración propia

Estimación teórica de la permeabilidad cutánea de los principios activos mediante modelos QSAR

Para la estimación del coeficiente de permeación y el flujo máximo se utilizaron las ecuaciones establecidas por Guy (2010) en su trabajo sobre la aplicación de modelos QSAR en la estimación de la penetración dérmica de sustancias químicas. Para el cálculo de los descriptores necesarios para poder desarrollar la ecuación del coeficiente de permeación (LogKp) se utilizó el software diseñado por VCCLAB llamado AlogPS en el cual se estiman los valores de coeficiente de partición octanol/agua (LogP) y la solubilidad en agua (LogS). El peso molecular (MW) se tomó de la base de datos PubChem.

Tabla 8. Descriptores de los principios activos

Principio Activo	MW	Log p	Log S	C _{wat} ^{sat}
Cannabidiol	314.469 g/mol	6.10	-4.40	12.52 µg/cm ³
Capsaicina	305.418 g/mol	3.80	-4.56	8.412 µg/cm ³

LogS debe ser convertido en C_{wat}^{sat} mediante la siguiente ecuación $C_{\text{wat}}^{\text{sat}} = S * MW * 1000$ En donde $S = 10^{\text{LogS}}$.

Nota: Elaboración propia

Para la determinación del coeficiente de permeación (Kp) se extrapolaron los datos de los descriptores moleculares obtenidos a la ecuación $\text{LogKp} = -2.7 + 0.71 * \text{LogP} - 0.0061 * \text{MW}$ de la siguiente manera:

$$\text{Cannabidiol: LogKp} = -2.7 + 0.71 * (6.10) - 0.0061 * (314.469) = -0.287 \approx \text{Kp} = 0.516 \text{ cm/h}$$

$$\text{Capsaicina: LogKp} = -2.7 + 0.71 * (3.80) - 0.0061 * (305.418) = -1.865 \approx \text{Kp} = 0.0136 \text{ cm/h}$$

$$\text{En donde } \text{Kp} = 10^{\text{Log Kp}}$$

La corrección de la Kp se hace mediante la ecuación de Cleek & Bunge extrapolando los datos de las Kp en la ecuación $\text{Kp corr} = \text{kp} / (1 + (\text{kp} * \sqrt{\text{MW}} / 2.6))$ como se muestra a continuación:

$$\text{Cannabidiol: Kp corr} = 0.516 / (1 + (\text{kp} * \sqrt{314.469} / 2.6)) = 0.114 \text{ cm/h}$$

$$\text{Capsaicina: Kp corr} = 0.0136 / (1 + (\text{kp} * \sqrt{305.418} / 2.6)) = 0.0124 \text{ cm/h}$$

Para la determinación del flujo máximo (Jmax) se extrapolan los datos obtenidos de la Kp corr en la ecuación $\text{Jmax} = \text{Kp corr} * C_{\text{wat}}^{\text{sat}}$ de la siguiente forma:

$$\text{Cannabidiol: Jmax} = 0.114 * 12.52 = 1.427 \text{ µg/cm}^2/\text{h}$$

$$\text{Capsaicina: Jmax} = 0.0124 * 8.412 = 0.104 \text{ µg/cm}^2/\text{h}$$

Formulación

Se inició con pruebas utilizando solo excipientes para conocer el comportamiento de la mezcla de miristato de isopropilo y la vaselina sólida. Se colocaron 10 gramos de vaselina sólida en tres beaker de 50mL previamente rotulados, al primer beaker se añadió 1 gramo de miristato de isopropilo, al segundo 2 gramos y al tercero 4 gramos. Se colocaron en un baño maría y se esperó a que la vaselina se reblandeciera, una vez fundida la vaselina se procedió a agitar vigorosamente las mezclas con un agitador de vidrio con la finalidad de homogenizar ambas sustancias.

Una vez homogéneas, se dejaron enfriar las mezclas agitando constantemente pero con menor intensidad. Se observó la apariencia, consistencia, comportamiento sobre la piel, extensibilidad de las mezclas, siendo la de 4 gramos de miristato de isopropilo la que mejor consistencia mostro; sin embargo, se debió reducir un poco la cantidad de miristato de isopropilo al tomar en cuenta la consistencia de los principios activos a agregar en la fórmula y se determinó que la cantidad de Miristato de isopropilo que se debía utilizar en la formulación era de aproximadamente el 23% con respecto a la vaselina para lograr una consistencia ideal.

Se procedió a preparar 84.83 gramos de formulación pesando 59,9 gramos de vaselina sólida, 16,01 gramos de miristato de isopropilo, 8.86 gramos de aceite de cannabidiol y 0.06 gramos de extracto de capsaicina de Ají. Se siguió el mismo procedimiento para realizar una segunda fórmula utilizando el extracto de capsaicina obtenido del chile panameño. El aceite de cannabidiol tiene una concentración de 1500mg de CBD en 30ml de aceite por lo que se añadieron 10ml (8,86g) lo que es equivalente a 500mg de CBD y representa el 11% de la formulación.

Ambas formulaciones se calentaron en baño maría y se dejó fundir la vaselina, una vez reblandecida se agitó la formulación con un agitador de vidrio hasta lograr homogeneidad y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente se procedió a envasar el producto en cremeras de 5 gramos y en tubos metálicos de 20 gramos (figura 38).

Figura 30. Ensayos de exploración con vaselina y miristato de isopropilo para la definición de la matriz óptima de pre formulación



Nota: Elaboración propia

Figura 31. Peso de excipientes utilizados en la formulación



Nota: Elaboración propia

Figura 32. Formulación de ungüento final y envasado



Nota: Elaboración propia

Capítulo IV. Análisis de resultados

Fundamento Teórico sobre el uso terapéutico del Cannabidiol y cannabinoides como tratamiento del dolor.

Hallazgos bibliográficos

Se analizaron más de 18 estudios clínicos como base para el fundamento teórico de la posible utilidad del Cannabidiol y los extractos con cannabinoides para tratar la sintomatología del dolor. Estos estudios revelan que al igual que la capsaicina, el Cannabidiol es un agonista de los receptores TRPV1, cuya acción prolongada genera la desensibilización del receptor y la consecuente depleción de la concentración de sustancia P, la cual funciona como neurotransmisor de las señales del dolor.

Otro mecanismo de acción del Cannabidiol descrito en los estudios es la disminución de los niveles de factor de necrosis tumoral dado por la inhibición de la síntesis de interleucinas. El factor de necrosis tumoral es una sustancia proinflamatoria y promueve la destrucción articular en la artritis reumatoide, por lo que la disminución en las concentraciones de factor de necrosis tumoral es de gran beneficio en esta patología debido a su efecto antiinflamatorio.

Cabe mencionar que el efecto inflamatorio en la artritis reumatoide es la principal causa del dolor y la pérdida de movilidad articular, por lo tanto, al disminuir la inflamación también disminuye el dolor y mejora el cuadro de discapacidad. Es así que se puede dilucidar que un efecto antiinflamatorio dado por el Cannabidiol también lleva a un efecto analgésico y un posible retorno de la movilidad articular en el paciente.

Aunque el CBD posee poca afinidad por los receptores CB1 y CB2, según diversos estudios se ha revelado que el CBD posee una acción indirecta sobre la sensibilización del receptor CB2 el cual estimula una respuesta antiinflamatoria. Otro mecanismo de acción importante presentado por el CBD que le confiere relevancia a su uso en la AR es la inhibición de la recaptura de adenosina, lo cual genera un aumento de las concentraciones de adenosina y un consecuente efecto inmunosupresor, esto es relevante ya que la AR al ser una enfermedad autoinmune, es conveniente aminorar los efectos producidos por el “ataque” del propio sistema inmune a las articulaciones y esto se logra con el efecto inmunosupresor.

En la siguiente tabla se enumeran 18 estudios y un breve resumen de su contenido o principal conclusión con respecto al uso del Cannabidiol o extractos con cannabinoides en el tratamiento de diversos tipos de dolor.

Tabla 9. Estudios clínicos sobre la utilidad terapéutica de los cannabinoides en el tratamiento de distintos tipos de dolor.

Autores y Año	Sinopsis
Abshire S. (2015)	El Cannabidiol a nivel transdermico reduce la inflamación y el dolor inducido por artritis en ratas
Pérez J. (2013)	Evaluación bioconductual experimental, en ratas, del efecto analgésico y ansiolítico de un extracto de cannabis cultivado en Costa Rica
(Fiz y cols., 2011) citado por (Ramos, 2017)	Se encontró que el consumo de cannabis, está asociado con efectos beneficiosos sobre varios de los síntomas de la fibromialgia, incluyendo el alivio del dolor y la rigidez muscular.
(Johnson y cols., 2013). Citado por (Ramos, 2017)	Los resultados mostraron que el Sativex (CBD+THC) produjo una mejora en la intensidad del dolor oncológico en pacientes con cáncer avanzado comparado con el placebo, mientras que el grupo THC no mostró cambios significativos.
Iskedjian (2007) citado por ANMAT (2016)	Los cannabinoides reducen el dolor neuropático crónico en la EM presentando un efecto clínico y estadísticamente significativo.
Martin-Sánchez (2009) citado por ANMAT (2016)	Tratamiento con cannabis fue moderadamente eficaz para el tratamiento del dolor crónico.
Correa Castillo (2009) citado por ANMAT (2016)	Los cannabinoides fueron superiores al placebo en el alivio del dolor central.
Phillips (2010) citado por ANMAT (2016)	El cannabis fumado posee resultados superiores a los obtenidos con placebo en la reducción del dolor relacionado con la neuropatía sensorial distal asociada a HIV
Lynch (2011) citado por ANMAT (2016)	los cannabinoides poseen un efecto analgésico significativo comparado con el placebo
Koppel (2014) citado por ANMAT (2016)	El extracto de cannabis oral es eficaz en la reducción del dolor central.

Desphande (2015) citado por ANMAT (2016)	Todos los estudios demostraron beneficios estadísticamente significativos en el alivio del dolor.
Boychuk (2015) citado por ANMAT (2016)	Los cannabinoides deben considerarse como una terapia alternativa en aquellos pacientes con dolor intratable.
Whiting (2015) citado por ANMAT (2016)	Los estudios en general sugieren mejoras en la disminución del dolor neuropático de cualquier etiología.
Andreae (2015) citado por ANMAT (2016)	El cannabis inhalado redujo en el corto plazo (días/semanas) el dolor neuropático crónico en uno de cada seis pacientes tratados.
Petzke (2016) citado por ANMAT (2016)	Los cannabinoides y el placebo no difieren en términos de seguridad. El tratamiento con cannabinoides, en un plazo corto e intermedio, puede ser considerado en pacientes seleccionados con dolor neuropático como medida terapéutica luego de la falla en los tratamientos habituales.
UB0JQD2AB9	Cannabis fumado para el dolor neuropático- Un ensayo controlado aleatorio.
I8HTOQK6L5	Los cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico no oncológico, una revisión sistemática de ensayos aleatorios.
MXO99OBA73	Cannabis como complemento o sustituto de los opiáceos en el tratamiento del dolor crónico.

Nota: Elaboración propia

En base a estos 18 estudios se puede conjeturar que el Cannabidiol y los cannabinoides en general tienen utilidad terapéutica en el manejo del dolor, ya que dan a conocer el poder analgésico de los cannabinoides. Estos estudios han demostrado capacidad analgésica en diferentes modelos de dolor agudo, dolor crónico, dolor oncológico y no oncológico, inflamatorio y neuropático. Además se encontraron diversos estudios descritos en el marco teórico de esta investigación que avalan los efectos terapéuticos de los cannabinoides en otras patologías como enfermedad de parkinson, acné, trastornos del sueño, diabetes, etc.

La seguridad y tolerabilidad del Cannabidiol como principio activo es fundamentado de manera teórica en esta investigación ya que metanálisis como el de García (2015) determinan que

según diversos estudios en modelos animales, el Cannabidiol ha demostrado despertar la misma adicción que el placebo y la Organización mundial de la Salud en 2017 detalla en un informe de tres páginas que los diversos estudios en modelos animales utilizando CBD como principio activo demuestran que la dependencia al CBD es escasa.

En esta investigación se toma como evidencia sobre seguridad del Cannabidiol en humanos el Epidiolex®, fármaco diseñado y registrado por GW pharmaceuticals, cuyo principio activo es el Cannabidiol, fue aprobado por la FDA el presente año 2019. Los ensayos clínicos sobre seguridad, tolerabilidad y eficacia, presentados por GW pharmaceuticals para comercializar este tratamiento anticonvulsivo sometidos a un análisis exhaustivo por parte de la administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA) son una fuerte evidencia de que el Cannabidiol es seguro para ser utilizado en una formulación.

Fundamento Teórico sobre el uso terapéutico de la Capsaicina como tratamiento del dolor.

Para evidenciar la seguridad y tolerabilidad de la capsaicina se recurre a la legislación sanitaria en Costa Rica, ya que el decreto 35595-S establece que la Capsaicina en concentraciones de 0,025% a 0,075% es de venta libre en el país; el hecho de que sea un medicamento que no requiera prescripción médica se debe a que se posee una amplia experiencia y información sobre su uso además de un análisis previo por el Ministerio de Salud en donde se resalta que sus beneficios son mayores que sus riesgos potenciales, que posee bajo potencial de uso indebido o abuso y que no es necesaria la intervención de profesionales de la salud para su uso seguro y eficaz.

Es necesario hacer un análisis en los estudios para conocer la utilidad de esta molécula en el dolor producido por la artritis, el mecanismo de acción farmacológico presentado por la Capsaicina es el agonismo de los receptores TRPV1, los cuales son receptores involucrados en respuestas a estímulos dolorosos como temperatura, presión y cambios de pH. El estímulo de este receptor favorece la liberación de sustancia P (neurotransmisor de dolor), pero el estímulo constante de este receptor por parte de la Capsaicina genera una desensibilización del receptor, lo que conlleva a una consecuente depleción de las concentraciones de sustancia P y por lo tanto un efecto analgésico.

Además, La afluencia de calcio desencadenada por la activación de TRPV1 en las células endoteliales simula el impacto de la tensión tangencial, aumentando la expresión de enzimas

antioxidantes sensibles a inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (Cox-2), trombomodulina y factor de transcripción Nrf2, disminuyendo la expresión de proteínas proinflamatorias y un consecuente efecto antiinflamatorio.

En la siguiente tabla se describen los estudios clínicos que permiten conocer el mecanismo farmacológico real por el cual la capsaicina genera un efecto analgésico y antiinflamatorio.

Tabla 10. Mecanismos de acción presentados por la Capsaicina con una posible relación terapéutica en el dolor producido por la artritis reumatoide según estudios clínicos

Estudio clínico	Mecanismo de acción	actividad
<p>Mapp P, Kidd B. (1994) The role of substance P in rheumatic disease.</p> <p>Cuello AC, Del Fiacco M, Paxinos G. (1978) The central and peripheral endings of the substance P-containing sensory neurons in the rat trigeminal system</p>	<p>La capsaicina interacciona (agonismo) con el receptor vaniloide VR1 de las fibras sensitivas tipo C.</p> <p>La capsaicina favorece la liberación e inhibe la biosíntesis y el transporte axonal de la substancia P, lo que conlleva una depleción de la substancia P en el sistema nervioso central y periférico.</p>	<p>Analgésico</p>
<p>Zhiming Zhu (2010) citado por Tapia (2017)</p>	<p>La afluencia de calcio desencadenada por la activación de TRPV1 en las células endoteliales simula el impacto de la tensión tangencial, aumentando la expresión de enzimas antioxidantes sensibles a inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (Cox-2), trombomodulina y factor de transcripción</p>	<p>Antiinflamatorio</p>

	Nrf2, disminuyendo la expresión de proteínas proinflamatorias.	
--	--	--

Nota: Elaboración propia

Es importante analizar el único efecto adverso reportado de la Capsaicina es la sensación de quemazón en la piel de forma dosis dependiente y una posible quemadura química a dosis altas y tiempos de exposición prolongados (dosis mayores al 5%). En la siguiente tabla se describe el efecto adverso reportado por la Capsaicina según un estudio clínico.

Tabla 11. Efectos adversos de la capsaicina a nivel tópico

Estudio clínico	Efecto adverso
Vidal A, Calderón E, Román D, Pérez F y Torres M. (2004) Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático.	<p>En un 80% de los casos puede darse sensación de quemazón o escozor cutáneo en la zona de aplicación. Esta sensación disminuye a medida que se repiten las aplicaciones y parece ser consecuencia de la liberación de sustancia P de las terminaciones nerviosas periféricas y su acumulación en la sinapsis.</p> <p>La capsaicina es insoluble en agua, por lo que puede verse dificultada su eliminación de las manos, y esto puede favorecer la irritación ocular por el contacto con los ojos.</p>

Nota: Elaboración propia

Basado en estos mecanismos de acción descritos, se puede confirmar que la capsaicina posee propiedades analgésicas y antiinflamatorias por lo que es de gran utilidad en enfermedades como la artritis reumatoide. Además de esto, la diversidad de productos registrados como Quetanza®, Capsidin®, Capsidol®, Tiobec Dol®, Reumatónil® y Casacine® respaldan el uso de la capsaicina en presentaciones tópicas con función analgésica. Para que estos productos fueran registrados tuvieron que pasar previamente por experimentación de eficacia y tolerabilidad y brindan datos de vital importancia para la dosificación tópica de la capsaicina.

Estimación de la permeabilidad cutánea de los principios activos mediante modelos QSAR

Se obtuvieron datos aproximados de permeación sobre la piel del cannabidiol y la capsaicina siendo estos 0.114 cm/h y 0.0124 cm/h respectivamente, además de los valores de flujo máximo los cuales son 1.427 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ para el CBD y 0.104 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ para la capsaicina. De acuerdo con Kroes et al (2005) citado por Bhatia et al (2014) la absorción cutánea de un material puede ser estimada de acuerdo al valor de su J_{max} previamente calculada según el siguiente parámetro:

$$A(J_{\text{max}}) = 10\%, J_{\text{max}} \leq 0.1$$

$$A(J_{\text{max}}) = 40\%, 0.1 \leq J_{\text{max}} \leq 10$$

$$A(J_{\text{max}}) = 80\%, J_{\text{max}} \text{ mayor a } 10$$

Debido a lo anterior mencionado, se le asigna por defecto, al cannabidiol un 40% y a la capsaicina un 10% de absorción en la piel, estos datos son representativos ya que nos permiten conocer el posible porcentaje de absorción a través de la piel y si es viable o no realizar una formulación tópica utilizando estos principios activos; estas ecuaciones permitieron una predicción de la penetrabilidad dérmica del Cannabidiol y la Capsaicina.

Además, el cálculo de los descriptores moleculares permite dilucidar la liposolubilidad de ambos principios activos y proporciona una idea de que vehículo utilizar dadas sus características fisicoquímicas. El coeficiente de reparto ($\log p$) brinda datos de importancia en cuanto a la solubilidad de los principios activos y permite un mejor análisis a la hora de escoger los excipientes adecuados en la formulación.

Hallazgos en el laboratorio

Capsaicina

Extracción del principio activo

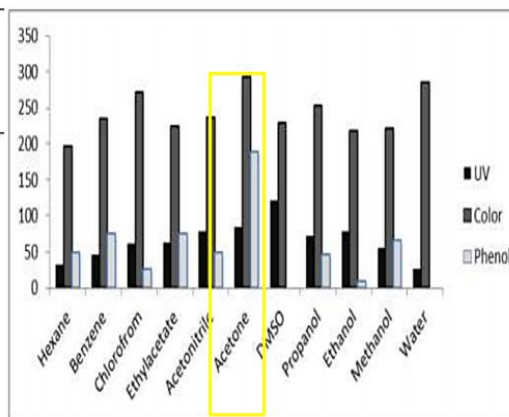
Se encontró que el isopropanol no tuvo un buen rendimiento para la extracción de capsaicina, esto debido a que los extractos obtenidos con isopropanol mostraron un tiempo de revelado en la cromatografía capa fina mayor al deseado, indicando que la concentración de capsaicina presente en los extractos era muy poca, por lo que se procedió a una búsqueda sistemática de artículos científicos referentes a la extracción de la capsaicina.

Se determinó basado en esta evidencia que el mejor solvente a utilizar en la extracción era la acetona, debido a que estudios como el realizado por Amruthraj, Lebel y Raj (2014) determinan que la acetona tiene un buen porcentaje de rendimiento en la extracción, esto fue determinado en su estudio al cuantificar la capsaicina por distintos métodos y utilizando varios solventes.

Los extractos obtenidos fueron concentrados en un rotavapor al vacío y se les realizaron pruebas cromatográficas en capa fina utilizando una oleorresina de Capsicum 1MM como solución patrón. Esto con la finalidad de demostrar que efectivamente hay capsaicina en los extractos.

Tabla 12. Elección de un mejor solvente para realizar las extracciones de Capsaicina basado en artículos científicos

Solvents	UV-Visible spectrophotometer		Phosphomolybdic acid Reduction method	
	$\mu\text{g/ml}$ Mean \pm SE	SHU	$\mu\text{g/ml}$ Mean \pm SE	SHU
Hexane	31.99 \pm 0.20	511,980	196.70 \pm 2.77	3,147,219
Benzene	46.29 \pm 0.29	740,582	234.73 \pm 1.3	3,755,772
Chloroform	61.84 \pm 1.09	989,490	272.29 \pm 0.29	4,356,675
Ethyl acetate	63.66 \pm 0.64	1,018,501	224.74 \pm 0.24	3,595,984
Acetonitrile	79.14 \pm 0.06	1,266,250	236.38 \pm 0.09	3,782,120
Acetone	84.22 \pm 0.02	1,347,439	293.37 \pm 2.78	4,694,074
DMSO	121.4 \pm 0.13	1,942,191	229.21 \pm 0.33	3,667,378
Propanol	72.36 \pm 0.04	1,157,751	253.91 \pm 0.09	4,062,598
Ethanol	77.91 \pm 0.07	1,246,523	217.52 \pm 0.19	3,480,393
Methanol	55.86 \pm 0.25	893,756	221.29 \pm 0.38	3,540,738
Water	25.51 \pm 0.27	408,123	285.30 \pm 0.33	4,564,908



Nota: Amruthraj, Lebel y Raj (2014)

Revelado e Identificación por cromatografía de capa fina

El uso del gas yodo en el revelado de las placas de cromatografía se justifica por la reacción que tiene el yodo en las insaturaciones (enlaces dobles), la capsaicina al ser una amida, reacciona

fácilmente con el yodo en su grupo carbonilo y es por esa razón que el método del gas yodo es útil en esta identificación además de proveer visualización de la separación de los carotenos en los extractos. Para la elección de la fase móvil utilizada en las cromatografías se llevó a cabo una revisión de artículos científicos, los cuales se mencionan en la siguiente tabla.

Tabla 13. Fases móviles utilizadas en la cromatografía de capa fina de acuerdo a distintos autores

Fases móviles descritas en artículos de relevancia científica		
Autor	Solventes	Proporción
Araya (2007)	diclorometano:acetonitrilo	95:5
Amruthraj, Lebel y Raj (2014)	éter de petróleo: cloroformo: acetonitrilo	40:45:15
Alvarez y Herrera (2013)	éter etílico:hexano	3:1
Das A, Ghosh B, Kundu S. (2015)	Cloroformo: Metanol: Ácido acético: Hexano	(2.85: 0.15: 0.15: 1, v / v / v)
Alpizar y Castro (2018)	CHCl ₃ / Hexano	(1:1)

Nota: Elaboración propia

Se escogió la fase móvil utilizada por Alvarez y Herrera (2013) en su artículo “*Extracción y cuantificación de Capsaicina a partir de cinco especies nativas del género capsicum existentes en el Ecuador mediante la cromatografía líquida de alta definición*” la cual es éter etílico:hexano (3:1), esta fase móvil se escogió debido a que Alvarez y Herrera observaron una muy buena separación de las sustancias presentes y los reactivos son de fácil acceso en el laboratorio. Este estudio muestra que utilizando esta fase móvil la capsaicina tiene un Rf de 0.18.

En las siguientes tablas se muestran los Rf obtenidos con los distintos extractos utilizando tanto acetona como isopropanol como solventes. Estos resultados evidencian que efectivamente se extrajo capsaicina.

Tabla 14. Rf obtenidos para las distintas corridas cromatográficas utilizando distintas partes del material vegetal con acetona como solvente.

Extracto utilizando acetona como solvente	Rf
Semillas de chile panameño	0,15
Material vegetal de chile panameño	0,19
Material vegetal de Ají	0,16
Estándar (diluido en acetona)	0,16

Nota: Elaboración propia

Tabla 15. Rf obtenidos para las distintas corridas cromatográficas utilizando isopropanol como solvente

Extracto utilizando isopropanol como solvente	Rf
Semillas de chile panameño	0,19
Semillas de Ají	0,16
Estándar (diluido en isopropanol)	0,17

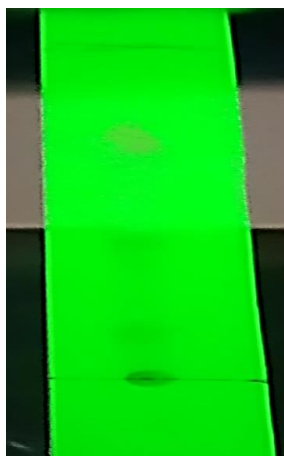
Nota: Elaboración propia

Figura 33. Cromatografía capa fina del estándar de capsaicina



Nota: Elaboración propia

Figura 34. Revelado de placa con estándar de capsaicina en cámara de luz UV



Nota: Elaboración propia

Figura 35. Cámara de gas yodo para el revelado de las cromatografías



Nota: Elaboración propia

Figura 36. Cálculo de Rf del estándar de Capsaicina



Nota: Elaboración propia

Figura 37. Cromatografía de las muestras extraídas con acetona como solvente



*Orden de muestras: semillas de *C. chinense* (A), material vegetal de *C. baccatum* (B), material vegetal de *C. chinense* (C), solución patrón (D)

Nota: Elaboración propia

Figura 38. Placa cromatográfica de los extractos obtenidos con isopropanol como solvente



* Orden de muestras: semillas de *C. chinense* (A), semillas de *C. baccatum* (B), solución patrón (D)

Nota: Elaboración propia

Cannabidiol

La prueba colorimétrica con el reactivo Azul solido B muestra una coloración naranja, lo cual indica la presencia de CBD en el aceite ya que según los resultados descritos para esta prueba, una mancha de color rojo-púrpura en el centro del papel de filtro es indicio de un producto que contiene cannabis. El color de la muestra de aceite sometida a esta prueba fue naranja, la cual indica la presencia de Cannabidiol.

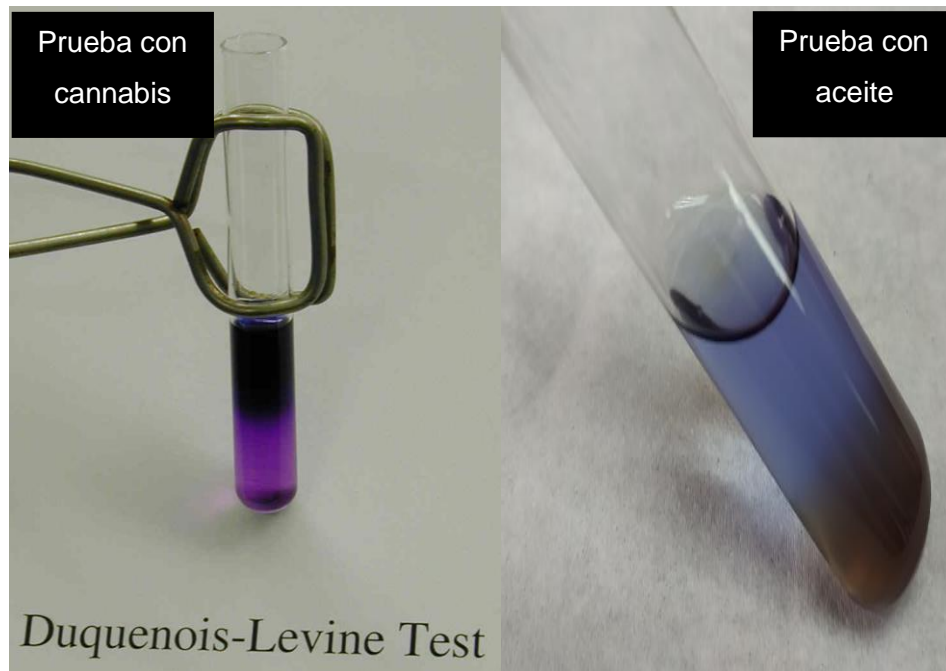
Figura 39. Muestra de aceite de CBD sometida al ensayo colorimétrico con azul solido B



Nota: Elaboración propia

En la prueba con el reactivo Duquenois-Levine modificado, se muestra una coloración purpura azulada la cual es positiva para Cannabis, sin embargo, los resultados muestran una diferencia con respecto a los resultados documentados por otros estudios, debido a que el aceite utilizado en esta formulación no posee THC.

Figura 40. Diferencias en prueba duquenois modificado



Nota: imagen tomada de http://www.dea.gov/images_lab_processes.html

Formulación

Elección de la vía de administración y la forma farmacéutica

Se escogió la vía tópica debido a que es una vía cómoda, no invasiva, de fácil manejo y buena aceptación, además se disminuyen los efectos secundarios y si se presenta alguna reacción adversa es más fácil de corregir. Se puede utilizar en pacientes que tengan dificultad de deglución y ofrece un efecto terapéutico localizado y además esta vía permite una mayor concentración de principio activo en las formas farmacéuticas.

Las características fisicoquímicas de los principios activos como la liposolubilidad conllevan a la elección de un ungüento como forma farmacéutica, además, se prefirió esta forma farmacéutica para el Cannabidiol ya que es altamente liposoluble y presenta problemas en su administración oral debida a su conversión en THC al contacto con el jugo gástrico. El ungüento al ser más adherente a la piel permite mayor absorción del principio activo debido a un tiempo de exposición mayor en la superficie cutánea, dando lugar a la liberación prolongada. Debido a la ausencia de agua, los ungüentos pueden usarse una gran cantidad de ocasiones sin la necesidad de añadir conservantes, lo que hace que sea posible su aplicación en pieles demasiado sensibles.

La clasificación del ungüento que se desea llevar a cabo sería un ungüento diadérmico; el cual por definición sería aquel ungüento que permite la absorción sistémica de un principio activo, sin embargo, para poder entrar en dicha clasificación es necesario realizar pruebas de permeabilidad cutánea las cuales no se poseen en este momento.

Elección y discusión sobre los excipientes utilizados

Se utilizó el handbook of pharmaceutical excipients sexta edición (2009) como referencia primordial para conocer los excipientes y las proporciones adecuadas de estos para formular el ungüento y obtener un producto homogéneo. En este manual se indican los usos y las concentraciones de excipientes que se utilizan para dicho uso, además de incompatibilidades con otras sustancias, estabilidad del excipiente y sus especificaciones de acuerdo a las diferentes farmacopeas.

Se empleó vaselina sólida como excipiente, que es una mezcla homogénea de hidrocarburos saturados de cadena larga. Al ser una mezcla presenta un punto de fusión no definido, observándose un reblandecimiento en las proximidades de los 36 °C y completándose el

paso al estado líquido sobre los 60 °C. El punto de ebullición está sobre los 350 °C. La vaselina es hidrófoba, es decir, prácticamente no se disuelve en agua, y es menos densa que esta (0,9 g/cm³).

El handbook of pharmaceutical excipients en su página 481 describe que la vaselina se utiliza principalmente en formulaciones farmacéuticas tópicas como una base emoliente-ungüento; es mal absorbida por la piel y se utiliza también en formulaciones transdérmicas. Es un material inherentemente estable debido a su naturaleza no reactiva, por esta misma razón posee pocas incompatibilidades.

Se utilizó miristato de isopropilo, el cual es un emoliente polar y se usa en preparaciones medicinales, cosméticas y tópicas donde se desea una buena absorción en la piel ya que es un promotor de la permeabilidad cutánea. El miristato de isopropilo se utilizó con el fin de promover la absorción del Cannabidiol a través de los estratos cutáneos y además permitir la homogeneidad de los principios activos en la formulación.

Según el handbook of pharmaceutical excipients en su página 348 indica que el miristato de isopropilo es un emoliente no graso que se absorbe fácilmente por la piel, es un componente adecuado para su uso como vehículo en fármacos transdérmicos. Es resistente a la oxidación y la hidrólisis, y debe ser almacenado en lugares bien cerrados en recipientes adecuados, en un lugar fresco, seco y protegido de la luz.

El peso de 0,06 gramos de extracto de capsaicina representa el 0.075% de la fórmula, esta concentración es utilizada ya que distintos metanálisis como el de Alcántara y Sánchez. (2017) señala que los estudios indican que el alivio del dolor en AR se da a partir de concentraciones de 0,025% de capsaicina a nivel tópico. Los 500mg de CBD utilizados en la fórmula se destinaron de esa manera asumiendo que el paciente coloca aproximadamente 1 gramo de ungüento por aplicación.

Esto con la finalidad de tener 6,4 mg por dosis ya que el estudio realizado por Abshire (2015) señala que las dosis analgésicas/antinflamatorias de CBD a nivel tópico se dan a partir de 6,4mg hasta 64mg por dosis. Por lo que las concentraciones finales de principio activo deseadas del ungüento son: Extracto de capsaicina 0,075% y aceite de cannabidiol 11% (equivalente a 500mg de CBD)

Análisis de compatibilidad principio activo-excipiente

La compatibilidad de los principios activos se justifica de manera experimental ya que al mezclar los excipientes con los principios activos utilizando el método adecuado, existe solubilidad y homogeneidad total de todos los componentes de la formulación y al enfriar la mezcla se evidenció la presencia de una sola fase, lo cual indica que todos los componentes son compatibles.

Además, los datos teóricos brindados por el análisis QSAR realizado en esta investigación permitieron conocer la liposolubilidad de los principios activos y la necesidad de utilizar excipientes poco polares, como en este caso la vaselina sólida y el miristato de isopropilo como emoliente polar para dar una polaridad intermedia a la formulación. El handbook of pharmaceutical excipients contiene un apartado en cada excipiente explicando sus incompatibilidades y esto fue tomado en cuenta en el momento de escoger los excipientes para la formulación.

La vaselina al ser una sustancia inerte, no reacciona con los principios activos ni con los demás excipientes y su carácter hidrófobo es ideal para albergar los principios activos liposolubles, como en este caso el CBD y la Capsaicina.

La estabilidad de la fórmula a lo largo del tiempo demuestra que no hay separación de fases, decoloración, ni ninguna señal que indique incompatibilidad entre los compuestos de la formulación, además, las características bactericidas y fungicidas de la capsaicina de la mano con la falta de agua en la formulación permite la ausencia de conservantes los cuales podrían influir negativamente en la compatibilidad de la formulación.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

Se concluyó mediante la recopilación de ensayos clínicos y diversos artículos científicos que el Cannabidiol (CBD) y el aceite de cannabis de amplio espectro rico en cannabidiol poseen propiedades farmacológicas capaces de aliviar distintos tipos de dolor, los ensayos muestran que el CBD tiene un efecto analgésico/antiinflamatorio y el mecanismo de acción farmacológico que conlleva a dicho efecto es que el CBD puede aminorar los efectos producidos por el Factor de Necrosis Tumoral (TNF, molécula promotora de inflamación), ya que se ha demostrado que inhibe la producción de diversas citoquinas (IL-8, IL-10, TNF-D, IFN γ) Lo que indica efectos beneficiosos en enfermedades inflamatorias/autoinmunes, este efecto antiinflamatorio conlleva posteriormente a un efecto analgésico.

El análisis de estudios clínicos y la cantidad de fármacos ya registrados tanto nacional como internacionalmente que utilizan la Capsaicina como principio activo, permiten ilustrar la utilidad terapéutica de la Capsaicina como analgésico cuyo mecanismo de acción esta descrita como el agonismo con el receptor vaniloide VR1 de las fibras sensitivas tipo C seguida por la desensibilización y la reducción de la respuesta al receptor TRPV1. En consecuencia, los axones sensoriales de pequeño diámetro se hacen menos sensibles a una variedad de estímulos, lo que produce respuestas de dolor reducido y, por ello, analgesia. Además favorece la liberación e inhibe la biosíntesis y el transporte axonal de la sustancia P, lo que conlleva una depleción de la sustancia P en el sistema nervioso central y periférico.

Debido a esta información recopilada sobre el Cannabidiol y la Capsaicina se puede conjeturar que, dadas sus propiedades terapéuticas, estos principios activos resultan de utilidad para el tratamiento sintomático del dolor en la artritis reumatoide.

Se determinó experimentalmente que los principios activos utilizados son compatibles con vaselina y miristato de isopropilo, esto mediante pruebas físicas y visuales. La consistencia y apariencia final del ungüento así como el comportamiento de la formulación en piel a temperatura corporal y extensibilidad comprueban que existe compatibilidad entre los principios activos y los excipientes, además de la estabilidad del producto final y sus características organolépticas. El uso de estos excipientes también fue fundamentado de manera teórica.

Se diseñó y envaso un prototipo de ungüento a base de cannabidiol y capsaicina, cuyos usos como analgésico/antiinflamatorio fueron fundamentados de manera teórica mediante la recopilación de estudios clínicos y artículos científicos. Se caracterizaron los principios activos

como parte de la preformulación y se examinó la compatibilidad entre los principios activos y los excipientes escogidos para comprobar que el vehículo fuera el adecuado.

CAPÍTULO VI. RECOMENDACIONES

1. Al ministerio de salud tomar en cuenta la evidencia existente sobre los efectos terapéuticos del cannabidiol para promover la investigación con derivados del cannabis en el país y sus respectivas regulaciones.

2. A los futuros investigadores que deseen seguir la línea de esta investigación ampliar los estudios llevando a cabo pruebas experimentales en modelos animales y de permeabilidad in vitro así como la cuantificación de los principios activos para la mejor definición de las dosis. Además proceder con la separación de la Capsaicina de los carotenos presentes en los extractos para control de las dosis y el enriquecimiento de los extractos obtenidos.

3. A los estudiantes de la universidad, llevar a cabo investigaciones que planteen distintas alternativas para los pacientes cuyos tratamientos convencionales no logran controlar los síntomas de sus patologías.

Referencias

- Abshire S, Hammell D, Ma F, Mcilwrath S, Stinchcomb A, Westlund K, Zhang L. (2015) Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *European journal of pain* (London, England). Pág.1
- Abud, C; Díaz, E; Medrano, M; Orozco, J; Pacheco, C; Pozos, J; Ramos, F; Robles, M; Santana, E. (2005) Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. *Revista de Investigación Clínica. Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide*. Vol. 57, pág. 735.
- A. C. C. (2004). II: De droga maldita a remedio milagroso. (Spanish). *Contenido*, (490), pág 94
- Acón D, Méndes A, Zapata N. (2012) Artritis Reumatoide. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXIX* (602) pp.300-301
- Alcántara A, Sánchez C. (2017) ¿Existe evidencia científica para el empleo de la capsaicina tópica en el dolor de la osteoartritis? Grupo de trabajo de dolor de SEMERGEN. Vol.43, pp.74-75
- Alcalde, E; Cantero, S; Gómez, J; Sánchez, F. (2003) Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias*. Vol 27 pág 360
- Alpízar I, Castro O. (2018) Caracterización de capsaicina en frutos de *Capsicum annum*, variedad habanero y su impacto medicinal como principio para controlar procesos inflamatorios. Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Facultad de Farmacia. P.6

- Alpízar R, Arrieta D, Díaz J, Monge P, Sáenz R, Vega J. (2017) Guías de manejo de artritis reumatoide Consenso 2016 Asociación Costarricense de Reumatología. Acta médica costarricense. vol.59(3) pp.106-107
- Allevato, M. (2007) Sistemas terapéuticos transdérmicos. Acta de Terapia Dermatologica; 30: 154, pp.155-159
- Alvarez J, Nuno BL, Alcocer JA. (2005) Rheumatic diseases and labor disability in adult rural population. Rev Med Inst Mex Seguro Soc;43(4):287-92
- Álvarez V, Cervantes M, Ferrer V, Menéndez J. (2004) Enfermedades articulares en una comunidad cerrada: experiencia de dos años de trabajo. Rev Cub Med Mil v.33 n.4, Ciudad de la Habana, pp.3-4
- Anaya, J; Delgado, A; Granados, J; Martín, J. (2006) Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿qué esperar de América Latina? Revista biomédica del instituto nacional de salud. Vol 26, pág. 326
- Anaya, J; Cadena, J; Moreno, E; Tobón, S; Vinaccia, S. (2005) Evaluación de la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. International journal of psychology and psychological therapy, Vol. 5, pp. 47-48
- Andario M. (2013) PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE UNA FORMA FARMACÉUTICA MAGISTRAL ORAL LÍQUIDA PEDIÁTRICA DE CAPTOPRIL. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. P.14
- ANMAT (2016) Uso Terapéutico de los Cannabinoides. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica. Programa ETS. Ministerio de salud de Argentina, pp.5-11
- Aman T, Rashid A, Khokhar I (1993) Spectrophotometric Determination of

Cannabidiol. Analytical Letters. 26(10): pp. 2113-2125

- Amruthraj J, Lebel A, Raj P. (2014) Impact of Organic Solvents in the Extraction Efficiency of Therapeutic Analogue Capsaicin from Capsicum chinense Bhut Jolokia Fruits. International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, pp.159-164
- Araya, F. (2007) Desarrollo de un producto tópico de uso veterinario con propiedades analgésicas, a partir de capsaicina extraída de Capsicum annum. Tesis para licenciatura en química industrial. Universidad Nacional. Costa Rica
- Araya, G. (11 de febrero de 2019) Cannabis medicinal en CR: posición del ICD ante el registro de productos con CBD. FUNDACAA, Recuperado de <https://www.youtube.com/watch?v=oVMO1YnGrGc&list=PLJFTLftzZbfPr-XeFnj0Q136TiqfqAKqP&index=4&t=0s>
- Asamblea Legislativa (11 de setiembre de 2014) Ley para la investigación, regulación y control de las plantas Cannabis y Cábamo para uso medicinal, alimentario e industrial. Expediente N° 19.256. La Gaceta, pp.7-13, recuperado de https://www.imprentanacional.go.cr/pub/2014/09/11/ALCA47A_11_09_2014.pdf
- Asociación Costarricense de Reumatología [ACR] (2011) Acta Médica Costarricense. ISSN 0001-6002/2011, pág.19
- Ávila, J ; Chía, H; Hanco, J; Galarza, C; Gámez, D; Gutiérrez, E; Ñavincopa, M; Ramos, W; Ronceros, G; Santiani, J; Vilcarromero, M. (2007) Eficacia y seguridad de la terapia tópica con capsaicina 0,075% versus mentol 1%, en el tratamiento del prurito de la foliculitis eosinofílica asociada al virus de la inmunodeficiencia adquirida. Anales de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos. ISSN 1025 – 5583, pp.244 - 248

- Bhatia S, Kromidas L, Schultz T, Shen J. (2014) An in silico absorption model for fragrance materials. Food and Chemical Toxicology (74), pp.164-176
- Bozziere I, Gómez L, Monsreal J, Pacheco Y, Valencia O, Villa N, Zaragoza E. (2011) Biotecnología de plantas medicinales: generando fármacos de un futuro tornado presente. Temas de Ciencia y Tecnología vol. 15 número 43. pp 13 – 20
- Camacho F. Conejo J. Moreno J. (2018) Manual de Dermatología, 2.ª edición, Vol. 1. Editorial Aula Médica. Capítulo 1, pp.4-22
- Cardiel MH, Rojas J. (2002) Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. Clin Exp Rheumatol;20(5):617-24
- Cedrón, J. (2013) La molécula destacada: la capsaicina. Revista de Química PUCP, vol. 27, pp.7-8
- Cerón, T., Munguía, R., García, S.(2014). Actividad antimicrobiana de extractos de diferentes especies de chile (capsicum). Revista Iberoamericana de Ciencias, 1, 213-22
- Chipantiza H. (2017) Extracción de capsaicina y evaluación de su actividad antimicrobiana frente a: Aspergillus niger, Bacillus cereus, Clostridium perfringens, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa. UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO. P.17
- Colegio de Médicos de Segovia. (2014) Dolor. Definición y Clasificación. curso de cuidados paliativos, p.1. recuperado de <http://www.comsegovia.com/paliativos/pdf/curso2014/sesion2/1%20DOLOR.DEFINI.DIAGINTERDISCIPLINAR.SESION2.pdf>

- Cuello AC, Del Fiacco M, Paxinos G. (1978) The central and peripheral endings of the substance P-containing sensory neurons in the rat trigeminal system. *Brain Res* 8 de septiembre de 1978; 152: pp. 499-500.
- Deal C, Schnitzer T, Lipstein E, Seibold J, Stevens R, Levy M. (1991) Treatment of arthritis with topical capsaicin: A double-blind trial *Clin Ther.*, 13, pp. 383-395
- Decreto 35595-S (2009) Declaración de Medicamentos de Venta Libre. Ministerio de Salud de Costa Rica, Sistema de Información Jurídica. Anexo 1
- Delgado, D. (12 de agosto de 2018) Cannabis medicinal en Costa Rica. *Ameliarueda*, p.1
- Divins Triviño MJ (2003) antiinflamatorios tópicos. *Revista Farmacia Profesional*. Vol 17 Núm 1, pp.28-29
- Escalante, A. y Del Rincón I. (1999). How Much Disability in Rheumatoid Arthritis is Explained by Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 42, pp. 1712-1721
- De Filippis D, Esposito G, Iovone T, Scuderi C, Steardo L (2009) Cannabidiol: a promising drug for neurodegenerative disorders? Department of Experimental Pharmacology, University of Naples Federico II, Naples, Italy. pp.67-68
- European Medicines Agency (EMA) (2015). Qutenza. Capsaicin. European Public Assessment Report. pp. 1-3
- Fernández, J; Sagredo, O; Pazos, MR; García, C; Pertwee, R; Mechoulam, R; Martínez, J. (2012) Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid?. *British Journal of Clinical Pharmacology*, pp.324-325

- Fernández-Trujillo, J. P. (2007). Extracción convencional de oleorresina de pimentón dulce y picante I. Generalidades, composición, proceso e innovaciones y aplicaciones. *Grasas y aceites*, 58(3), 252-263.
- Galeano M (2007). Estrategias de Investigación Social Cualitativa. La Carreta Editores: Medellín (Colombia) pp 20-21
- García, G. (2017) Marihuana Medicinal en Costa Rica. Semanario Universidad. Universidad de Costa Rica. Recuperado de <https://semanariouniversidad.com/opinion/marihuana-medicinal-costa-rica/>
- García, L., Morales, J., Figueredo, Y., Montalbán, M., & Cabrera Suárez, H. (2007). Potencial terapéutico de los cannabinoides como neuroprotectores. (Spanish). *Revista Cubana De Farmacia*, 41(3), pág.3
- García, M. (2015). Cannabis y enfermedad de parkinson. UNAM. México. Pág 1-3
- Grotenhermen F, (2006) Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*; 1(1):10-14, pp 11-14
- Gómez, A; Mandrile, E; Melucci, J; Quiroga, P. (1995) Capsaicina. Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. *Acta Farm. Bonaerense* 14 (1): pp.63-70
- Gutiérrez G, Ham M, Monforte M, Vázquez F, Velázquez C. (2007) La biosíntesis de capsaicinoides, el principio picante del chile. *Revista Fitotecnia Mexicana*, vol. 30, pp. 353–360, 2007.
- Guy R. (2010) PREDICTING CHEMICAL UPTAKE INTO SKIN. University of Bath. Recuperado de https://www.soci.org/-/media/Files/Conference-Downloads/2012/Uptake-Across-the-Leaf-Cuticle-and-Skin-Nov-2012/Richard_Guy_Presentation.ashx?la=en

- Guy R, Potts R. (1992) Predicting skin permeability. *Pharm Res*; 9(5) pp.663-669
- Hernández A, Pérez K. (2014) *Farmacología general: una guía de estudio*. McGraw-Hill. Interamericana Editores, S.A. Capítulo 3, pp.15-20
- Hernández R. (2017) *Metodología de la investigación 6ta edición*. McGraw-Hill. Interamericana Editores, S.A. pp. 129-131
- Iturralde F, López A, Ortiz J, Sierra M. (2007) *Tratado de geriatría para residentes*. Sociedad Española de gerontología y geriatría. Capítulo 71, pp. 721-723
- José Cadena. (2002) Depresión y familia en pacientes con artritis reumatoide. *Revista Colombiana De Reumatología*. Vol. 9, pág. 184
- León J (2017) EL ACEITE DE CANNABIS. Universidad Nacional Agraria La Molina, *Rev Soc Quím Perú*. 83(3). pp 261-263
- López B, Ortonobes R, García A. (2015) Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo? *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2015;8(4) pp.183-184
- Lozano J, Scior T. (2012) ¿Qué sabe Ud. acerca de...QSAR? Facultad de Ciencias Químicas, BUAP. *Rev Mex Cienc Farm* 43 (2) p.82
- Mapp P, Kidd B. (1994) The role of substance P in rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheu*; 23 (6): 3-9.
- Martini F, Tallitsch R, Timmons M. (2009) *Anatomía Humana 6ta Edición*. PEARSON EDUCACIÓN, S. A., Madrid, pp.206-208

- Menéndez JR, Álvarez VF, Cervantes MA, Ferrer V. (2004) Enfermedades articulares en una comunidad cerrada: experiencia de dos años de trabajo. *Rev Cub Med Mil*;33(4): p.3-4
- Ministerio de Salud de Costa Rica (2005) Estudio carga de enfermedad. Dirección Vigilancia de la Salud Proyecto BID-MS
- Monroy, A., González, R., García, I., Totosaus, A., & Pérez, H. M. (2008). Actividad Antimicrobiana de Extractos de *Rosmarinus officinalis* y *Capsicum annum*. Departamento de Biotecnología y Bioingeniería, 1. Recuperado de: <http://www.smbb.com.mx/congresos%20smbb/morelia07/TRABAJOS/AreaIII/Carteles/CIII-26.pdf>
- Morales J, Gonzalez L, Garcia A, Lopez MA, Villa AI, Rosales MC, (2004). Motivos y frecuencia de incapacidad laboral en pacientes con artritis reumatoide (AR) y espondilitis anquilosante (EA) [resumen]. *Rev Mex Reumatol*; 19(1):p21.
- Morales, A. (2013) Reumatología: Artritis Reumatoide. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXX. (607)*, pp. 526-527
- Moreno, S., Salcedo, S. M., Cárdenas, M. L., Hernández, J. L., & Núñez, M. A. (2012). Efecto antifúngico de capsaicina y extractos de chile piquín (*Capsicum annum* l. var *aviculare*) sobre el crecimiento in vitro de *Aspergillus flavus*. *Polibotánica*, 191-204.
- Morris, K (18 de setiembre de 2014) Medicinas con marihuana se pueden vender en Costa Rica. *Diario Extra*, p.1
- Navdeep C, Weinberg F. (2009) Mitochondrial Metabolism and Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences Volume 1177*. pp. 66 – 73

- Netzahualcoyotzi-Piedra, C., Muñoz-Arenas, G., Martínez-García, I., Florán-Garduño, B., & Limón-Pérez de León, I. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. (Spanish). *Revista Biomedica*, 20(2), pág 132.
- Organización Mundial de la Salud (2017). COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS EN FARMACODEPENDENCIA. Reunión 39. Agenda Item 5.2: CBD, pp. 1-3
- Pérez J. (2013) evaluación bioconductual experimental, en ratas, del efecto analgésico y ansiolítico de un extracto de cannabis cultivado en Costa Rica. Universidad de Costa Rica. P.62, recuperado de: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/1698/1/35831.pdf>
- Perrot S. (2016) Mecanismos neuropáticos y Síntomas en el Dolor Articular: Impacto en el Diagnostico y en el tratamiento. Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, Fact Sheet No. 12, pp.1-3
- Puebla, F. (2005) Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. Oncología Radioterápica. Instituto Madrileño de Oncología San Francisco de Asís, Madrid. 28 (3), pp.33-34
- Auleda J, Brugulat P, Larrosa M, Mompart A, Pueyo M, Surís X. (2012) Importancia de los problemas reumáticos en la población de Cataluña: prevalencia y repercusión en la salud percibida, restricción de actividades y utilización de recursos sanitarios. *Gac Sanit*;26(1):30-6
- Ramos Atance JA. (2017) Efectos terapéuticos de los cannabinoides. Instituto univertario de investigación neuroquímica de la Universidad complutense de Madrid. España, pp 156-166
- Rodriguez, A., Troncoso, R., Sánchez, A., González, D., Ruiz, E., Zamora, R., Aviles, M. (2015). Efecto antifúngico de extractos fenólicos y de carotenoides de chiltepín (*Capsicum*

annuum var. glabriusculum) en *Alternaria alternata* y *Fusarium oxysporum*. Revista argentina de microbiología, 47(1), 72-77

- Rojas P, Padilla C. (2007). Análisis de la actividad antibacteriana de extractos de *Capsicum annuum* var. Longum (aji chileno) en distintas etapas de desarrollo, sobre diferentes microorganismos.
- Romero M (2010) Artritis reumatoide: Información para pacientes y familiares. Letramédica SCP c/ Pau Clarís, 105. 08009 Barcelona. pp. 12-24
- Sánchez J. (2010), La legalización S.A. Reforma – México DF. Párr.6. Recuperado de http://vlex.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/vid/nchez-susarrey-legalizacix00b3-x00ad-215784051?ix_resultado=8.0&query%5Bq%5D=Jaime+Susarrey
- Sanchez J. (2015) The entourage effect: Synergistic actions of plant cannabinoids. Annals of Neurology, pág 23.
- Sanz de la Garza, Homs J. (1999). Avances en medicina legal: ingeniería genética, alteraciones psíquicas y drogas. Segunda parte. Psiquiatría forense. Párr. 33
- Sativida (2019) ¿Fin del Dolor en Artritis Reumatoide Gracias a Crema de CBD? Barcelona, España. Recuperado de <https://www.sativida.es/pages/cbd-y-artritis>
- SEIC Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (2002) Guía básica sobre los Cannabinoides. Departamento de bioquímica y biología molecular. Universidad complutense de Madrid, pp.13-19
- Serra M. (2013) Las enfermedades reumáticas: de la teoría a la realidad. Hospital General Docente Enrique Cabrera. La Habana. Revista Finlay. P.272-273

- Sharma S, Vij A, Sharma M. (2013) Mechanisms and clinical uses of capsaicin. Eur J Pharmacol., 720, pp. 55-62
- Soto, M. (24 de mayo de 2018) 37 pacientes tratan sus enfermedades crónicas con cannabis medicinal hecho en Costa Rica. CRhoy, p.1
- SWGDRUGS Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (2005) Marijuana. Recuperado de <http://www.swgdrug.org/Monographs/MARIJUANA.pdf> el 3 de junio del 2019
- Tapia F (2017) La capsaicina podría promover la salud vascular y metabólica. Revista digital Mirador salud, salud y vida. Pág 1
- Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. (2003) Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. Ann Rheum Dis ;62(8):722-7
- Oficina de las Naciones unidas contra la Droga y el Delito [UNODC] (2010) Métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis. Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos pp.35-51
- Vertical CR (9 de abril de 2019) Cannabis Medicinal en Costa Rica: Se acerca el día. Recuperado de <https://www.youtube.com/watch?v=5P4xi33IB9U&list=PLJFTLftzZbfPr-XeFnj0Q136TiqfqAKqP&index=2>
- Vidal A, Calderón E, Román D, Pérez F y Torres M. (2004) Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. Rev. Soc. Esp. Dolor vol.11 no.5 Madrid. Pág.3