

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

FARMACIA

**DESARROLLO DE FITO MEDICAMENTOS A
PARTIR DE LAS OLEORRESINAS DEL GÉNERO
CAPSICUM PARA EL POSIBLE TRATAMIENTO DE LA
ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PERIODO DE MAYO
A DICIEMBRE DE 2020.**

ENDRINA SEGURA CASTRO

TUTOR:

DR. AGNI RAFAEL SAAVEDRA QUERO

SAN JOSÉ, COSTA RICA, DICIEMBRE 2020

Contenido

<i>Tablas</i>	7
<i>Figuras</i>	8
Resumen	14
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
OBJETIVOS	18
Objetivo General	18
Objetivos Específicos	18
JUSTIFICACIÓN	19
ANTECEDENTES	22
Históricos	22
Internacionales	24
Nacionales	28
PROYECCIONES	30
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	31
Epidemiología de las enfermedades reumáticas	31
Aspectos patogénicos de la Artritis Reumatoide	31
Epidemiología de la artritis reumatoide	32
Diagnóstico y pronóstico de la Artritis Reumatoide (AR)	33
Manifestaciones clínicas articulares	34
Fisiopatología de la artritis reumatoide	38
Anatomía de las articulaciones	39
Causas de la artritis reumatoide	43
Factores genéticos	44
Factores no genéticos	45

Dolor	47
Definición del dolor	47
El dolor y su contexto histórico.....	48
Neurotomía funcional del sistema del dolor	48
<i>Sistema Periférico – Nociceptores</i>	48
<i>Tipos de nociceptores</i>	49
<i>Nociceptores musculares y articulares</i>	49
<i>Nociceptores viscerales</i>	49
Tipos de dolor	50
<i>Clasificación según su duración</i>	50
<i>Dolor Agudo</i>	50
<i>Dolor Crónico</i>	50
Clasificación según su origen	50
<i>Dolor nociceptivo</i>	50
<i>Dolor neuropático</i>	51
Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	51
Tratamientos farmacológicos y alternativos en la Artritis Reumatoide.....	53
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	54
Mecanismo de acción.....	54
<i>Inhibición de la ciclooxigenasa</i>	54
Corticoesteroides	55
Mecanismo de acción de los corticoesteroides	56
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).	56
Mecanismo de acción Metotrexato (FARME)	58
Antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF- α).....	58
Mecanismo de acción de Adalimumab.....	59
Mecanismo de acción de Infliximab	59
Mecanismo de acción del Etanercept	59
Formas farmacéuticas tópicas y su empleo en el dolor	61
Tratamientos alternativos a base de medicina natural.....	62
Medicina Natural.....	62

<i>Origen de la medicina natural</i>	62
<i>Ventajas y desventajas de la medicina natural</i>	63
Fitofármacos derivados de plantas medicinales.....	64
Definición de los fitofármacos.....	65
Usos de los fitofármacos.....	66
Actualidad de los fitofármacos como alternativa terapéutica.....	67
Pre formulación farmacéutica.....	68
Descripción de excipientes según Handbook.....	68
Parámetros de la pre formulación.....	69
<i>Caracterización del principio activo</i>	69
<i>Estabilidad del principio activo en sólido y en solución</i>	69
<i>Compatibilidad principio activo – excipiente</i>	70
Capsaicina.....	70
Mecanismo de acción de la capsaicina.....	71
Farmacocinética de la Capsaicina.....	71
<i>Absorción</i>	71
<i>Metabolismo</i>	72
<i>Excreción</i>	72
Farmacodinamia de la Capsaicina.....	73
La Capsaicina y sus aplicaciones clínicas.....	73
Composición fitoquímica del género <i>Capsicum</i>	74
Escala Scoville.....	75
Especies del género <i>Capsicum</i>	75
<i>Capsicum annum</i>	75
Taxonomía <i>Capsicum annum</i>	76
<i>Capsicum chinense</i>	77
Taxonomía del <i>Capsicum chinense</i>	78
<i>Capsicum frutescens</i>	78
Taxonomía <i>Capsicum Frutescens</i>	79
Importancia farmacológica del género <i>Capsicum</i>	79

Oleorresinas.....	81
Procedimiento de extracción de oleorresinas por método Soxhlet.....	82
Caracterización química de las oleorresinas por cromatografía.....	83
Tipos de cromatografía:.....	83
<i>Método de Cromatografía de capa fina (TLC)</i>	83
<i>Método de Espectroscopía Infrarroja</i>	86
Calidad por diseño en procesos farmacéuticos	87
Concepto de calidad por diseño (QbD).....	87
Etapas de desarrollo de un producto basado en calidad por diseño QbD.....	88
Importancia de la calidad por diseño QbD en la industria farmacéutica.....	90
Empleo de QbD en la fabricación de fármacos de uso tópico	91
<i>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....</i>	93
Enfoque	93
Cuadro de operacionalización de variables	94
Procedimientos	98
Procedimiento para la obtención de los extractos de las drogas vegetales a utilizar:	103
Chile Jalapeño: <i>Capsicum annuum</i>	103
Chile panameño: <i>Capsicum chinense</i>	105
Chile fantasma o Ghost Pepper: <i>Capsicum frutescens</i>	106
Procedimiento de extracción:.....	107
Purificación e identificación de los alcaloides en las muestras:	108
Ensayo de Dragendorff (alcaloides):.....	108
Procedimiento para la caracterización química de las oleorresinas:.....	108
Cromatografía de capa fina:	108
Espectrofotometría infrarroja (IR).....	108
Procedimientos para elaboración de fito medicamentos de uso tópico:	109
Equipos y materiales:	109

<i>Formulación para 120g de gel al 0,1%</i>	109
<i>Formulación para 100 g de crema</i>	110
Procedimiento para elaboración de sistema in vitro para simular la permeabilidad in vivo del fármaco en piel.....	112
<i>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....</i>	113
Calidad por diseño en el desarrollo farmacéutico	113
Obtención de las oleorresinas de las especies botánicas de ajíes seleccionadas.....	116
Identificación de Capsaicina por TLC.....	131
Identificación de metabolitos secundarios por colorimetría	135
Análisis Espectroscópico.....	138
Diseño de formulaciones para uso tópico	144
Diseño para el desarrollo de las formulaciones	145
Formulación de geles: Análisis de excipientes según el Handbook.....	146
Formulación de cremas: Análisis de excipientes según el Handbook.....	149
Formulación de ungüentos: Análisis de excipientes según el Handbook	152
Diseño de sistemas in vitro para simular la permeabilidad in vivo de fármacos	154
Resultados obtenidos de pruebas de calidad	158
Análisis de Pre-estabilidad de pruebas piloto.....	160
Análisis de riesgos en Pre formulaciones	162
<i>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</i>	170
<i>REFERENCIAS</i>	174

Tablas

Tabla 1. De acuerdo a la velocidad de instalación de los síntomas	35
Tabla 2. De acuerdo al número de articulaciones	36
Tabla 3. De acuerdo al tamaño de articulaciones	36
Tabla 4. Formas especiales.....	37
Tabla 5. Taxonomía <i>Capsicum annuum</i>	76
Tabla 6. Taxonomía <i>Capsicum chinense</i>	78
Tabla 7. Taxonomía <i>Capsicum frutescens</i>	79
Tabla 8 Eluyentes más comunes para cromatografía en capa fina	84
Tabla 9 Formulación para 120g de gel al 0,1%	109
Tabla 10 Formulación para 100g de crema	110
Tabla 11 Formulación para 100g de Ungüento	111
Tabla 12 Pruebas de calidad para productos de uso tópico y transdérmicos.....	114
Tabla 13 Pruebas de calidad para valorar en los productos	114
Tabla 14 Cálculo de concentración del material vegetal (g/ml).....	131
Tabla 15 Valores de Rf obtenidos por cromatografía de capa fina (TLC).....	134
Tabla 16 Interpretación de los Rf obtenidos.....	135
Tabla 17 Resultado identificación de alcaloides con Dragendorff.....	137
Tabla 18 Interpretación de Infrarrojos obtenidos	143
Tabla 19 Excipientes para formulación de geles	147
Tabla 20 Excipientes para formulación de cremas	149
Tabla 21 Excipientes para formulación de ungüentos	152
Tabla 22 Absorbancia de las muestras por UV	157
Tabla 24 Pruebas de calidad aplicada a Ungüentos	158
Tabla 25 Pruebas de calidad de producto en cremas	158
Tabla 26 Pruebas de calidad de producto en geles	159
Tabla 27 Resultado de análisis de Pre-estabilidad a la luz solar	160
Tabla 28 Análisis de riesgos de geles formulados	162
Tabla 29 Análisis de riesgos de ungüentos formulados	164
Tabla 30 Análisis de riesgos de cremas formuladas	166

Figuras

Figura 1. Anatomía del hueso.....	41
Figura 2. Estructura articulación sinovial.....	43
Figura 3. Escala Visual Analógica del Dolor (EVA).....	53
Figura 4 Estructura de los TNF-a utilizados en artritis reumatoide.....	60
Figura 5. Estructura molecular de la Capsaicina	71
Figura 6 Longitudes de onda para distintos rangos en infrarrojo	87
Figura 7 Desarrollo de producto y proceso a través de QbD.....	90
Figura 8 Dispositivo de desecación	98
Figura 9 Cloruro de calcio como desecante	99
Figura 10 Equipo de extracción Soxhlet	100
Figura 11 Rotavapor.....	101
Figura 12 Frascos color ámbar	102
Figura 13 Chile Jalapeño.....	103
Figura 14 Chile Panameño	105
Figura 15 Chile fantasma o Ghost Pepper.....	106
Figura 16 Material vegetal utilizado	115
Figura 17 Separación de semillas y material vegetal de <i>C. annuum</i> , <i>C. chinense</i> , <i>C. frutescens</i>	117
Figura 18 Material vegetal <i>C. annuum</i> , <i>chinense</i> , <i>frutescens</i>	118
Figura 19 Dispositivo desecador con cloruro de calcio como desecante.....	119
Figura 20 Semillas secas de jalapeño, panameño y fantasma para extracción.....	121
Figura 21 Pesado de material vegetal de <i>Capsicum chinense</i> para la extracción.....	122
Figura 22 Pesado de material vegetal de <i>Capsicum annuum</i> para la extracción.....	123
Figura 23 Pesado de material vegetal de <i>Capsicum frutescens</i> para la extracción.....	124
Figura 24 Pesado de las semillas para la extracción con Acetona.....	125
Figura 25 Equipo Soxhlet - Extracción con Acetona.....	126
Figura 26 Estimación fitoquímica de capsaicinoides extraídos en acetona y acetonitrilo.....	128
Figura 27 Extractos obtenidos de <i>C. annuum</i> , <i>C. chinense</i> y <i>C. frutescens</i>	128
Figura 28 Sistema de destilación al vacío con Rotavapor para concentrar los extractos.....	129

Figura 29 Extracto estandarizado de Capsicum 1MM.....	132
Figura 30 Cromatografía en capa fina (TLC).....	133
Figura 31 Identificación de alcaloides con reactivo de Dragendorff.....	136
Figura 32 Identificación de alcaloides con reactivo de Dragendorff, estándar <i>Capsicum</i>	137
Figura 33 Espectro Infrarrojo estándar de Capsaicina.....	138
Figura 34 IR Acetona.....	139
Figura 35 IR Extracto estandarizado de <i>Capsicum</i>	139
Figura 36 IR <i>Capsicum annuum</i>	140
Figura 37 IR <i>Capsicum chinense</i>	141
Figura 38 IR <i>Capsicum frutescens</i>	142
Figura 39 Pruebas para cremas, ungüentos y geles según RTCA.....	145
Figura 40 Diagrama de flujo para el diseño de las formulaciones.....	146
Figura 41 Geles de los diferentes géneros de <i>Capsicum</i>	148
Figura 42 Cremas de los diferentes géneros de <i>Capsicum</i>	151
Figura 43 Ungüentos de los diferentes géneros de <i>Capsicum</i>	153
Figura 44 Inicio del proceso de simulación in vitro.....	155
Figura 45 Final del proceso de simulación in vitro.....	156
Figura 46 Absorbancia de las muestras.....	157
Figura 47 Pre formulaciones.....	161

Agradecimientos

Quiero agradecerle a Dios, por su amor y bondad que no tienen fin, porque me has permitido sonreír de mis logros que han sido el resultado de tu ayuda, porque cada vez que caí y me pusiste a prueba aprendí de mis errores para ser una mejor persona. Sé que tienes grandes cosas para mí.

A mi mejor amiga y mano derecha, María José, por depositar tu confianza en mí, siempre te lo digo eres mi luz en la oscuridad, porque cuando brillas, hasta el rincón más oscuro de mi alma se vio iluminado con todo tu apoyo y ayuda incondicional, porque cuando mis ojos se llenaron de lágrimas ahí estabas con un abrazo fuerte, lleno de una charla motivacional. Te agradezco porque me tendiste la mano una y otra vez cuando me sentí sin fuerzas para continuar, sólo tu conoces mis sentimientos, así como mis sueños y anhelos, bien sabes que sin ti no hubiese tenido este éxito, ni me hubiese convertido en la persona que soy.

A mi hermano Jonathan y mi hermana Kristel Lucia, quienes nunca me soltaron en este proceso, me demostraron su amor, ayuda y lealtad en todo momento, ustedes siempre han estado ahí para enseñarme que la vida puede ser difícil en muchas circunstancias, pero sin importar lo que pase, hay que seguir adelante. También quiero agradecer a mi cuñado José Alberto Montero, a quien admiro y aprecio por su talento y disciplina, gracias por brindarme su apoyo y confianza, por cada consejo y motivación.

También agradezco a mi papá Gerardo Segura, la ayuda que me has brindado ha sido fundamental en este proceso, sé que han pasado muchas cosas y que fue difícil culminar, sin embargo, agradezco porque has trabajado duro para darnos siempre tu ayuda a mí y a mis hermanos.

A mis primas Andrea y Karla por ser una mano derecha y complemento en mi vida, más que primas, las considero hermanas, siempre estuvieron ahí presentes inclusive cuando necesité de su ayuda, de verdad gracias por llenarme de alegría y por confiar en mi persona.

En especial, quiero mostrar mi agradecimiento a la amistad más valiosa que me dejó la U, gracias Dra. Katia Alvarado Hernández por la paciencia que me tuvo desde que la conocí, por su apoyo incondicional en cada momento, gracias por no dejarme sola en este proceso, por su interés continuo y darme seguimiento, consejos y motivación para culminar este proceso de la mejor manera, me llena de orgullo contar con una persona tan profesional como usted.

Gracias a Cristina Gómez Marín, por ser como una segunda madre para mí, agradezco tu apoyo en los momentos difíciles, por escucharme cuando necesité desahogarme, por abrirme las puertas de tu hogar he incluirme como un miembro más de tu familia, aprecio y valoro cada consejo, cada bendición y buenos deseos, vivo más que agradecida por tu lucha y por dar siempre lo mejor para todas, también agradezco a Gaby Martínez, por su amistad y por brindarme su ayuda cuando lo necesité.

A las amigas que me dejó también la carrera de farmacia como Elena Ku y Silvia Hernández con quienes he forjado una amistad muy valiosa, llena de momentos divertidos, historias y trabajos, ustedes saben que les tengo un gran cariño y viviré siempre orgullosa de que sean parte de mi círculo y de este proceso lleno de aprendizajes.

A Ráxel López, por ser un apoyo incondicional en esta etapa final en el laboratorio, de verdad que agradezco todos estos años porque siempre estuvo atenta y disponible para ayudar y darme recomendaciones, también por los momentos amenos y consejos que necesité en mi momento.

También quiero agradecer al Dr. Édgar Hernández, a quien guardo respeto y admiración, por cada aprendizaje y guiarnos en este proceso de formación profesional, por mostrar tanto interés y esfuerzo en mejorar la carrera de farmacia en esta universidad. Al Dr. Mauro Martínez por su confianza y motivación en cada clase de simulación, a la profe Meli por irradiar siempre felicidad en las clases, por llenarnos de aprendizajes y tratarnos siempre como una segunda mamá.

Agradezco a mi amiga Yendry Rodríguez, sé que nos conocimos al final de la carrera, pero depositaste siempre tu confianza en mí, descubrí que cuando necesité una mano, me distes dos, me enseñaste que la amistad no consiste en criticar sino en aportar, realmente sé que Dios tiene grandes cosas para ti.

Gracias a mi amiga Daniela Brenes, por hacer de mis tardes y recesos los momentos más divertidos con cada café y estrés que compartimos, por sus historias llenas risas que se escuchaban por toda la U, parece increíble que fueron pocos los cursos en los que coincidimos, pero conocí una amiga en la que puedo confiar, recibir apoyo y consejos, te admiro y quiero muchísimo Dani.

Por último, quiero dar las gracias a mi tutor y profesor, el Dr. Agni Rafael Saavedra Quero, por tomarse el arduo trabajo de transmitirme sus diversos conocimientos, por darle sentido a este proyecto de investigación, el proceso no fue sencillo, sin embargo, admiro todo el tiempo y dedicación para trabajar en ello, por ser siempre tan exigente y claro con cada paso, de no ser por su persona esto no hubiese sido posible.

Dedicatoria

Te lo dedico a ti mamá, con todo mi amor, ilusión y respeto por ser la mujer más valiente y luchadora que Dios ha colocado en mi camino, por darme vida y alimentar mi espíritu, me viste de pie por primera vez y me has visto caer tantas otras, pero sólo tú me acompañas en los momentos relevantes de mi vida, tengo tanto que agradecerte porque en silencio y con tu amor marcas mi vida de maravillas y enseñanzas. Solo puedo decir, gracias por ser una madre ejemplar, por hacer de mí una persona de bien cada día, por darme mil razones para luchar y superarme, sinceramente no sé cuál sea su secreto o su misteriosa fórmula, sólo sé que, desde hace muchos años, tu magia es la razón de mi vida.

¡¡Te amo infinitamente!!!

"La vida no es fácil para ninguno de nosotros. Debemos tener perseverancia y, sobre todo, confianza en nosotros mismos.

Debemos creer que estamos dotados para algo y que esto debe ser alcanzado"

Marie Curie

Resumen

El presente proyecto de investigación, tuvo como objetivo desarrollar una metodología para la obtención de oleorresinas del género *Capsicum* y el diseño de fito medicamentos con base a calidad por diseño, como una posible alternativa terapéutica e innovadora en la disminución del dolor causado por la Artritis Reumatoide. Para la obtención de las oleorresinas se utilizó el método Soxhlet y secado por rotavapor, de este modo, se seleccionaron diferentes tipos de ajíes, de los géneros *Capsicum annuum* (jalapeño), *Capsicum chinense* (panameño) y *Capsicum frutescens* (fantasma).

Se realizó el proceso de identificación de la sustancia activa capsaicina por el método de cromatografía en capa fina con cada una de las especies utilizadas. De los tres géneros utilizados, se determinó que solamente el género *Capsicum frutescens*, demostró presencia de capsaicina en una posible leve concentración por el método de cromatografía en capa fina.

Gracias a los resultados obtenidos por los análisis de infrarrojo, se concluyó que ninguno de los géneros trabajados logró evidenciar correspondencia ni similitud en comparación con el extracto estandarizado de *Capsicum* utilizado. También se debe agregar que la presencia de metabolitos secundarios como los alcaloides se determinó de manera correcta y positiva en cada uno de los analitos.

Según la filosofía de calidad por diseño, y análisis críticos de la calidad en el producto terminado, lograron demostrar la obtención de Fito medicamentos que cumplen con las propiedades organolépticas, sin embargo, muchos de los ensayos realizados para la verificación atributos críticos de la calidad no cumplen con los requisitos para ser calificados como productos eficaces y seguros por la falta de análisis y pruebas.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la OMS (2012), define la Artritis Reumatoidea (AR), como un trastorno sistémico crónico de etiología actualmente desconocida, la cual se encuentra caracterizada por ser de tipo progresiva, autoinmune y debilitante, donde como característica principal sobresale la inflamación persistente de la membrana sinovial afectando preferentemente articulaciones en mano, muñeca y pies, causando deformaciones musculoesqueléticas debilitantes debido a la destrucción del tejido articular y erosión ósea, así como también anormalidades mecánicas en las articulaciones.

Por consiguiente, entidades internacionales como el Ministerio de Sanidad de Chile, Servicios Sociales e Igualdad (2013), mencionan que las enfermedades reumáticas son causa sumamente importante de discapacidad de las personas en todo el mundo tanto a corto y largo plazo, se establece que existe en seres humanos la incapacidad temporal como permanente. Así mismo en el contexto de los trastornos musculoesqueléticos se encuentran entre los problemas más importantes de salud en el trabajo donde se apunta a que la artritis, artrosis y osteoporosis aumentan con la edad y tienen mayor incidencia en mujeres entre los 45 y 64 años, por ello el freno de enfermedades derivadas o que se agraven por ejemplo con los entornos laborales es actualmente un reto para las entidades de la salud a nivel mundial.

Considerando el entorno de afectación de esta patología, es importante mencionar que la repercusión física, biológica y mental de las enfermedades reumáticas y músculo esqueléticas, afectan también a las personas en su esfera psicosocial, donde se ha logrado observar que este tipo de factores psicosociales tienen gran influencia en la salud y en la calidad de vida de los pacientes ya que su impacto es bastante llamativo sobre todo si se compara con otras enfermedades crónicas. (Briggs, et al., 2018).

De la misma manera, es fundamental mencionar, que la discapacidad que se presenta en los pacientes con artritis reumatoide no solamente es física, sino que también se asocia a altas tasa de depresión y de pérdida de la autoestima, con una repercusión altamente significativa en la parte

emocional de la persona, por lo que esta discapacidad se puede prevenir o bien retrasar su progreso, tanto en procesos agudos como crónicos siendo el caso de la artritis reumatoide ya que en las enfermedades inflamatorias es posible de alguna medida disminuir la carga de enfermedad, si se interviene dentro de un marco temporal muy temprano, llamado ventana de oportunidad terapéutica, antes de que se agrave el mecanismo lesivo y produzca una lesión tipo irreversible. (Cooper, et al., 2012).

Por otra parte, cabe señalar que el incremento de la mortalidad en pacientes con artritis reumatoide, por medio de numerosos estudios se han encontrado que las tasas de mortalidad están ajustadas a la edad y sexo, con incremento de hasta tres veces en pacientes femeninas, así como también se ha logrado evidenciar que la enfermedad cardiovascular (CV) es la principal causa de muerte en la artritis reumatoide, siendo esta de un incremento de 2,5 veces con respecto a la población general. (Ponce, 2010).

De igual importancia, existen otros factores que también juegan un papel crucial en las tasas de mortalidad por Artritis Reumatoide, como lo es el caso de los pacientes que desarrollan hipertensión arterial (HTA), donde la principal causa está relacionada por el uso de tratamientos como lo son los antiinflamatorios y corticoides, así como también pacientes con artritis que han sido catalogados con desarrollo de Diabetes Mellitus (DM), lo cual podría estar asociado a la utilización de corticoides en este tipo de terapias para el manejo de la Artritis Reumatoide. (Ponce, 2010).

A medida que pasan los años, el uso de los distintos medicamentos como AINES, corticoesteroides, antirreumáticos modificadores de la enfermedad, antagonistas del factor de necrosis tumoral, en la enfermedad de la Artritis Reumatoide, se vuelven ineficaces por resistencias que se generan en el organismo de quien los consume, por lo que existe una necesidad urgente de descubrir nuevas alternativas farmacológicas con las que se logren reducir los factores de riesgo que pueden conllevar el uso de distintos medicamentos, reacciones adversas o bien disminución en las tasas de mortalidad. Esta necesidad se puede satisfacer mediante trabajos de investigación y mediante la difusión de una mayor conciencia entre la población general sobre el uso adecuado de los medicamentos. (Alpizar, et al., 2017)

De esta forma, es válido recalcar que los procesos de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos continúan a diario, ya que actualmente la mayoría de enfermedades crónicas como Artritis Reumatoide y músculo esqueléticas cuentan con un alto desafío en la mejora de la calidad de vida y con la menor cantidad de efectos adversos posibles, donde como meta importante está desarrollar productos de fácil administración y tolerancia para el manejo de la adherencia así como medicamentos que no involucren grandes costos ya que los utilizados en esta patología la catalogan como una enfermedad de alto costo con impacto socioeconómico. (Caballero, Felgueres, Jarquín, & Gómez, 2017).

Por lo tanto, el desarrollo de la Etnofarmacología como nueva alternativa para pacientes con patologías reumáticas toma relevancia debido a los avances químicos y farmacológicos los cuales han incitado a la investigación sobre especies como lo es el *Capsicum Annuum* y *Capsicum Frutescens* destacando que por medio de estudios etnobotánicos y etnofarmacológicos desempeñen un papel importante debido a sus propiedades farmacológicas.

La importancia de la elaboración de nuevos productos naturales o Fito medicamentos se vuelve cada vez más valioso y de interés para las entidades farmacéuticas, ya que este tema no solo es de interés nacional, sino, mundial, en especial la utilización de fuentes naturales debido a que pueden ser utilizados como alternativa o bien coadyuvantes menos invasivos si se comparan con los medicamentos convencionales actuales, por lo que se plantea la siguiente pregunta:

¿Qué requerimientos y métodos se deben de tomar en cuenta para la obtención de oleorresinas y el desarrollo fito medicamentos a base de la Capsaicina como posible alternativa terapéutica e innovadora en la disminución del dolor causado por la Artritis Reumatoide?

Tomando en cuenta la pregunta formulada, se postula la siguiente hipótesis, “La metodología desarrollada para obtención de oleorresinas de los géneros de *Capsicum annum*, *Capsicum chinense* y *Capsicum frutescens* es exitosa “.

OBJETIVOS

Objetivo General

Desarrollar una metodología para la obtención de oleorresinas del género *Capsicum* y el diseño de fito medicamentos con base a calidad por diseño, como una posible alternativa terapéutica e innovadora en la disminución del dolor causado por la Artritis Reumatoide, en el periodo de mayo a diciembre de 2020.

Objetivos Específicos

Extraer las oleorresinas del chile jalapeño (*Capsicum annuum*), chile fantasma (*Capsicum frutescens*) y chile panameño (*Capsicum chinense*), utilizando acetona como disolvente, mediante la técnica de extracción por método Soxhlet y secado por rotavapor.

Identificar la sustancia activa capsaicina en las oleorresinas obtenidas de cada una de las especies de *Capsicum annum*, *Capsicum chinense* y *Capsicum frutescens* por los métodos de cromatografía de capa fina, espectroscopía infrarroja, así como la presencia de metabolitos secundarios.

Diseñar formulaciones de fito medicamento de uso tópico indicadas para el dolor en Artritis Reumatoide bajo la filosofía de calidad por diseño a partir de los extractos obtenidos.

Analizar la calidad de las pre formulaciones y comparar el perfil de absorción y estabilidad de las formulaciones mediante un diseño in vitro para simular la permeabilidad in vivo.

JUSTIFICACIÓN

La creciente incidencia de casos de Artritis Reumatoide tanto a nivel nacional como internacional, ha permitido la realización de diversos avances con impacto positivo y de gran magnitud en el campo de la salud y la industria farmacéutica, donde se han desarrollado diferentes investigaciones sobre la fisiopatología, evolución y tratamientos de la Artritis Reumatoide (AR), los cuales han dado un salto importante en el manejo de la enfermedad y de este modo permitir a los pacientes convivir con la enfermedad y mantener su estilo de vida. (Ramírez Agüera , Linares Medina, Pozo Abreu , & Martínez Larrarte, 2019).

De esta manera, debido a los nuevos avances terapéuticos en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias, gran mayoría de los pacientes que se les ha realizado abordaje terapéutico, han logrado un control adecuado de la enfermedad, de este modo ha surgido dicha necesidad de optimizar el uso de terapias biológicas y de explorar nuevas opciones terapéuticas. Es por ello que la disponibilidad de fármacos que inhiben las proteínas – cinasas ya es una realidad en la especialidad de Artritis Reumatoide, por lo que se debe recalcar que Tofacitinib, un inhibidor de tirosinas-cinasas, actualmente es el único fármaco de esta categoría aprobado por la administración de medicamentos y alimentos (FDA), para el tratamiento de la Artritis Reumatoide. (Hernández & Valor, 2018).

Como consecuencia, si nos basamos en las enfermedades autoinmunes, un amplio espectro de ellas está asociado con la inflamación crónica o dolor, donde se incluyen trastornos como la psoriasis, la artritis reumatoide (AR) y la esclerosis múltiple (EM), por lo que en ellas se han utilizado varios fármacos inmoduladores bien establecidos en la clínica para el tratamiento de patologías inflamatorias y autoinmunes. (Patterson, Nibbs, McInnes, & Siebert, 2013).

No obstante, estas terapias farmacológicas, cuentan con limitaciones, ya que la mayoría de primera línea actuales son fármacos inmunosupresores o citotóxicos no selectivos que están asociados con una eficacia clínica limitada y efectos secundarios significativos, donde además muchos de los pacientes no responden adecuadamente a las terapias, así como también las limitaciones socio-económicas que estos representan a corto y largo plazo lo que ha causado gran

insatisfacción en la población ante este tipo de tratamientos. (Patterson, Nibbs, McInnes, & Siebert, 2013).

Es por esta razón, que en el contexto del gran impacto que estos generan en la población, la búsqueda de nuevos fármacos obtenidos a partir de productos naturales aumentan constantemente debido a diversas razones ya que en primer lugar la investigación clásica basada en moléculas sintéticas, no ha supuesto un incremento en el índice de producción de fármacos útiles para el tratamiento de esta patología y al mismo tiempo conforme esta avanza, se requieren medicamentos con nuevas o mejores actividades. (Bona, Cerqueira, & López, 2015).

Así mismo, es válido agregar, que el papel de la etnobotánica como ciencia interdisciplinaria entre las ciencias naturales y sociales, permite actualmente, a los seres humanos aprovechar los recursos vegetales que los rodean para satisfacer sus necesidades en distintos tipos de afecciones. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la actualidad los seres humanos a nivel mundial recurren a la medicina tradicional, siendo un sistema complementario a la medicina alopática o científica. (Organización Mundial de la Salud, 2017).

Por consiguiente, uno de los objetivos de la Etnofarmacología, se basa en la recopilación, búsqueda y elaboración de nuevos fármacos que contribuyan a elevar la calidad de vida de todos los seres humanos, además es preciso enfatizar que la elaboración de nuevos fármacos como posibles alternativas o coadyuvantes permite aumentar el interés no sólo de obtener fármacos éticos, sino que también estos cumplan con los estándares de fiabilidad y seguridad que garanticen su uso en la población. (Sánchez Honores, Valverde Durán , & García Mir, 2015).

Además, podemos señalar, que, para esta investigación, el gran potencial farmacológico que tienen las especies de *Capsicum annuum*, *Capsicum chinense* y *Capsicum frutescens*, por extraer y analizar, es realmente útil debido a las grandes propiedades analgésicas y desinflamatorias que aportan, por lo que esta vía de investigación puede llegar a seleccionar tratamientos más eficaces, menos invasivos y a la vez, contribuir a enriquecer nuestro mundo terapéutico por medio de una nueva alternativa al mercado nacional, basada en descubrimiento de nuevos medicamentos a base de extractos vegetales. (Cedrón , 2013).

Finalmente, se debe recordar que países en desarrollo como lo es Costa Rica, cuentan con una diversa cantidad de población de escasos recursos económicos, con altos índices en pacientes diagnosticados con la enfermedad de Artritis Reumatoide, la cual se basa en medicamentos con alto costo, donde mucha de esta población hace mal uso de estos o bien optan por dejar el tratamiento, por lo que este proyecto destaca los resultados de una investigación prometedora para el campo farmacéutico, enfocándose principalmente en nuevas alternativas no invasivas para el manejo del dolor causado por la Artritis Reumatoide. (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014).

ANTECEDENTES

Históricos

En la revista de Reumatología Clínica, el autor Gómez publica la investigación sobre los “Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide” en el año 2011, menciona que la utilización de estos criterios cumplen con el objetivo de lograr distinguir a los pacientes afectados de AR establecida de aquellos que padecían otras artropatías inflamatorias, por lo que de este modo se estudiaron a 262 pacientes con artritis reumatoide (AR) con 8 años de evolución versus otros 262 pacientes con otro tipo de artropatía. Como resultado se demostró que estos criterios cumplieron de manera eficiente la misión para la que fueron creados y tienen una sensibilidad en AR establecida entre el 79% y el 80% con una especificidad entre el 90y 93% según se utilice su formulación en texto.

No obstante, en el estudio se observó que cuando estos mismos criterios se aplican a una artritis reumatoide con una corta evolución en el paciente, no se modifica su sensibilidad la cual pasa entre un 77 y 88% arrojando como resultado la disminución ostensiblemente de especificidad hasta el 33 y 77% según la formulación utilizada. Como conclusión del estudio se tiene que en la última década se han producido diversos cambios sobre la patología de la artritis reumatoidea siendo a veces poco perceptibles, pero al final nos han llevado a otros escenarios desiguales a los que teníamos en los años de 1987 cuando estos criterios de clasificación fueron creados. (Gómez, 2011).

(Gutiérrez, Martínez, Sánchez, & Zapata, 2012). En su publicación, Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico, mencionan que la artritis reumatoide (AR), corresponde a una enfermedad cuyo origen implica tanto factores genéticos, así como ambientales, étnicos, geográficos o nutricionales. En medicina las enfermedades reumáticas son conocidas principalmente como enfermedades del tejido conectivo, debido a que afecta al tejido o estructura que soporta el cuerpo y sus órganos internos. Está caracterizada por afección primordialmente en las membranas sinoviales de las articulaciones diartrodiales.

Cotelo, Gallego, Iglesias, Pérez, Rodríguez y Veiga (2015), publican una investigación titulada como “Actualidad de las plantas medicinales en terapéutica”. En ella brindan una panorámica sobre la utilización de las plantas medicinales, a través de los años donde su uso radica desde un tiempo inmemorial para el alivio de cualquier tipo de padecimiento o curación de enfermedades.

Además, los autores mencionan que en la actualidad el uso de plantas como fito medicamentos no solo es utilizado con fines industriales, sino que mantienen plena vigencia para el tratamiento de numerosas dolencias, donde a pesar de su origen natural no dejan de estar exentas de riesgos para la salud, pues algunas reacciones adversas o inclusive interacciones con otros fármacos los cuales deben de tenerse en cuenta. Por lo tanto, en esta investigación se repasan las principales plantas medicinales, con amplia utilidad terapéutica y amplio uso clasificándolas de acuerdo con los sistemas funcionales sobre los que actúan. (Cotelo N. , et al., 2015).

(Cotelo N. , et al., 2015). Mencionan el uso que el ser humano le ha dado a las plantas medicinales desde la antigüedad, para combatir diversas enfermedades, recurriendo a las llamadas prácticas mágicas y a remedios aportados gracias a la naturaleza. El Homo sapiens ha sido siempre una especie extraordinariamente curiosa con una alta capacidad de experimentación por cosas nuevas, esto debido a que en la edad antigua el ser primitivo vivía en con un mayor contacto con la naturaleza y sus prácticas o rol de vida se basaba en la supervivencia por lo que no solamente empezaron a darse cuenta que muchos de los elementos que tenían a disposición gracias a la naturaleza no solamente tenían a la disposición el brindar propiedades alimenticias sino que también en diversa variedad de situaciones para combatir enfermedades.

Los conocimientos se han ido transmitiendo y desarrollando de distintas formas hasta nuestra actualidad de tal forma que las plantas medicinales y sus principios activos llegan a formar parte de una fuente casi inagotable para nuevos medicamentos. No obstante, a nivel del campo farmacéutico los avances de la ciencia han permitido conseguir por medio de los conocimientos de plantas medicinales productos derivados, concentrados, con mayor potencia y a partir de sustancias sintéticas responsables de la actividad de la planta original, los componentes activos. (Cotelo N. , et al., 2015).

Internacionales

En el año (2015), Balseca, Larenas, Rivadeneira y Yáñez, realizaron una investigación en la Universidad Politécnica Salesiana Cuenca, titulada como “Características Morfológicas y de concentración de Capsaicina en cinco especies nativas del género *Capsicum* cultivadas en Ecuador”, en este estudio se analizó los recursos genéticos del género *Capsicum* (ajíes), familia: (*Solanaceae*), las cuales son importantes por ser fuente natural de Capsaicina. Los reportes sobre esta característica en los ajíes nativos de Ecuador son escasos.

Por esa razón en este estudio, se analizaron las variables morfológicas de plantas, frutos y semillas de cinco especies de género: *C. baccatum*, *C. chinense*, *C. pubescens*, *C. annuum* y *C. frutescens*, procedentes de las provincias de Loja, Santo Domingo de los Tsáchilas, Esmeraldas, Los Ríos y Morona Santiago, además en ella se identificó y cuantificó la cantidad de Capsaicina presente en la oleorresina de los frutos de estas especies donde la identificación de Capsaicina fue efectuada mediante cromatografía en capa fina (CCF) comparando las oleorresinas con el estándar de Capsaicina USP (98,9%), obteniendo un Rf de 0,184; la Capsaicina mostró una leve fluorescencia a una longitud de onda de 254nm. (Balseca, Larenas, Rivadeneira, & Yáñez, 2015).

Además, se destaca que la cuantificación fue realizada por medio del método de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) y se concluyó que el *Capsicum chinense* presentó el rendimiento más alto con un promedio de 11340 mg/kg debido a que posee un alto potencial para la extracción de Capsaicina, la misma que puede ser utilizada a nivel comercial en la industria farmacológica y/o alimenticia. (Balseca, Larenas, Rivadeneira, & Yáñez, 2015).

Según (Arrázola, Pardo, & Villalba, 2017), mediante un estudio realizado para la obtención de la oleorresina del fruto de *Capsicum frutescens*, se llevó a cabo la extracción, así como también la identificación y cuantificación de capsaicina presente en ella, realizada por el método de cromatografía líquida de alta resolución con detector de arreglo de diodos (HPLC-PDA), en cuanto a la identificación fue necesario realizar una comparativa de tiempos de retención de la oleorresina con un estándar de Capsaicina así como su cuantificación por medio de una curva de adición estándar.

Como resultado, se logró identificar que la Capsaicina presenta un alto grado de absorción a longitud de onda de 280nm, así como se logró identificar la capsaicina en la oleoresina con tiempo de retención de 0,997 min. De la curva de calibración se obtuvo un coeficiente de determinación de 0,9994 min, por lo que es visible que el método desarrollado permite de una manera clara la separación y cuantificación de la Capsaicina, lo cual permite que sea provechoso la implementación de esta como uso comercial tanto en la industria alimentaria como en la implementación de nuevas terapias farmacológicas. (Arrázola, Pardo, & Villalba, 2017).

En el año 2018, en la Universidad Miguel Hernández de España, Forner realizó una investigación sobre “Análisis comparativo del efecto del parche transdérmico de capsaicina como adyuvante en protocolos analgésicos habituales frente al efecto de la analgesia habitual para el dolor neuropático refractario”, la cual tuvo como objetivo determinar si los parches de capsaicina como tratamiento adyuvante de la terapia analgésica habitual reduce el dolor neuropático periférico aumentando la calidad de vida del paciente comparándolo con pacientes con la adición de este tratamiento, de este modo se menciona que el dolor es una sensación subjetiva, muy difícil de determinar que afecta de forma crónica a gran parte de la población mundial.

Se determina que la capsaicina, es la molécula que produce esa sensación picante y es capaz de estimular los receptores TRPV1 en las células nerviosas haciendo que estas no transmitan el impulso doloroso produciendo una analgesia, por lo que este estudio pretende estudiar el efecto analgésico de una terapia a la cual se añadirá el tratamiento tópico de parches de capsaicina. Para llevar a cabo esta investigación se realizó un diseño por medio de un estudio piloto prospectivo, unicéntrico, abierto, aleatorizado para evaluar la capacidad analgésica de la capsaicina y su seguridad de aplicación por medio de un ensayo en un lapso de 52 semanas en las que la aplicación de los parches fue como máximo cada 12 semanas. (Forner, 2018).

Este análisis estadístico, se realizó con la finalidad de garantizar la fiabilidad y rigurosidad del análisis tomando en cuenta a aquellos pacientes que cumplían con los requisitos de inclusión y ninguno de exclusión, obteniendo proponer como resultado comprobar de manera comparativa el adicionarle al tratamiento oral la utilización del parche de capsaicina para la mejora de los

tratamientos de una forma segura y sin generar efectos secundarios o reacciones adversas. (Forner, 2018).

En el año 2018, Sarmiento, especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología en un estudio denominado “Evaluación de la eficacia de la crema de capsaicina, al 0,075%, en dolor por gonartrosis”, tuvo como objetivo principal evaluar la eficacia de la crema de Capsaicina al 0,075% en el tratamiento del dolor en gonartrosis, el cual consistió en el reclutamiento de un total de 21 pacientes con artrosis de rodilla a los cuales se les evaluó y midió la dimensiones del dolor según la Escala Visual Analógica (EVA) por parte un médico, estos pacientes recibieron tratamiento con Capsaicina tópica al 0,075% en tres aplicaciones diarias durante 28 días, donde por medio del cual se obtuvieron resultados en los que se demuestra que un 57% de los pacientes mejoraron concluyendo que de este como un tratamiento eficaz en pacientes con algún trastorno musculoesquelético.

De acuerdo con Ayala, Castillo & García en el año 2019, los autores en su investigación “Desarrollo y Control de Calidad de una forma farmacéutica: Ungüento a base de capsaicina. Utilizando ají gallinazo (*Capsicum frutescens*), publicado en el repositorio digital de la Universidad Técnica de Machala (UTMACH), tienen como objetivo el desarrollo unguento utilizando ají gallinazo, que cumpla con los parámetros de calidad especificados por las distintas normativas. Se realizó por medio de la determinación de pruebas físicas caracterizándola por sus propiedades organolépticas de la materia prima, los resultados obtenidos fueron efectuados con utilización de la droga seca, donde se determinó que la muestra tiene un bajo porcentaje de humedad (3,13%) y cenizas totales de un (5,56%).

Por medio del análisis microbiológico se demostró la presencia de una colonia de bacterias, valor que es aceptable según las normativas de calidad. Al estudio final se le realizó su respectivo análisis de control de calidad, donde este último confirmó la ausencia de bacterias Gram positivas y Gram negativas, además al unguento elaborado se le aplicó el ensayo de irritabilidad llevado a cabo en animales de experimentación (conejos), donde se observó irritación insignificante con ausencia de eritemas, luego de transcurrido un lapso de 24 horas desde el punto de partida de aplicación del producto. (Ayala, Castillo, & García, 2019).

Así mismo se realizó un estudio pre-estabilidad en las dos formulaciones tomando en cuenta puntos como área de extensibilidad, pH y test de centrífuga, donde en la primera formulación se obtuvo un resultado de 29,81 cm² en área de extensibilidad, un pH de 6, sin separación de fases mientras que en la segunda formulación dichos resultados fueron con un área de 20,73cm², pH de 4 y sin separación de fases con respecto al test que se realiza de centrífuga. (Ayala, Castillo, & García, 2019).

Al finalizar este análisis, se verificó que la capsaicina (materia prima) utilizada fue de calidad, así como se logró elaborar la fórmula para el desarrollo del ungüento, donde por medio de los diferentes parámetros se demostró el cumplimiento del producto con los estándares de calidad especificados según lo establecen las normas, así como el garantizar ser un producto seguro para ser aplicado en seres humanos. (Ayala, Castillo, & García, 2019).

En el año 2019, los investigadores Arandjelovic, Sanja; Bettina , Alexandra; Cohen, Amanda; Chuang, Ying; Conrands, Thomas; Elliott, Michael; Gaultier, Alban; Hyoun, Tae; Ming, Zhou; Minsoo, Kim; Penberthy, Kristen; Ravichandran, Kodi; Rosen, Dorian; Shankman, Laura; Perry , Justin; en un estudio titulado como “Un papel no canónico para el gen de envoltura ELMO1 en neutrófilos que promueve la artritis inflamatoria”, este estudio tuvo como objetivo principal la identificación del papel que juega el gen ELMO1 en la enfermedad de artritis reumatoide caracterizada por inflamación progresiva de las articulaciones, en este estudio se observaron polimorfismos de un solo nucleótido en los genes de absorción de células apoptóticas ELMO1, DOCK2 Y RAC vinculados a la artritis reumatoide.

Por lo tanto, tras los nuevos hallazgos del gen ELMO 1, la científica Sanja Arandjelovic, investigadora, enfocó esta investigación en comprender de una mejor manera qué causa la inflamación asociada a la artritis inflamatoria donde observó que la eliminación del gen ELMO1 aliviaba los síntomas de la artritis en ratones, de esta forma se concluyó y determinó que este gen se asocia con receptores vinculados a la función de neutrófilos en la artritis los cuales son los causantes de la inflamación a través de su función en los glóbulos blancos llamados neutrófilos, por lo que estos datos lograron identificar roles “no canónicos” para ELMO1 como un regulador

citoplasmático de receptores de neutrófilos específicos y promotor de la artritis. (Arandjelovic, et al., 2019).

Nacionales

En el año 2018 en la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Alpízar y Castro realizaron una investigación titulada “Caracterización de Capsaicina en frutos de *Capsicum annum*, variedad habanera y su impacto medicinal como principio para controlar los procesos inflamatorios” lo cual tuvo como objetivo evaluar el contenido de capsaicina, en los frutos de una de las variedades de chile más picante que se cultivan en Costa Rica conocido como Habanero así como discutir sobre las propiedades medicinales más relevantes relacionadas con este alcaloide.

La metodología usada en esta investigación fue por medio de la comparación de dos métodos de extracción: maceración y extracción asistida por ultrasonido (EAU), empleando, en todos los casos 5g de muestras secas y molidas de chile habanero (EAU), por medio de solventes como Hexano, Acetona y Etanol. Como resultado de esta investigación, se obtuvo la identificación de la capsaicina mediante métodos cromatográficos y espectroscópicos de análisis donde se encontró que la mezcla de CHCl_3 /Hexano (1:1), es de muy buena resolución para separar este compuesto en los diferentes extractos obtenidos, también se observó que la técnica de (EAU), es un método de extracción muy práctico, eficiente y requiere de mucho menos solvente y tiempo de extracción que la maceración. (Alpizar & Castro, 2018).

En el año 2019 en la Universidad Internacional de las Américas, Jiménez, realizó una investigación titulada “Diseño y formulación de un fitofármaco en base a Cannabidiol / Capsaicina como una nueva alternativa terapéutica para el dolor en Artritis Reumatoide” donde su objetivo fue diseñar una opción farmacológica a base de Cannabidiol y Capsaicina para el dolor causado por la artritis reumatoide, con un perfil de seguridad y tolerancia favorable de acuerdo con la literatura con el fin de mostrar un posible aplicación de estos fitofármacos como alternativa terapéutica, se realizó mediante un análisis de la utilidad de estas moléculas en el mecanismo fisiopatológico de lo que es la enfermedad de la Artritis Reumatoide, por medio de la creación de un vehículo idóneo mediante ensayos de compatibilidad de principio activo vrs excipientes.

Se obtuvieron resultados experimentales de los cuales se concluye que los principios activos utilizados son compatibles con vaselina y miristrato de isopropilo gracias a las pruebas físicas y visuales realizadas de manera que el diseño de ungüento obtenido para usos analgésicos / antiinflamatorio puede ilustrar la utilidad terapéutica en la enfermedad de Artritis Reumatoide. (Jiménez Sánchez, 2019).

PROYECCIONES

Se pretende desarrollar 9 formulaciones de fito medicamento a partir de oleorresinas de los géneros de *Capsicum annuum*, *chinense* y *frutescens* para ser utilizadas como posible alternativa terapéutica farmacológica en la disminución de las dolencias causadas por la Artritis Reumatoide.

Por medio de esta investigación, se pretenden identificar la presencia de capsaicina en las muestras de oleorresinas obtenidas, mediante el método de cromatografía por capa fina, espectroscopía infrarroja e identificación de metabolitos secundarios de alcaloides mediante el ensayo de Dragendorff, con esto se busca tener la capacidad de diseñar formulaciones adecuadas para uso tópico bajo la filosofía de calidad por diseño según lo especificado en la literatura del manual de excipientes farmacéuticos.

Se quiere llegar a obtener formulaciones de uso tópico que puedan ser elaboradas en la industria farmacéutica como posibles nuevos tratamientos de tipo no invasivos en la Artritis Reumatoide.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Epidemiología de las enfermedades reumáticas

Las enfermedades reumáticas, corresponden a las enfermedades de clase tipo inflamatoria de mayor prevalencia en la población mundial, alcanzando un aproximado de 0,5 a 1%, donde su mayor prevalencia se basa en el sexo femenino, con una relación de 2 a 3 mujeres por cada masculino. La enfermedad, se puede encontrar en cualquier región del mundial, no obstante, su prevalencia varía según el país y el área geográfica. (Carmona, Cross, & Williams, 2010).

Los países del sur de Europa, cuentan con niveles medios de incidencia menores que los países del norte de Europa y América, así como los países en vías de desarrollo, los cuales cuentan con una incidencia aún menor, donde prevalece notablemente bajo en las zonas rurales de África. (Carmona, Cross, & Williams, 2010).

Aspectos patogénicos de la Artritis Reumatoide

La patogenia de la artritis reumatoide, cuenta con complejas y diversas interacciones entre distintos factores, tales como genotipo, factores ambientales, y el azar. Los malos hábitos cuentan con un factor representante de alta incidencia de afectación para los pacientes de este tipo, como lo es el tabaquismo el cual tiene mayor peso, y confiere al paciente fumador un riesgo doble de padecer artritis reumatoide. En el caso de pacientes fumadores, se ha logrado demostrar una dosis-respuesta especialmente con fumadores importantes y persistencia del riesgo aumentado de aparición de la artritis reumatoide hasta por 20 años posteriores al cese del fumado. (Ortíz & Shinada , 2012).

Es relevante recalcar, que el comportamiento de la enfermedad de Artritis Reumatoide, se convierte cada vez en más agresivo, desde el punto de vista de su patogenia, debido a que se ha logrado demostrar por medio de diferentes investigaciones que las células sinoviales, invaden y destruyen el cartílago auricular, hueso subcondral, tendones o ligamentos, donde al no frenar y

actuar sobre la enfermedad, podría ocasionar pérdida irreversible de las estructuras ya mencionadas. (Ortíz & Shinada , 2012).

Epidemiología de la artritis reumatoide

Por otra parte, si hablamos de prevalencia, los estudios de frecuencia de la artritis reumatoide, han planteado diversos problemas metodológicos basados en el tiempo transcurrido del inicio de los síntomas y la primera consulta, para definir a un paciente con la enfermedad, se utilizan criterios y un diagnóstico auto declarado. De esta forma, se destaca que la artritis reumatoide, es una enfermedad de distribución universal, la cual como ya se mencionó anteriormente en otros apartados, cuenta con una prevalencia entre un 0,2% y 1,2% donde frecuentemente es mayor en mujeres que en varones con una relación de 3:1, así como en áreas urbanas. (García & Loza, 2018).

Así mismo, podemos agregar que los estudios de incidencia siempre plantean mayores dificultades metodológicas que los estudios de prevalencia, ya que se debe disponer de un sistema de registro de la enfermedad con la que se logre captar todos y cada uno de los casos por área geográfica determinada. La mayoría de los registros existentes han sido elaborados en países donde cuentan con óptimas instalaciones de infraestructura sociosanitaria dentro de cohortes establecidas en áreas geográficas con límites claramente definidos. (García & Loza, 2018).

Según estos registros, la incidencia anual ronda entre 35/100.000 en mujeres y de 14/100.000 en varones; lo que se supone menos de un 0,5 caso nuevo anual por cada 1000 personas. La artritis, cuenta con una aparición comúnmente por debajo de los 45 años de edad, siendo las curvas de edad de igual manera distintas entre el sexo femenino y masculino. (Muñetón & Quintana , 2015).

A nivel epidemiológico en artritis reumatoide, la importancia del impacto sociosanitario, se deriva debido a su elevada prevalencia, al carácter crónico con el que cuenta esta enfermedad, con exacerbaciones y remisiones que en el avance de la enfermedad, requiere el consumo de diversos recursos, así como su alto potencial de producir en el paciente discapacidad, ya que la artritis

reumatoide (AR), deteriora de manera significativa la calidad de vida del paciente, tanto en su dimensión física como emocional, además del dolor, la discapacidad generada al paciente impide la realización de diversas actividades habituales, incluyendo su vida social y laboral. (Muñetón & Quintana , 2015).

Por consiguiente, el impacto económico de la artritis reumatoide, es relevante debido a que se debe tomar en cuenta que la utilización de fármacos de elevado coste, así como las distintas repercusiones que tiene la enfermedad sobre distintos actores y escenarios, sean estos paciente, familia, cuidadores, entre otros por lo que en el cálculo del impacto, se deben de incluir costes directos (derivados de la enfermedad en sí misma), o bien en su discapacidad, además los costes indirectos o intangibles. (Muñetón & Quintana , 2015).

Diagnóstico y pronóstico de la Artritis Reumatoide (AR).

El diagnóstico de la artritis reumatoide, se encuentra basado ante todo en el juicio o criterio clínico del facultativo, ya que actualmente no se cuenta con una prueba que establezca con certeza y seguridad el padecimiento de la enfermedad, en otras palabras, es importante la realización de un interrogatorio, exploración física del paciente, mediante los cuales el médico indaga sobre los antecedentes personales y familiares del paciente, así como la debida valoración de síntomas y signos que éste presenta, ya que constituyen los pilares del diagnóstico de la enfermedad. (Romero , 2012).

Por consiguiente, el realizar el interrogatorio y exploración física, pueden aportar al personal médico datos relevantes que colaboran para avanzar con un posible diagnóstico, no obstante, también se requieren diversas pruebas y exploraciones complementarias, en particular exámenes de sangre y radiografías de los segmentos esqueléticos posiblemente afectados. (Romero , 2012).

Con el objetivo de ayudar al diagnóstico y no confundir la artritis reumatoide (AR), con otras patologías que pueden ser causantes de algún tipo de inflamación en articulaciones, se desarrollaron una serie de criterios de clasificación relacionados con los síntomas y puntúan las

manifestaciones más características de la enfermedad. Una vez establecido un diagnóstico, los reumatólogos perfilan los pronósticos de la enfermedad, donde se evalúan una serie de variables o circunstancias las cuales permiten de alguna u otra manera, predecir cual será la evolución de la enfermedad en cada uno de los pacientes en particular. (Romero , 2012).

De la misma manera, en setiembre del año 2010, se publicaron simultáneamente en “*Análisis de enfermedades reumáticas, artritis y reumatismo*”, los nuevos criterios de clasificación, con el fin de mejorar los utilizados hasta ese momento, estos criterios, surgen con el objetivo de mejorar la clasificación de la artritis reumatoide de corta evolución, de manera que se logre obtener un diagnóstico conforme lo antes posible. (Gamero, 2018).

Estos nuevos criterios del año 2010, cuentan con diferencias sustanciales respecto a los que se crearon por primera vez en el año 1987, ya que estos que fueron creados, primeramente, solo se pueden aplicar a cualquier individuo, mientras que los de 2010 están diseñados para ser aplicados exclusivamente a pacientes con artritis indiferenciada que no pueda ser justificada por otras causas. (Gamero, 2018).

Generalmente, estos criterios, rigen bajo una serie de valoraciones del paciente, donde se logra apreciar como desaparece la valoración de la rigidez matutina, así como la afectación de las manos o la afectación simétrica; además, la localización de la afectación articular pasa a valorar tanto el número de articulaciones afectadas, entre 1 que es el mínimo a más de 10 como tamaño de las articulaciones afectadas, por otra parte si se trata de grandes articulaciones entre las que se consideran hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos o pequeñas articulaciones. Por consiguiente, una de las diferencias más sobresaliente e importantes que introducen estos nuevos criterios es la valoración de los marcadores serológicos de la artritis reumatoide y de los reactantes de fase aguda. (Gamero, 2018).

Manifestaciones clínicas articulares

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide, clásicamente uno de los rasgos característico aunque no siempre presente, es el inicio insidioso, con dolor e inflamación de

varias articulaciones de forma simétrica, acompañándose de rigidez matutina, la cual se define como “lentitud o dificultad para mover las articulaciones tras levantarse de la cama durante la mañana o permanecer en la misma posición un largo tiempo, donde se ven afectados ambos lados del cuerpo el cual mejora con el movimiento”, por lo que se puede decir, que dicha rigidez puede aparecer en otras enfermedades articulares, pero en general en la artritis reumatoide activa su duración es superior a una hora. (Batlle , Bernabéu, & Panadero, 2013).

Dicho de otra manera, en formas más típicas se suele dar inflamación de forma precoz en las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas de las manos, las muñecas y las metatarsofalángicas de los pies, para ir progresando con la afectación de articulaciones mayores como tobillos, rodillas, codos y hombros. (Batlle , Bernabéu, & Panadero, 2013).

Así mismo, en la enfermedad más cronicada, es posible apreciar una desviación cubital en los dedos de las manos, con subluxación dorsal de las metacarpofalángicas, hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales y flexión de las distales (deformidad en cuello de cisne) o hiperflexión de las interfalángicas proximales, con limitaciones más avanzadas en las muñecas, codos, hombros, rodillas, tobillos o caderas por pérdida del cartílago. (Batlle , Bernabéu, & Panadero, 2013).

En particular, la artritis reumatoide, cuenta con diferentes formas de comienzo y es conveniente conocer sus distintas manifestaciones clínicas para diagnosticar la enfermedad en una fase temprana, este comienzo se logra diferenciar por medio de varias características como es la velocidad de instauración de los síntomas, número de las articulaciones afectadas, entre otras. (Batlle , Bernabéu, & Panadero, 2013).

Algunas de las manifestaciones clínicas, cuentan con formas más frecuentes.

Tabla 1. De acuerdo a la velocidad de instalación de los síntomas

Lento o insidioso	Es una de las formas de comienzo más frecuente (donde al aproximadamente el 70% de los pacientes lo presentan). En este caso las articulaciones se inflaman con un comienzo lento, se tornan dolorosas,
-------------------	---

	tumefactas y calientes integrándose el cuadro en semanas o meses. Al comienzo las articulaciones pueden comprometidas con la evolución del cuadro, y la rigidez matutina se presenta precozmente.
Agudo	El comienzo de los síntomas se instaura en días (el 15% de los pacientes). Normalmente su inicio es agudo y se encuentra asociado con mialgias, fatiga, febrícula y pérdida de peso.
Intermedio	Formas de comienzo intermedio entre los dos anteriores (15-20% de los pacientes), los síntomas se presentan en días o meses, más rápido que la primera forma, pero más lento que la segunda.

(Batlle , Bernabéu, & Panadero, 2013, p. 4)

Tabla 2. De acuerdo al número de articulaciones

Comienzo poliarticular	Por definición del término, poliarticular, significa que se encuentran comprometidas más de cuatro articulaciones, y clásicamente en la artritis reumatoide, el compromiso es bilateral y simétrico, no necesariamente este compromiso es sincrónico ya que también puede existir un retardo en el compromiso de una articulación con respecto a la otra.
Comienzo monoarticular	Una sola articulación, persistentemente inflamada constituye un desafío diagnóstico, habitualmente se ven afectadas articulaciones grandes, como rodilla, hombro o cadera y generalmente deben realizarse métodos de diagnóstico más profundos con la finalidad de llenar a confirmar la artritis reumatoide.
Comienzo extraarticular	Esta forma de comienzo es la menos frecuente, pero puede verse manifestada con anemia, síndrome del túnel carpiano, nódulos reumatoides, pleuropericarditis, fiebre, astenia, decaimiento general y pérdida de peso.

(Batlle , Bernabéu, & Panadero, 2013, p. 4).

Tabla 3. De acuerdo al tamaño de articulaciones

Pequeñas articulaciones	Esta representa la forma más frecuente, se presenta comúnmente en articulaciones de manos, carpos y pies, siendo las más comprometidas al comienzo de la enfermedad.
-------------------------	--

Grandes articulaciones	Suelen comprometerse posteriormente a las pequeñas, sin embargo, en algunos pacientes el comienzo asienta sobre las articulaciones grandes como rodillas, codos, etc.
Patrón Mixto	Representa la combinación de las dos anteriores.

(Batlle , Bernabéu, & Panadero, 2013, p. 4)

De la misma manera, existen manifestaciones clínicas catalogadas como formas especiales, de las cuales es relevante caracterizar las más frecuentes.

Tabla 4. Formas especiales.

Reumatismo palindrómico	Se caracteriza por un modelo de afectación episódica, en el que una o diversas articulaciones se encuentran afectadas durante horas o días, seguido de un periodo libre de síntomas que oscila entre días y meses. La proporción de pacientes que debutan con reumatismo palindrómico y que progresan a artritis reumatoide varía en diversos estudios entre el 28 y el 67%.
Enfermedad de predominio sistémico	Son enfermos de artritis reumatoide con numerosas manifestaciones extraarticulares como las que ya se han mencionado con anterioridad, estos pacientes logran responder bien a los tratamientos con glucocorticoides.
Pacientes de edad avanzada	El comienzo de la artritis en este tipo de pacientes es más frecuente en varones que en mujeres, al comienzo algunos pacientes presentan un cuadro indistinguible de polimialgia reumática, con debilidad de los músculos de la cintura escapular pelviana y músculos del cuello, de igual forma responden bien a los tratamientos con glucocorticoides.
Nodulosis reumatoidea	Puede existir desarrollo de nódulos que se localizan solamente en la cara de extensión de los antebrazos, sino que puede ubicarse en cualquier lugar de la piel y se acompañan de escasa sinovitis (inflamación de las membranas sinoviales). Los nódulos pueden aparecer causando dolor y dificultando la presión cuando están en las manos o el sentarse si están sobre los isquiones.

Artritis reumatoide y parálisis	En pacientes con parálisis tales como hemipléjicos que desarrollan una artritis reumatoide, presentan en la zona paralizada una artritis con escasos síntomas y con curso benigno, encontrándose signos artríticos solamente en la zona sana.
---------------------------------	---

(Batlle , Bernabéu, & Panadero, 2013, p. 4)

Fisiopatología de la artritis reumatoide

(Pacheco , 2015), menciona que la fisiopatología de la artritis reumatoide (AR) es heterogénea y multifactorial, ya que en ella se combinan factores genéticos, hormonales, ambientales y autoinmunitarios. Además, menciona, que se debe aclarar que la AR es una enfermedad autoinmune causada por el sistema inmunitario, la cual ataca las células del propio organismo, en este caso, el sistema inmune, se convierte en el agresor y ataca al organismo, en vez de protegerlo.

Existe una respuesta inmune exagerada contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo, esta respuesta, está relacionada con el reconocimiento proteico entre las superficies de las membranas celulares del sistema inmunitario. Por lo tanto, cuando las membranas celulares del sistema inmune comienzan a atacar al propio organismo. (Pacheco , 2015).

El proceso inflamatorio, se encuentra mediado en su mayoría por citocinas, factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extraarticulares. Las citocinas, son glucoproteínas, producidas principalmente por las células del sistema inmune, y células de otros tejidos, y son mediadores de la transmisión de señales intercelulares. (Pacheco , 2015).

Dicho de otra manera, cuando existe AR, en la membrana sinovial se produce una infiltración por células inflamatorias, entre las que los linfocitos Th17 secretan la citosina IL-17 que se encarga de desempeñar un papel iniciador al interactuar con células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Los macrófagos se encargan de secretar el factor de necrosis tumoral

alfa (TNF-alfa) y la IL-1, implicadas en la perpetuación de la inflamación crónica de la enfermedad. (Pacheco , 2015).

Por otra parte, los fibroblastos sinoviales, son activados por el microambiente local y posteriormente adquieren un fenotipo pseudo-maligno con regulación de oncogenes, inhibición de la apoptosis y secreción de citocinas, quimiocinas, metaloproteinasa de la matriz y catepsinas, que median el proceso inflamatorio crónico y catalizan la destrucción articular. (Pacheco , 2015).

Por último, a nivel articular se produce una activación e hiperplasia de los mastocitos. El pannus (tejido de granulación formado por la sinovial, que recubre la superficie articular en la artritis) invade y destruye el cartílago articular adyacente, los osteoclastos del hueso periarticular conducen a la resorción y forman erosiones óseas. Además, la angiogénesis o neovascularización a partir de vasos preexistentes es un proceso precoz y cíclico el cual depende de la activación, migración y proliferación de células endoteliales, donde la IL-17 cuenta con un papel importante, ya que potencia la actividad de otras citocinas proinflamatorias y estimula la diferenciación de los osteoclastos induciendo a la degradación directa de los proteoglicanos del cartílago. (Pacheco , 2015).

No obstante, la artritis reumatoide, conlleva a afectar también otros órganos o sistemas, induciendo inflamación y fibrosis, arteriosclerosis precoz o manifestaciones sistémicas (astenia marcada, anemia, anorexia y osteoporosis). Además, se deben recalcar que el factor de necrosis tumoral o TNF-alfa, es un estímulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios (citocinas, metaloproteinasas, óxido nítrico, prostaglandinas E2, etc), mientras que la IL-1, se encarga de mediar la destrucción de cartílago y hueso (a través de la secreción de metaloproteinasas, disminución de la síntesis de glucosaminoglucanos, etc), por lo que las terapias biológicas de hoy en día, van dirigidas principalmente al TNF-alfa y la IL-1. (Pacheco , 2015).

Anatomía de las articulaciones

Las articulaciones del cuerpo humano, corresponden a las uniones más importantes entre los extremos de los huesos, ya que están encargadas de permitir que se cree un movimiento entre

los huesos y de forma poder movilizar el cuerpo humano de forma libre y constante. Cuando se realizan diversos tipos de movimiento, los huesos van chocando con las articulaciones, las cuales se encuentran recubierta con un tejido duro y flexible llamado cartílago articular, el cual es el encargado de permitir que el movimiento de los huesos, se pueda realizar sin problema alguno, ayudando de que no exista un roce de manera directa entre ellos. (Ministerio de Salud, 2013).

Las articulaciones que soportan el peso del cuerpo humano, generalmente se encuentran sometidas a una serie de tensiones y presiones como cualquier material que soporta un peso, por lo tanto las fuerzas que actúan sobre las articulaciones en muchos de los casos repercuten de manera negativa en el organismo del ser humano, dado a esta problemática, se debe considerar que el manejo adecuado de este tipo de pacientes debe ser de manera multidisciplinaria, debido a la existencia de patologías previas o asociadas a los problemas articulares. (Ministerio de Salud, 2013).

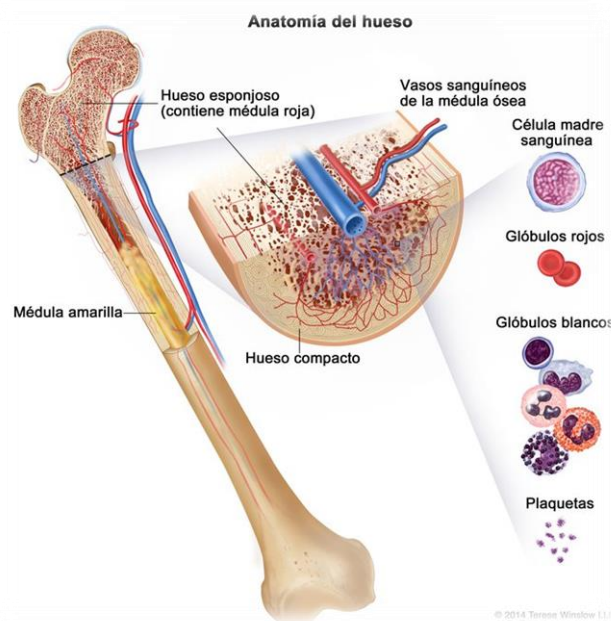
Por lo tanto, las articulaciones al estar encargadas de mantener unido el esqueleto y de brindar soporte a los movimientos, cuentan con distintas formas de clasificación, sea esta según la función lo que se conoce como rango de movimiento y la segunda forma de clasificarla es según el material que une los huesos de las articulaciones, es decir, una organización de las articulaciones según la estructura. (Ministerio de Salud, 2013).

Así mismo, se pueden agrupar según su función en tres rangos de movimiento, donde aquellas articulaciones sin movimiento se denominan *sinartrosis*, las cuales incluyen las suturas de la estructura ósea de la cabeza, articulaciones entre la estructura dental y la mandíbula, así como la articulación que se encuentra entre el primer par de costillas y el esternón. Por otra parte, se cuenta con las articulaciones que permiten un ligero movimiento denominadas *anfiartrosis*, las cuales incluyen la articulación distal entre la tibia, el peroné y la sínfisis del pubis de la cintura pelviana, y, por último, las articulaciones que permiten un movimiento completo se denominan *diartrosis* e incluyen muchas de las articulaciones ósea en los miembros inferiores y superiores tales como codo, hombro, tobillo, falanges entre otras. (Ministerio de Salud, 2013).

Basado en la artritis reumatoide (AR), para nuestro interés, las articulaciones inmóviles son las encargadas de afectar en esta patología, estas se encuentran formadas por extremos de dos o más huesos, así como de otros componentes no menos importante, como lo es el cartílago articular, cápsula articular y la membrana sinovial. (Ministerio de Salud, 2013).

En el caso de la estructura anatómica ósea, el hueso corresponde al elemento básico de una articulación, el cual se compone de un hueso de tipo compacto, esponjoso y médula ósea. El hueso compacto forma la capa exterior del hueso, mientras que el esponjoso se encuentra más que todo en los extremos de los huesos y contiene médula roja, por otra parte, la médula ósea, se encuentra en el centro de la mayoría de los huesos y se caracteriza por contar con muchos vasos sanguíneos. (Cerde, Iturriaga, Mena, Del sol, & Torres, 2018).

Figura 1. Anatomía del hueso



(Netter MD, 2017)

La estructura básica ósea de una articulación, se encuentra conformada por una estructura denominada cápsula articular, la cual se encarga de aislar la articulación de los tejidos que la rodean y de la misma manera se encuentra formada por una serie de estructuras, la cuales rodean la cápsula, tal es el caso de la membrana sinovial que se encarga de recubrir interiormente a la cápsula

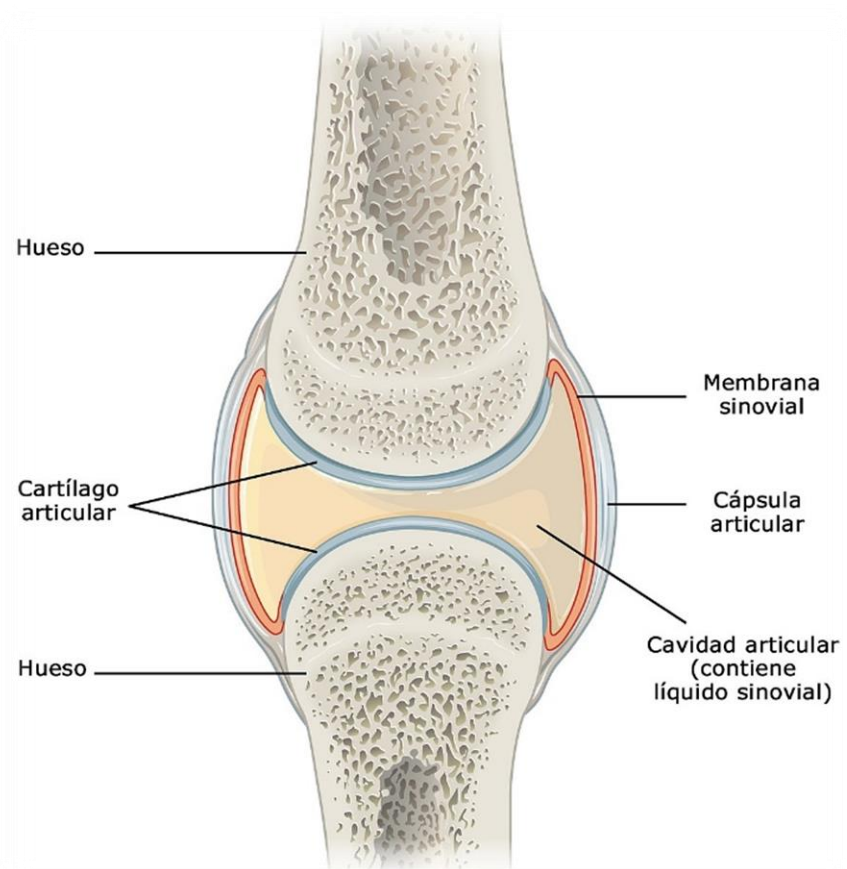
articular, también forma parte de ella un fluido sinovial segregado por la membrana el cual actúa como lubricante y se encarga de transportar nutrientes a la articulación, huesos y cartílago hialino que protege la parte final de los huesos encargados de integrar la articulación. (Cerda, Iturriaga, Mena, Del sol, & Torres, 2018).

La cápsula articular, se constituye de dos capas: una capa interior o sinovio cuya está escasamente inervada e intensamente vascularizada, al contrario, la capa externa, cuenta con un carácter fibroso, intensamente inervado y probablemente vascularizado. (Cerda, Iturriaga, Mena, Del sol, & Torres, 2018).

De igual importancia, anatómicamente a nivel articular, se cuenta con un cartílago articular, el cual actúa minimizando la fricción durante el movimiento, reviste terminaciones óseas de los huesos que conforman a las articulaciones y se encarga de dispersar toda fuerza que se ejerza en la articulación, reduciendo de esta manera la tensión de las superficies de contacto. (Cerda, Iturriaga, Mena, Del sol, & Torres, 2018).

Como último punto, ya mencionado anteriormente el fluido sinovial, toma un papel importante en la articulación, ya que se compone de ácido hialurónico siendo este un componente natural de la articulación el cual se encarga hidratar, promover elasticidad de los tejidos de la cápsula articular, de la misma forma, se debe recalcar la presencia de lubricina una glicoproteína que como bien lo dice su nombre, lubrica toda la cápsula articular, es por esto que el fluido sinovial, actúa como medio transportador de una serie de nutrientes y como medio de eliminación de los productos metabólicos de las estructuras avasculares de la articulación. (Cerda, Iturriaga, Mena, Del sol, & Torres, 2018).

Figura 2. Estructura articulación sinovial



(Moore, 2016)

Causas de la artritis reumatoide

La patología de la artritis reumatoide, se produce cuando el sistema inmunitario, se encarga de atacar el sinovial, así como el revestimiento de las membranas que rodean a las articulaciones a nivel anatómico, de esta manera, la inflamación resultante, engrosa el sinovial que finalmente puede causar destrucción del cartílago y el hueso dentro de la articulación. (Romero , 2012).

Actualmente, no se conoce con profundidad las causas de la artritis reumatoide, pero no obstante gracias a los avances y estudios científicos, han logrado discernir que se trata de un trastorno autoinmune en el cual intervienen una serie de factores probablemente genéticos, así como factores no genéticos desencadenantes de ello. (Romero , 2012).

Pese al desconocimiento del tema, Arandjelovic, et al. en el año 2019, mediante un estudio realizado en la Escuela de Medicina de la Universidad de Virginia, lograron identificar un contribuyente inesperado a la artritis reumatoide que podría ayudar a explicar los brotes dolorosos asociados con la enfermedad, el cual apunta a la búsqueda de un nuevo tratamiento potencial para el trastorno autoinmune. (Romero , 2012).

Este nuevo hallazgo de la artritis reumatoide, se produjo de manera inesperada, mientras la científica investigadora Sanja Arandjelovic investigadora del grupo Ravichandran, buscaba comprender mejor la fisiología causante de la inflamación asociada con la artritis inflamatoria, donde observó que al eliminar un gen llamado ELMO1, se lograba aliviar los síntomas de la artritis en ratones. (Arandjelovic, et al., 2019).

Profundizando el resultado encontrado en el gen, se determinó que ELMO1, se encarga de promover la inflamación a través de su función en los glóbulos blancos llamados neutrófilos, quienes normalmente se encargan de detectar amenazas potenciales en el organismo, normalmente los neutrófilos toman un papel positivo en el organismo ya que actúan sobre muchas infecciones bacterianas, pero en muchos de los casos cuando estos permanecen demasiado tiempo producen grandes daños a nivel de los tejidos, infiltrándose en las articulaciones durante la artritis. (Arandjelovic, et al., 2019).

Dicho de otra manera, se descubrió que existe una variación natural en el gen ELMO1 en las personas, ya que estos genes pueden desempeñar diversas funciones en el cuerpo, por lo que de manera alentadora, se descubrió que el bloqueo de ELMO1 en ratones de laboratorio, alivió la inflamación de la artritis sin causar otros problemas, razón la cual actualmente, se está buscando identificar medicamento que puedan inhibir la función de ELMO1, así como diseñando una prueba para la variación también llamada *polimorfismo* en el gen ELMO1. (Arandjelovic, et al., 2019).

Factores genéticos

En relación con lo ya mencionado en otros apartados, la predisposición genética es indudable, y mediante estudios, se ha logrado observar hasta cuatro veces más en familiares de

primer grado de pacientes con la enfermedad, y se calcula que 50% al 60% del riesgo de desarrollar artritis reumatoide es atribuible a factores genéticos. (Pacheco , 2015).

En otras palabras, los factores genéticos han llegado a incrementar el riesgo de desarrollar la patología, e investigaciones desarrolladas en los últimos años, señalan que la artritis reumatoide, es una patología poligenética, es decir que varios o muchos genes se encuentran involucrados en su origen. Se ha identificado la existencia de ciertos alelos que por mecanismos muy diversos y a la vez complejos, podrían desencadenar el desarrollo de la artritis reumatoide. (Pacheco , 2015).

En el origen de la artritis reumatoide, se han implicado una extensa lista de alelos o variaciones genéticas de las que se consta que juegan un papel importante como marcadores de la enfermedad, lo que significa que podrían utilizarse para establecer el riesgo de aparición de la de ella, o bien para realizar el propio diagnóstico e incluso perfilar un pronóstico más óptimo de artritis reumatoide, tal es el caso denominado “epítipo compartido” (EC), de manera que quienes lo portan tienen un riesgo 2,5 - 4,5 veces superior en desarrollar la enfermedad, recalcando que se encuentra presente en el 80% de las personas ya afectadas con artritis reumatoide. (Pacheco , 2015).

También se estima, que los antecedentes familiares de artritis reumatoide basado en el hecho de que padres, abuelos, hermanos o familiares cercanos de una persona que haya padecido o padezca de la enfermedad, contribuye a un factor de riesgo predominante e importante de tener en cuenta, no obstante es conveniente mencionar que los factores genéticos son predisponentes y no determinantes, lo que significa que una persona que porte algún rasgo genético no necesariamente acabará por desarrollar la enfermedad. (Pacheco , 2015).

Factores no genéticos

Como se ha dicho, los factores genéticos justifican el 50% del riesgo de la artritis reumatoide, sin embargo, se han estudiado diversos factores ambientales, pero la evidencia científica no es concluyente en muchos de los casos, pero toman relevancia en la presencia y desarrollo de la patología. (Ruíz & Sanmartí, 2012).

La mayor incidencia de la artritis reumatoide en mujeres, surge especialmente durante los años fértiles, lo que obliga a considerar el papel importante que juega la parte hormonal en el desarrollo de la enfermedad. Actualmente, existe diversa controversia sobre el uso de diversos anticonceptivos orales, donde se discute si existe la posibilidad de disminuir el riesgo de desarrollar la artritis reumatoide, mientras que algunos estudios analizan sobre cierta asociación clara en ello, mientras que mediante un metaanálisis no se demuestra una menor incidencia en artritis en las mujeres tratadas con este tipo de anticonceptivos. (Ruíz & Sanmartí, 2012).

En contraste a la parte hormonal femenina, se ha observado que hombres con artritis reumatoide, los niveles de sus hormonas sexuales, especialmente la testosterona se encuentra disminuida, mientras que no se ha observado diferencia alguna en los niveles de hormonas sexuales en mujeres con artritis reumatoide y controles sanos. De otra manera, el estatus socioeconómico influye en el avance de la enfermedad, así como el riesgo de desarrollarla según sea el entorno laboral en el que se desenvuelva la persona. (Ruíz & Sanmartí, 2012).

Además, se postulado que las infecciones por diversos virus o bacterias, pueden contribuir a desencadenar la enfermedad o agravar su curso, debido a que varios agentes infecciosos que han sido estudiados e implicados en el desarrollo de la AR, se basan en una mayor frecuencia de serologías virales positivas o su presencia en el líquido sinovial de pacientes diagnosticados, en contexto cabe destacar que surge un gran interés en la *Porphyromonas gingivalis* (agente causal de periodontitis) como un posible estímulo para el desarrollo de la enfermedad la cual ha demostrado una mayor frecuencia en pacientes ya diagnosticados comparándolo con la población sana. (Ruíz & Sanmartí, 2012).

A la vez, se ha analizado ampliamente el papel que toma el factor ambiental en la salud en esta patología, lo que demuestra por medio de estudios por ejemplo la exposición a cristales de sílice es un factor riesgo de artritis bien definido, debido a que se encuentra presente en la industria minera de construcción, cerámicas, vidrio, agricultura, así como en diversos sectores como el campo de la electrónica lo que duplica el riesgo de desarrollarla. (Ruíz & Sanmartí, 2012).

Así mismo, en análisis por exposición al tabaco, es uno de los factores que se encuentra ampliamente estudiado y reconocido, donde ya hace más de 20 años, se observó una relación estadística en la que el efecto del tabaco ha sido reproducido en múltiples estudios de casos, controles y cohortes, en los que la fuerte interacción del tabaco con los factores genéticos, así como la forma de afectación a múltiples órganos sea sistema respiratorio e inmune, produce una respuesta inflamatoria. (Ruíz & Sanmartí, 2012).

Dicho esto, se ha observado que el tabaco afecta la respuesta inmune tanto celular como humoral, lo que, por una u otra razón, conlleva a posibles efectos pro-inflamatorios como inmunosupresores a través de diversos mecanismos, por lo que esto lo cataloga como uno de los factores más relevantes en la artritis reumatoide, donde constantemente se mantiene en estudio las formas en cómo actúa de distintas maneras y de forma invasiva en el organismo del ser humano. (Ruíz & Sanmartí, 2012).

Dolor

Definición del dolor

Al definir el dolor, podemos referirlo como aquella experiencia sensorial o emocional desagradable, la cual se encuentra asociada al daño tisular real o potencial; por lo tanto, a nivel médico lo podemos definir como una patología prevalente en población general la cual adquiere especial relevancia ya que consta de un sistema neuronal sensitivo (nociceptores) y vías nerviosas aferentes que responden a estímulos nociceptivos tisulares cuyos pueden estar influenciados por otros factores. (Vicente, Delgado, Bandrés, Ramírez, & Capdevila, 2018).

El dolor interfiere en las actividades de la vida diaria (AVD), tomando en cuenta las diferencias por sexo, siendo su mayor afectación en el sexo femenino que en los hombres, de modo que este aumenta paralelamente a la edad y en relación con la actividad cotidiana a la que se someta esta persona. No obstante, la prescripción analgésica en cuadros de dolor debe por ello tener en cuenta factores como lo son edad y sexo del paciente, junto con el tipo de fármaco. (Vicente, Delgado, Bandrés, Ramírez, & Capdevila, 2018).

El dolor y su contexto histórico

Si nos basamos desde una perspectiva histórica, la enfermedad y el dolor han acompañado al hombre a lo largo de su historia donde particularmente las habilidades para aliviar el dolor, actualmente llamadas anestesia o analgesia, son ciencias tan antiguas como la propia humanidad donde en la época primitiva se creía que el dolor estaba localizado en el cuerpo y que lo causaban los demonios, humores malignos o espíritus que entraban en el cuerpo a través de orificios. (Marín, Ortiz, & Pérez, 2014).

Según los orígenes del término dolor, etimológicamente “pain”, en inglés, deriva de “poena” en latín que significa “castigo” y “paciente” deriva del latín “patior” lo cual hacía referencia al que aguanta o soporta sufrimiento o dolor. Por lo tanto, si se observa la percepción del dolor según las distintas civilizaciones antiguas como la primitiva, sumeria, periodo mesopotámico, antiguo Egipto, indígenas americanos entre otros grupos de civilizaciones, el dolor siempre fue visto por las distintas sociedades como un castigo enviado por los dioses. (Marín, Ortiz, & Pérez, 2014).

Neurotomía funcional del sistema del dolor

Sistema Periférico – Nociceptores

La mayor parte de los órganos y sistemas del cuerpo, se encuentran inervados por un grupo especial de receptores sensoriales a los cuales comúnmente se les conoce como nociceptores. La característica principal en ellos es que cuentan con la capacidad de diferenciar un estímulo inocuo o estímulos nocivos, debido a la gran capacidad con la que cuentan para realizar codificación en la intensidad de un estímulo dentro del rango de intensidades nocivas. (Castellanos & Jiménez, Neuroanatomía del dolor, 2013, pág. 244).

Es por esta razón que los nociceptores al contar con la capacidad de responder a cualquier estímulo doloroso, se les conoce actualmente como “receptores del dolor”, término que no es muy correcto debido a que no todas las sensaciones que se perciben como dolor se deben a la activación

de este grupo de receptores, ni tampoco toda estimulación de los nociceptores conlleva a la producción de una sensación tipo dolorosa, por lo tanto, lo más correcto es utilizar el término “nociceptores”. (Castellanos & Jiménez , Neuroanatomía del dolor, 2013, pág. 244)

Tipos de nociceptores

Nociceptores cutáneos

Actualmente han sido los más estudiados, por su accesibilidad ya que presentan tres propiedades fundamentales, estos, se activan con estímulos intensos, y en ausencia de ellos se encuentran inactivos. Según su velocidad de conducción y respuesta, se pueden distinguir dos tipos: Nociceptores tipo “A- δ ” los cuales se localizan en la dermis y epidermis, cuentan con fibras cubiertas de mielina, lo que implica una transmisión rápida y los nociceptores tipo “C”, los cuales carecen de mielina por lo que su conducción es más lenta. (Martos, 2014).

Nociceptores musculares y articulares

Las articulaciones y los ligamentos, poseen mecanorreceptores de umbral alto, algunas de las fibras que contienen estos receptores poseen neuropéptidos como la sustancia P o el péptido asociado con el gen calcitonina, además en estos también existen nociceptores tipo A y C, donde los primeros se activan cuando hay contracciones musculares sostenidas, mientras que los C responden al calor, presión e isquemia. (Martos, 2014).

Nociceptores viscerales

Por su alta dificultad de estudio, son los menos conocidos, no obstante, se ha documentado su existencia a nivel de corazón, pulmones, tracto respiratorio, testículos, sistema biliar, uréter y útero, así como otras vísceras del tracto gastrointestinal las cuales se encuentran inervadas por receptores sensoriales no específicos. Este tipo de receptores responden a estímulos capaces de causar dolor visceral pero solamente a intensidades de estimulación del rango nocivo, mientras que

los sensoriales no específicos responden a estímulos nocivos como a intensidades de estímulo inocuas. (Castellanos & Jiménez , Neuroanatomía del dolor, 2013).

Tipos de dolor

Clasificación según su duración

Dolor Agudo

El dolor agudo, es un fenómeno de corta duración menos de 12 semanas (3 meses), el cual generalmente se encuentra asociado a un daño tisular y desaparece con la curación de este último mencionado. Además, el dolor agudo suele estar claramente localizado y su intensidad se encuentra relacionada con el estímulo que lo produce acompañado de reflejos protectores, como la retirada de la extremidad dañada o espasmos musculares lo que produce un estado de excitación t estrés que conlleva a un crecimiento de la presión arterial. (Del Arco, 2015).

Dolor Crónico

En este caso, tiene una duración de más de 3 a 6 meses, donde se prolonga más allá de la curación que le dio su origen o se asocia a una afección crónica. Tanto la intensidad como la etiología y patrón de evolución este tipo de dolor ya que no tiene una acción protectora y está principalmente influenciado por los factores psicológicos, ambientales y afectivos. (Del Arco, 2015).

Clasificación según su origen

Dolor nociceptivo

Este tipo de dolor, se encuentra descrito como dolor tipo punzante y pulsante, bien localizado, usualmente limitado en tiempo el cual se resuelve cuando sana el daño tisular, responde a los analgésicos de uso convencional. Se divide en dolor somático con receptores en piel, tejidos

blandos, músculos y huesos es bien localizado y en tipo visceral con receptores a nivel de órganos internos del tracto gastrointestinal y páncreas lo que provoca dolor intermitente mal localizado. (Urguellés Lorié, 2014).

Dolor neuropático

Usualmente se le describe como un dolor que resulta de un daño o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial, el cual puede estar frecuentemente descrito como dolor con hormigueo, como descarga eléctrica y quemante comúnmente asociado a entumecimiento, el cual casi siempre es un padecimiento crónico que responde pobremente a los analgésicos convencionales. (Urguellés Lorié, 2014).

Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

En 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS), desarrolló las recomendaciones para llevar un mejor manejo en el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer mediante una escala analgésica, basada en una aproximación para el uso de analgésicos según distintos pasos de acuerdo a la severidad de dolor según la etiología del mismo. Tomando en cuenta estos aspectos, esta escala ha ido presentando distintas modificaciones, de tal forma que se considera una escala para según el tipo de dolor, sea este nociceptivo o neuropático. (Andrade, Díaz, Maldonado, Moya, Murgueytio, Yáñez, 2019).

Para la evaluación del dolor, se parte de la utilización de la escala visual analgésica (EVA), donde la intensidad del dolor se representa en una línea de 10cm en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad de dolor. De este modo se le solicita al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla kilometrada. (Andrade, et al., 2019).

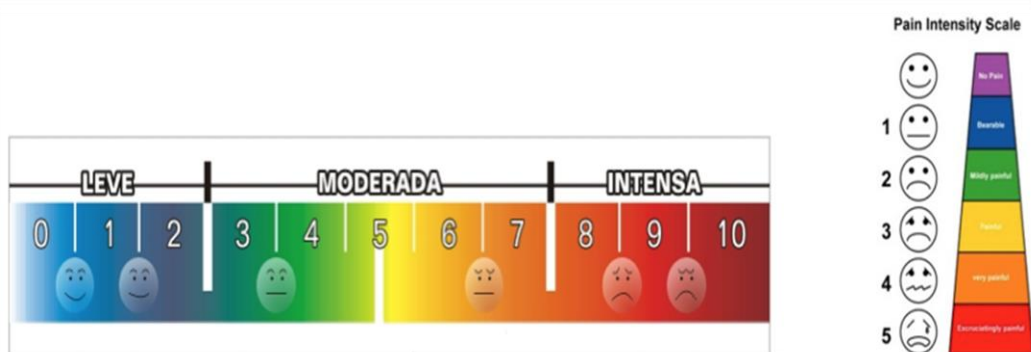
La Organización Mundial de la Salud (OMS), se basa en una escala de 4 eslabones que van del “dolor leve” donde según la escala de EVA va de 1-4 en este caso se utiliza como medicamentos

analgésicos no opioides como paracetamol o adyuvantes como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), para el “dolor moderado” en escala de EVA va de 5-6 y se utilizan medicamentos conocidos como opioides débiles como es el caso de la codeína o bien analgésicos no opioides o fármacos coadyuvantes. En el caso de “dolor severo” se visualiza en la escala de 7-10 y se utilizan medicamentos como los opioides potentes tal es el caso de la morfina, fentanilo y se pueden añadir fármacos del 1° eslabón + adyuvantes, pero no se pueden mezclar opioides en este último caso. (Andrade, et al., 2019).

Tanto los fármacos del primer eslabón, como los del segundo tienen dosis techo, por lo que cuando se alcanza es necesario ascender al siguiente eslabón, de igual manera si hay fallo en el segundo eslabón es necesario pasar al tercero sin dudarlo ya que es necesario controlar el dolor de un paciente lo antes posible. No obstante, se debe aclarar que de una u otra de existir un fallo en uno de los eslabones, no se deben intercambiar con fármacos del mismo eslabón, ni asociar dos fármacos de igual mecanismo de acción. (Verge & Sale, 2016).

En el manejo o control del dolor de un paciente, es necesario que, junto con el tratamiento farmacológico, exista un soporte óptimo de información, historial médico del paciente, así como la comunicación personal y familiar y el tratamiento adecuado a los efectos secundarios que se presentan. La Organización Mundial de la Salud (OMS), indica iniciar el tratamiento analgésico directamente en el tercer eslabón analgésico en caso de dolor severo (Eva >6), que se prevé no controlable con analgesia menor. (Verge & Sale, 2016).

Figura 3. Escala Visual Analógica del Dolor (EVA)



(Andrade, et al., 2019)

Tratamientos farmacológicos y alternativos en la Artritis Reumatoide

En cuanto al manejo de la artritis reumatoide, en la actualidad nos encontramos con diversos avances ya que las guías de manejo internacionales de la patología requieren actualizaciones constantes las cuales deben ajustarse a la realidad presente en el individuo a tratar. No obstante, se clasifica la artritis como una enfermedad crónica que en la actualidad no cuenta con ningún tratamiento que permita curar la patología. (Acón , Zapata, & Méndez, 2012).

Es por esta razón, que las terapias farmacológicas y estrategias de tratamientos, tiene como objetivo principal suprimir la inflamación que surge a nivel sinovial, con la finalidad de disminuir los posibles daños estructurales a nivel articular y posterior deterioro funcional en el aparato locomotor, se debe recalcar que el tratamiento en un paciente diagnosticado con artritis reumatoide, presenta grandes dificultades, debido a que existe una diversas variabilidad en cada paciente, además de las remisiones y recurrencia de dolor que presenta cada individuo. (Muñetón & Quintana , 2015).

Si nos enfocamos en la enfermedad de la artritis reumatoide, existe destrucción articular progresiva a pesar de que estos se encuentren en tratamiento, es por esta y otras razones que el Colegio Americano de Reumatología, ha establecido criterios con la finalidad de evaluar el progreso que tiene la enfermedad en cada uno de los pacientes diagnosticados. De esta forma, los

tratamientos utilizados en el tratamiento de la patología se dividen en cuatro clases principalmente: Antiinflamatorio no esteroideos, corticoesteroides, fármacos modificadores de la enfermedad, antagonistas del factor de necrosis tumoral. (Acón , Zapata, & Méndez, 2012).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o NSAID por sus siglas en inglés, se encuentran clasificados como medicamentos no selectivos de isoforma, este tipo de medicamentos inhiben la COX-1 y la COX-2 y los NSAID selectivos por COX-2. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, generalmente son medicamentos competitivos y no competitivos o inhibidores reversibles combinados de las enzimas COX. El ácido acetilsalicílico AAS, corresponde a un inhibidor no competitivo e irreversible, debido a la acetilación de isozimas que realiza en el canal de unión al AA. (Goodman & Gilman, 2018).

Por otra parte, el acetaminofén, se cataloga como un fármaco antipirético y analgésico, pero en muchos de los casos desprovisto de actividad antiinflamatoria, el cual actúa de manera reversible no competitiva mediante la reducción del sitio de peróxido de las enzimas. Los AINES, no han demostrado retraso en el progreso de la enfermedad de artritis reumatoide, razón por la cual deben utilizarse en conjunto con otros fármacos modificadores de la enfermedad. Este tipo de medicamentos suelen ser tolerados usualmente por periodos corto, ya que su administración de manera consecutiva, puede generar afectaciones gastrointestinales, en las que este tipo de riesgos, aumenta con la edad, uso de corticoesteroides y el historial de enfermedad péptica. (Acón , Zapata, & Méndez, 2012).

Mecanismo de acción

Inhibición de la ciclooxigenasa

Los principales efectos terapéuticos de los antiinflamatorios no esteroideos, surge de la capacidad con la que cuentan para inhibir la producción de prostaglandinas PG. La primera enzima en la ruta sintética de la PG es la COX, y es conocida también como PGG/H sintasa, de esta manera esta enzima se convierte en ácido araquidónico (AA) en los intermediarios inestables PGG₂ y PGH₂

lo que conduce a la producción de los prostanoides, tromboxanos (TxA₂) y una variedad de prostaglandinas (PG). La COX-1, es expresada constitutivamente en la mayoría de las células y se cataloga como la fuente dominante de prostanoides, en contraste la COX-2 es inducida por citosinas, tensión por cizallamiento y promotores tumorales, y se cataloga como la fuente más importante de formación de prostanoides en la inflamación. (Goodman & Gilman, 2018).

Corticoesteroides

El grupo de fármacos conocido como corticoesteroides, cuentan con numerosos efectos en el organismo humano mediante la generación de alteraciones a nivel de metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, manteniendo un equilibrio a nivel electrolítico y de líquidos, así como el funcionamiento normal del sistema cardiovascular, sistema inmune, riñón, músculo esquelético, sistema endocrino y sistema nervioso. (Goodman & Gilman, 2018).

Este grupo de fármacos, es conocido como mineralocorticoides o glucocorticoides, de acuerdo con sus potencias en la retención de Na⁺ y los efectos que producen a nivel del metabolismo de los carbohidratos (deposición hepática de glucógeno y gluconeogénesis). Si se realiza una comparativa a nivel de potencia farmacológica, este tipo de fármacos, representa gran similitud a nivel de ellos agentes antiinflamatorios. (Goodman & Gilman, 2018).

Por esta razón, a nivel de artritis reumatoide (AR), este tipo de fármacos han sido catalogados como un componente fundamental en el manejo de la enfermedad, debido a que, mediante diversos estudios realizados, así como ensayos clínicos controlados de alta calidad metodológica, han logrado demostrar su acción como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME). De esta manera, en el año 2010, fue publicado un metaanálisis en el que se lograba evidenciar las diferencias mostradas en apacientes, respecto al daño articular bajo estrategias de tratamientos como monoterapia con FAME, terapia combinada de FAME más glucocorticoides, glucocorticoides en monoterapia y agentes biológicos entre otros. (Acón, Zapata, & Méndez, 2012).

Bajo estos análisis, de datos arrojados con 70 ensayos, se compararon con placebo la velocidad de progresión radiológica anual, de este modo se mostró evidencia de una reducción en el primer año en el índice de progresión en un 48-84%, comparado con el grupo de monoterapia el ritmo de progresión fue de un 0,62% y un 0,61% menor en el grupo de biológicos. Por lo que, tras más de 60 años de experiencia en ensayos clínicos de alta calidad metodológica, el uso de glucocorticoides a dosis bajas, cuentan con efecto modificador del daño estructural en la artritis reumatoide de corta evolución, debido a la posible inhibición en la producción de citocinas inducidas por el receptor del factor $\kappa\beta$ ligando, que activan los osteoclastos. (Acón , Zapata, & Méndez, 2012).

Mecanismo de acción de los corticoesteroides

Para entender de una mejor manera la acción de este tipo de fármacos en el organismo, es válido destacar que los corticoesteroides actúan de manera que buscan su unión a proteínas receptoras específicas en tejidos blanco, con la finalidad de regular la expresión de genes que responden a corticosteroides, cambiando así los niveles y el conjunto de proteínas sintetizadas por los diversos tejidos blanco. (Goodman & Gilman, 2018).

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Cuando hablamos de que el organismo del ser humano actúa frente a una patología de tipo autoinmune o inflamatorias, se presentan diversos tipos de alteraciones en el funcionamiento de su sistema inmunológico. Por lo que la utilización de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o (FARME), actúan de manera que retrasan o detienen la inflamación al suprimir la hiperactividad que se centra en el sistema inmunológico de los pacientes catalogados con este tipo de patología. (Calvo, 2016).

Teniendo en cuenta la efectividad de los fármacos modificadores de la enfermedad, se debe recalcar que, al ser prescritos para tratar las enfermedades antirreumáticas, han hecho posible que las personas alcancen y conserven el estado de remisión y disfruten de una calidad de vida al mismo tiempo que manejan casos como la enfermedad de artritis reumatoide. Debido a estudios realizados,

el Metotrexato (MTX), demuestra que, utilizado a dosis bajas semanales, es actualmente catalogado como el tratamiento de referencia de la artritis reumatoide. (Calvo, 2016).

Diversos ensayos clínicos en la década de los años 80, lograron demostrar que el uso de Metotrexato (MTX), cuenta con eficacia clínica debido al efecto de retraso en la proliferación del daño anatómico, así como también se ha demostrado que bajo dosis terapéuticas de 25-30mg/semanales, puede incrementar sus efectos farmacológicos, siempre y cuando el uso de este sea bajo terapia combinada y no monoterapia, ya que si se realizan combinaciones de MTX con otros fármacos tradicionales utilizados en artritis reumatoide, existe un incremento en el porcentaje de respuesta al tratamiento de los pacientes. (Calvo, 2016).

No obstante, su uso ha generado controversias sobre si el tratamiento con el inmunosupresor genera riesgo de padecer enfermedad pulmonar entre los pacientes con artritis reumatoide. Por dichas polémicas causadas, en julio del año 2020, el científico EULAR, Jon Isaacs, en un comunicado de la Universidad de Newcastle de Inglaterra, determinó que se requieren más exámenes para respaldar resultados y asegurar a pacientes y médicos que el tratamiento con Metotrexato no tiene impactos negativos en la salud a nivel pulmonar de los paciente, esta solicitud surge bajo los índices existentes en los últimos años que evidencia un 5% al 10% de los pacientes con artritis reumatoide (AR), desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, lo que conduce a cambios inflamatorios en los pulmones, acompañado de tos seca y dificultades de tipo respiratorias. (EULAR, 2020).

En un primer estudio realizado por la Dra. Lene Dreyer y colaboradores de la Universidad de Aalborg en Dinamarca, se analizaron 30.000 pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide (AR), en el que se destaca que los pacientes con AR, cuentan con un mayor riesgo de padecer enfermedad pulmonar intersticial si se comparan con la población general, sin embargo, no existe correlación de evidencia con el tratamiento de Metotrexato (MTX). (Dreyer, et al., 2020).

Por otro lado, un segundo estudio realizado en Francia, el autor Pierre – Antoine del Hospital Bichat Claude Bernard de París, recalca que un total de 1223 pacientes con Artritis Reumatoide fueron analizados, y sólo se logró demostrar que el Metotrexato (MTX), no tiene

ningún impacto negativo en el desarrollo de enfermedades de tipo pulmonar intersticial, sino que puede ayudar al retraso del desarrollo de una posible afectación en pulmones. (Juge, 2020).

La eficacia que ha representado Metotrexato (MTX), se ha comparado también con otros FARMES, demostrando la misma o mayor, incluyendo medicamento como azatioprina, sales de oro y otros, inclusive el MTX fue superior a la leflunomida (LFN) en mejorar la actividad de la enfermedad posterior a un año con tratamiento y la progresión radiográfica posterior a dos años de tratamiento.

Mecanismo de acción Metotrexato (FARME)

El metotrexato corresponde a un antimetabolito de folato, se encarga de inhibir la síntesis, reparación y replicación celular del ADN. El metotrexato se une e inhibe irreversiblemente el dihidrofolato reductasa, inhibiendo la formación de folatos reducidos y timidilato sintetasa, lo que da como resultado la inhibición de la síntesis de purina y ácido timidílico, lo que interfiere con la síntesis, reparación y replicación celular del ADN. (Drug Information, 2020).

Antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF- α).

El tratamiento de artritis reumatoide bajo medicamentos antagonistas del factor de necrosis tumoral o TNF, han evolucionado significativamente en un alto avance de impacto significativo en la artritis reumatoide (AR), desde 1990 fueron incluidos en el mercado farmacéutico, donde estos fármacos, se utilizan en todo el mundo con la finalidad de tratar afecciones inflamatorias como artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis de Crohn y ulcerosa), entre otras. (Goodman & Gilman, 2018).

Los agentes de bloqueo de TNF- α , juegan un papel importante, por este lado, las citoquinas desempeñan un rol en la respuesta inmune del paciente, aunque se expresa una amplia gama de citocina en las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoide, los TNF- α aparecen para actuar significativamente en el proceso inflamatorio. En Costa Rica, el uso de los antiTNF- α tuvo inicio desde el año 2005, y en la actualidad, en esta categoría farmacológica, se cuenta con:

Etanercept, Adalimumab e Infliximab. Además, los antiTNF- α , se catalogan como los fármacos de segunda línea en la patología de artritis reumatoide, ya que el 20% de los pacientes que no obtienen control con los medicamentos de primera línea se les sugiere agregar uso de un primer agente biológico, dando prioridad a los de mayor evidencia científica como los ya mencionados anteriormente. (Sánchez, Pacheco , & Monge, 2017).

Los objetivos de las alternativas terapéuticas para controlar el daño progresivo en artritis, incluyen la disminución del dolor y el mantenimiento de la función articular de manera que aquellos pacientes que cuenten con la enfermedad leve o moderada pueden ser tratados con Metotrexato (MTX) antes de agregar un inhibidor de TNF- α . Los TNF- α , pueden utilizarse en monoterapia o bien en combinación con otros medicamentos como prednisona, metotrexato, hidroxicloroquina, leflunomida o sulfasalazina. (Sánchez, Pacheco , & Monge, 2017).

Mecanismo de acción de Adalimumab

El Adalimumab corresponde a un anticuerpo monoclonal tipo IgG₁ completamente humano, este compuesto monoclonal, se complejiza con el TNF- α soluble que evita su interacción con los receptores de la superficie celular p55 y p75, dando un posterior resultado de disminución de la función de los macrófagos y las células T. (Goodman & Gilman, 2018).

Mecanismo de acción de Infliximab

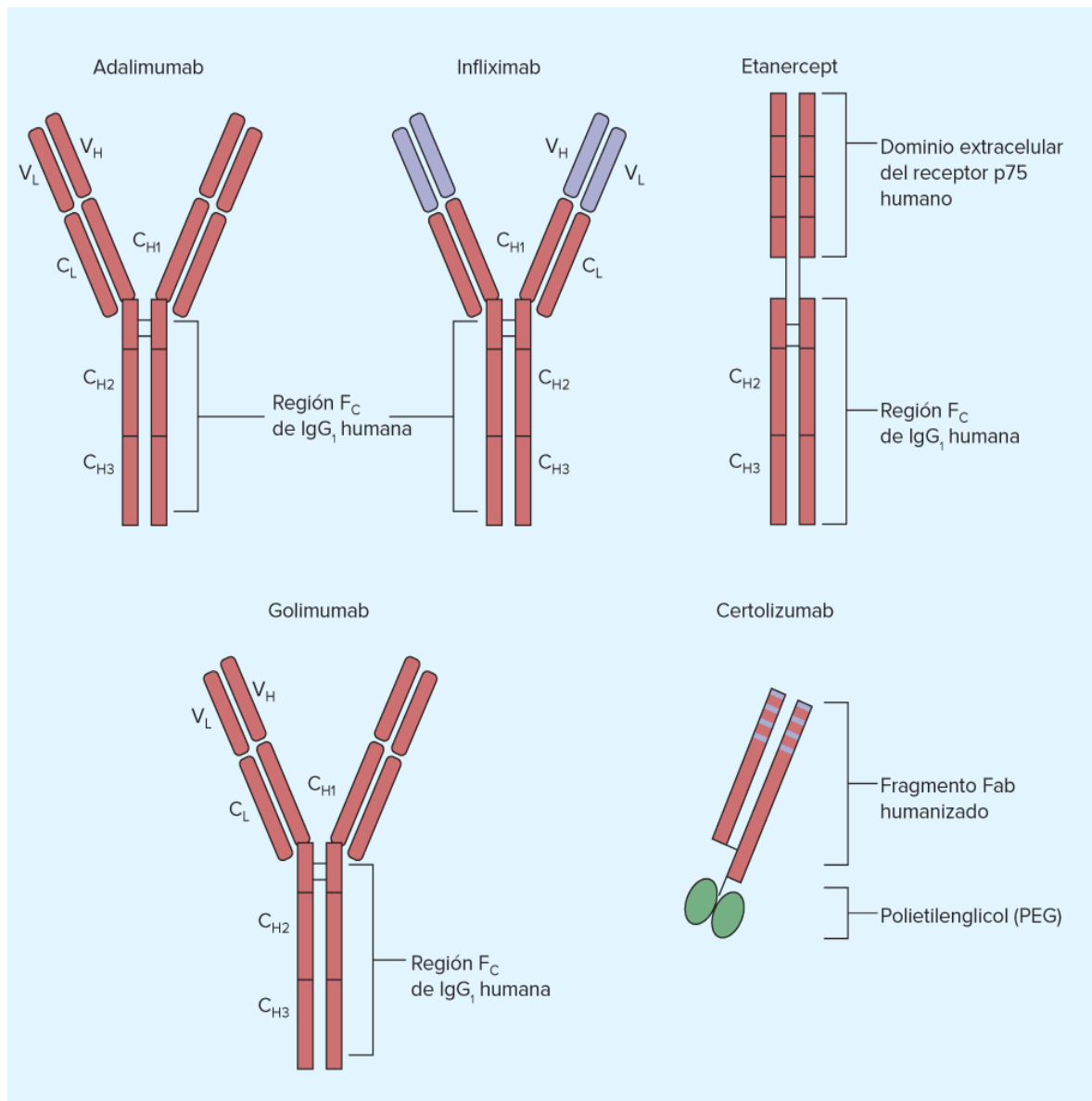
De igual forma, el Infliximab, se categoriza como un anticuerpo monoclonal IgG₁ quimérico es decir (25% ratón, 75% humano), el cual se une con una alta afinidad al TNF- α soluble y posiblemente unido a la membrana, por lo que su mecanismo de acción posiblemente sea el mismo que el del Adalimumab. (Goodman & Gilman, 2018).

Mecanismo de acción del Etanercept

El Etanercept, es una proteína de infusión recombinante, la cual consta de dos restos de receptor p75 de TNF soluble unidos a la porción F_c (región de inmunoglobulina compleja) de IgG₁

humana, se une a las moléculas de TNF- α y también inhibe la linfoxina α . (Goodman & Gilman, 2018).

Figura 4 Estructura de los TNF-a utilizados en artritis reumatoide



Fuente: Bertram G. Katzung, Farmacología básica y clínica, 14e
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

(Goodman & Gilman, 2018).

Formas farmacéuticas tópicas y su empleo en el dolor

Comúnmente, cuando se hace presente la inflamación correspondiente a alteraciones musculoesqueléticas agudas y especialmente traumáticas acompañadas de dolor y limitaciones funcionales que conllevan a estados de cronicidad, suelen manejarse bajo tratamientos con antiinflamatorios orales, pero la implementación de formas farmacéuticas por vía tópica busca ser mayormente utilizadas y vistas como una alternativa eficaz a los dolores leves, moderados o incluso fuertes según la escala del dolor. (Divins, 2017).

En primer lugar, la existencia de patologías que conllevan panoramas en los que se experimenta dolor, son innumerables en el campo de la medicina, con lo que la implementación del uso de formas farmacéuticas por vía tópica, surgen con la finalidad de disminuir la toma prolongada y consecutiva de fármacos antiinflamatorios por vía oral y de esta forma, permitir la disminución de los riesgos presentes a nivel gastrointestinal como efectos secundarios, permitiendo la comercialización de medicamentos tópicos en distintas presentaciones como cremas, pomadas, geles, spray, roll-on, linimento, así como parches adhesivos de uso transdérmico. (Divins, 2017).

Debido a esto, siempre a nivel poblacional, surgen controversias sobre este tipo de medicamentos, ya que es común que se dude de que un fármaco de este tipo aplicado sobre la dermis en un proceso inflamatorio, sea capaz de penetrar hasta alcanzar la concentración terapéutica analgésica en el área afectada, pero no obstante, los efectos secundarios producidos por antiinflamatorios tópicos suelen ser poco frecuente o poco probables, por lo que para las compañías farmacéuticas es todo un reto cumplir con un principio activo que sea utilizado por esta vía, con lo que su eficacia no solo depende de la potencia farmacológica intrínseca sino que también de la capacidad de ser absorbido y alcanzar el tejido dañado. (Divins, 2017).

Tratamientos alternativos a base de medicina natural.

Medicina Natural

Origen de la medicina natural

La medicina natural, o naturismo, corresponde a un método curativo, en el cual se utilizan diversos medios naturales con los que se permite que el individuo, adquiera un nivel máximo de salud. La medicina natural y tradicional, al pasar de los años, han llegado a formar parte del acervo cultural de la humanidad, en las que según diversos países a nivel mundial cuentan con características propias en cuanto a su preparación y los recursos de disponibilidad en cada uno de ellos. (Castellanos, González, Morales , Pascual, & Pérez, 2014).

Primeramente, la implementación de las plantas en la alimentación del hombre y en la curación de diversas enfermedades o padecimientos, se remonta a los primeros orígenes de creación del mundo, cuya fue transmitiéndose de generación en generación, al punto de que, en la actualidad, es decir en pleno siglo XXI, se denominan plantas de uso tradicional, lo cual continuará hasta el fin de los tiempos. (Castellanos, González, Morales , Pascual, & Pérez, 2014).

Dicho lo anterior, el origen de la medicina natural, se remonta a través de los tiempos, y es interpretado por una parte con el empirismo y la superstición. Así la intención de mantener la salud, es tan antigua como la misma vida y tan inherente a los seres vivos, que tanto los animales como las plantas por sí mismas, cuentan con sus propios mecanismos para defenderse ante ciertos factores de nuestro entorno. (Castellanos, González, Morales , Pascual, & Pérez, 2014).

En el año 1992, se creó el Primer Congreso Latinoamericano de medicina natural, en el que la Sociedad Latinoamericana de Medicina Natural (SOLAMENAT), logró un reconocimiento continental con el que, gracias a ello, diversos países han reconocido de manera progresiva la profesión naturópata. Al respecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha logrado destacar que al menos un aproximado de 119 fármacos, se encuentran derivados de plantas naturales, donde aproximadamente un 74% de estos se utilizan actualmente en la medicina moderna, de tal forma

que se correlacionan directamente con los usos tradicionales que las culturas nativas le daban en el pasado como hierbas medicinales. (Castellanos, González, Morales , Pascual, & Pérez, 2014).

Ventajas y desventajas de la medicina natural.

La medicina natural y la llamada convencional, suelen comúnmente a entrar en conflicto, debido a esto, muchos de los seres humanos, acuden a este tipo de medicación como terapia alternativa, en las que se busca un equilibrio dentro del cuerpo y el bienestar general, incluyendo el aspecto mental, espiritual, emocional, y social, en vez de tratar una enfermedad o síntoma por sí solos, de esta manera, muchas veces, este tipo de medicación, sirven como un excelente complemento a las terapias médicas tradicionales. (González & Cardentey, 2016).

En la mayoría de los casos, la medicina natural, cuenta con la ventaja de ser mayoritariamente buscada por la población, debido a la parte económica que la posiciona como más accesible para la población, si se compara con los medicamentos o terapias convencionales. Los partidarios de la medicina natural o alternativa, sostienen que esta puede proporcionar beneficios a la salud mediante la participación activa del paciente. (González & Cardentey, 2016).

Si hablamos de validación científica, en el espectro de la investigación médica, se le pone bastante énfasis ya que por medio de las entidades de salud, dícese FDA (Administración de Medicamento y Alimentos), la OMS (Organización Mundial de la Salud), y otras entidades, confirman que la manera adecuada en cuanto al tema de medicamento, estos deben ser primeramente validados científicamente de cierta forma en el que aquel medicamento que no cumpla con la validez de eficacia y seguridad, no debe ser aceptado. (González & Cardentey, 2016).

Por esta razón, muchos de los medicamentos basados en medicina natural, cuenta con la gran desventaja, de no contar con los ensayos adecuados, en los que su eficacia no ha logrado ser demostrada mediante ensayos aleatorios controlados de doble ciego. Otro aspecto relevante, es que algunas ramas de la medicina alternativa basada en productos naturales, a menudo no están

adecuadamente reguladas en ciertos países en cuanto a identificar quienes lo ejercen o saber qué formación o experiencia deben poseer. (González & Cardentey, 2016).

No obstante, se menciona, diversos tipos de interacciones de medicina natural o alternativa con los medicamentos de uso convencional, o bien ciertos efectos secundarios desencadenados en los que al incluirlos como tratamientos, se cuenta con dos o más fármacos con los que pueden producirse mecanismos farmacocinéticos, donde se ven afectados procesos como lo es la absorción, distribución, metabolismo o excreción, así como efectos farmacodinámicos que pueden afectar el resultado de acción farmacológica del fármaco. (González & Cardentey, 2016).

Fitofármacos derivados de plantas medicinales.

El crecimiento de la industria farmacéutica y el desarrollo de nuevos y más eficaces productos medicinales sintéticos y biológicos no ha disminuido la gran importancia que tiene la implementación de uso de diferentes tipos de plantas en la creación de nuevos fármacos. En la actualidad, el uso de medicinas tradicionales, complementarias o alternativas, siguen siendo una gran preocupación para las entidades sanitaria debido a su bajo control reglamentario. (Organización Mundial de la Salud, 2012).

Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS), se ha encargado de publicar una serie de directrices destinadas a las autoridades sanitarias nacionales, con la finalidad de preparar información fiable y adaptable a contextos específicos sobre el uso de medicinas alternativas, ya que es necesario que los consumidores a nivel mundial dispongan de una debida información e instrumentos que les permitan acceder a tratamientos adecuados, seguros y eficaces. (Organización Mundial de la Salud, 2012).

Un estudio de control realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), demostró que hasta un 80% de la población en la atención primaria de salud se basa en la medicina tradicional, ya sea por tradición cultural o porque no existen otras opciones, así como en países subdesarrollados, muchas de las personas recurren a diversos tipos de remedios naturales porque consideran que natural es sinónimo de “inocuo”. (Organización Mundial de la Salud, 2012).

Además, una encuesta realizada por la OMS en 142 países, 99 de ellos recalcaron que la mayoría de los productos, podían ser adquiridos sin prescripción médica, así como en 39 países, muchas de los remedios utilizados como medicina alternativa, tiene uso para la automedicación y son comprados o preparados por amigos o conocidos, o por el propio paciente, estos panoramas, generan a grandes rasgos dudas acerca de la calidad de los productos utilizados, además de su idoneidad terapéutica y la falta de seguimiento médico. (Organización Mundial de la Salud, 2012).

El Dr. Lee Wook, Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS), apoya el uso de medicinas tradicionales y alternativas, siempre y cuando esté demostrada su utilidad en el paciente y representen un riesgo mínimo. Por lo tanto, es válido indicar, que los fitofármacos constituyen una terapia que cuando es realizada bajo evidencia científica y diversas técnicas, permite que estos se conviertan en una alternativa necesaria en nuestro país y a nivel mundial. (Jong, 2012).

Por ende, se debe comprender, que los farmacéuticos, son los profesionales encargados de garantizar este tipo de tratamientos mediante controles de calidad, así como tomar el liderazgo en cuando al papel de la manufactura en los procesos de obtención como lo es un Fito medicamento, mediante el apoyo de un equipo multidisciplinario para lograr con el producto terminado llamado “fitofármaco”. (Jong, 2012).

Definición de los fitofármacos.

El nombre “fitofármaco”, se deriva de las dos raíces de la palabra, de las cuales “fito”, procede del griego y significa planta y “fármaco”, es el medicamento. De esta manera, en términos generales los fitofármacos, corresponden a los medicamentos cuyos ingredientes activos, contienen exclusivamente plantas, partes de plantas, ingredientes vegetales o bien, preparaciones obtenidas a partir de ellas. (Schwabe, 2014).

Usos de los fitofármacos.

La fitoterapia moderna, debe contar y alcanzar estándares importantes que la posicionen en la medicina actual, no obstante, muchas de las entidades de salud, se resisten a su aplicabilidad como tratamiento, debido al desconocimiento y prejuicios por falta de evidencia científica. Debido a este tipo de controversias en el ámbito de salud, la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUDI), en un estudio sobre la industria farmacéutica, recomendó desarrollar una serie de guías con la finalidad de asistir a países en vías de desarrollo para mejorar el suministro de plantas medicinales como materias primas o como productos procesados, y continuar el fomento y la debida colaboración de países altamente desarrollados, para reconocer el valor potencial de las plantas en el cuidado de la salud y el desarrollo económico. (Morales & Morales, 2015).

En Costa Rica, el uso de los fitofármacos, toma cada vez más fuerza, dentro de los más vendidos en nuestro país, se encuentra la Echinacea (*Echinacea purpurea*), el Milk thistle-cardo mariano (*Silybum marianum*), la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y el Ginkgo biloba (Ginkgoaceae). De estos y otro tipo de plantas que se les ha dado uso no solo en nuestro país, sino que, a nivel mundial, es fundamental que ya existen diversos fitofármacos que cuentan con respaldos científicos y experiencia clínica originada principalmente en Europa y Asia. (Quesada & Murillo, 2019).

Entre los usos que se le dan a estos y diversos fitofármacos se encuentran usos tales como: memoria, alteraciones vasculares, Sistema Inmune, Artrosis, próstata, fatiga, rendimiento, resfríos, aporte energético, tratamiento de estreñimiento, depresión moderada, úlceras, enfermedad hepática, antioxidante, disfunción endotelial, uso brocosecretolítico, antitusivo entre otros. En un estudio realizado, al indagar sobre las enfermedades en que más se utilizan los fitofármacos, alcanzan el mayor porcentaje en enfermedades respiratorias, hipertensión, trastornos nerviosos y diarreas. (Quesada & Murillo, 2019).

De esta forma, se señala que al verificar las farmacias que elaboran y expenden este tipo de medicamentos, la mayor demanda se enfoca precisamente con medicamentos utilizados para

resolver este tipo de afecciones. Esto se puede notar con fármacos como los expectorantes, siendo los más utilizados por la población, además de cómo se mencionó anteriormente, existen algunos que ya cuentan con respaldo y evidencia científica lo que les da fiabilidad y seguridad para ser utilizados. (Quesada & Murillo, 2019).

Actualidad de los fitofármacos como alternativa terapéutica.

En la actualidad, el uso de los fitofármacos como alternativa terapéutica, está cada vez más presente en el mercado, la mayoría de la población los utiliza con o sin prescripción médica, debido a que las plantas medicinales son y seguirán siendo una fuente inagotable de nuevas alternativas terapéuticas, por lo que se debe evidenciar los aspectos que los harán cada vez más seguros y eficaces, por lo que es importante el conocimiento por parte del personal de salud encargado tomando en cuenta su indicación de manera responsable. (Quesada & Murillo, 2019).

Teniendo en cuenta lo anterior, se vela por el uso de tecnologías farmacéuticas avanzadas en la preparación de los fitofármacos, permiten que su uso esté bajo estándares de calidad y aceptación por las comunidades científicas, proporcionan el hecho de que los medicamentos que se posicionen en el mercado farmacéutico, cuenten con estudios preclínicos que aseguren su conocimiento previo a su utilización en seres humanos, así como estudios clínicos que aseguran su eficacia y seguridad, de tal forma que se deriven de ellos los conocimientos que avalen una dosificación correcta que conduzca al tratamiento adecuado de la patología. (Quesada & Murillo, 2019).

En el caso de los asuntos regulatorios, existe una gran cantidad de plantas medicinales, que actualmente se comercializan en diferentes presentaciones, como lo son cápsulas, pastillas, jarabes, gránulos, cremas entre otros. Este tipo de productos, han tenido gran aceptación por la sociedad, debido a sus disminuidos efectos secundarios si se comparan con los medicamentos sintéticos. En el mercado, este tipo de productos, se les conoce como nutraceuticos o fitofármacos, y han tenido un crecimiento anual desde el 2000 de un 5%. (Quesada & Murillo, 2019).

Así mismo, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), en lo que respecta a la regulación, recalca que este tipo de productos no están destinados a diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad, y en lo que respecta a Costa Rica, los productos naturales están regulados por el RTCA 10.03.64:11 “*Productos Farmacéuticos Naturales Medicinales para Uso Humano, Requisitos de Registro Sanitario*”, por lo que para la identificación de un producto, se debe presentar una fórmula cualitativa y cuantitativa del producto, pero no se especifican claramente aspectos de los principios activos que deben contener los productos naturales. (Quesada & Murillo, 2019).

Por otra parte, este tipo de medicamento, requieren de rigurosos controles de calidad en los que se requieren métodos de cromatografía líquida (HPLC), acoplados a espectrometría de masas para poder identificar los distintos componentes que proporcionar la acción terapéutica del producto, además de cuantificarse. No obstante, se han posicionado métodos más sencillos, que requieren menos tiempo con los que también se puede lograr un control de calidad de estos productos de manera rutinaria con una visualización más sencilla. (Quesada & Murillo, 2019).

Pre formulación farmacéutica

En el ámbito farmacéutico, se emplea el término pre formulación, para aludir al desarrollo de investigaciones destinadas a determinar compatibilidad de las sustancias que componen una forma farmacéutica, corresponde a un punto clave para la obtención de un producto final el cual se encuentre en condiciones de cumplir con sus objetivos y estándares específicos. (Quesada & Murillo, 2019).

Descripción de excipientes según Handbook

La farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), y el Manual de Excipientes Farmacéuticos, definen los “excipientes” como cualquier componente que se agrega intencionalmente a la formulación de una forma farmacéutica, el cual es diferente del principio activo. La comisión internacional de los excipientes, los define como sustancias aparte del principio activo, que se encuentran en una forma de dosificación las cuales ya han sido evaluadas de manera

apropiada en su seguridad y que son incluidos en un sistema de suministro de fármacos para ayudar en su procesamiento o manufactura, con la finalidad de proteger, apoyar y mejorar la estabilidad, biodisponibilidad o aceptabilidad por el paciente. (Villafuerte, 2011).

Parámetros de la pre formulación.

En el año 2013, Vargas menciona que el diseño de una pre formulación farmacéutica, se describen los procesos por los que se caracteriza física y químicamente al principio activo antes de formularlo, y de esa manera anticipar posibles errores que se puedan presentar durante una formulación medicamentosa para lograr un producto fiable, seguro y eficaz, por estas razones, las pre formulaciones se rigen bajo parámetros o procesos como:

- Caracterización del principio activo
- Estabilidad en sólido y en solución
- Compatibilidad principio activo-excipientes.

Caracterización del principio activo

La caracterización del principio activo, se encarga de facilitar toda la información, acorde a su identidad, pureza, viabilidad, potencia, estabilidad genética, espectroscopía, solubilidad entre otro tipo de pruebas, además se toma en cuenta el método por el cual se realiza y su función. (Vargas, 2013).

Estabilidad del principio activo en sólido y en solución

Es recomendable que los productos farmacéuticos comerciales, cuenten con un periodo establecido de caducidad de 3 años como tentativo, la potencia de ellos no debe bajar del 95% en las condiciones de conservación recomendadas y el producto debe representar el mismo aspecto y actuar igual que el día de fabricación, un fármaco puede degradarse por condiciones de hidrólisis, oxidación, solvólisis, fotólisis, por lo que el principio activo debe someterse a condiciones de

tensión las cuales son utilizadas para valorar la estabilidad en la fase de la preformulación. (Vargas, 2013).

Compatibilidad principio activo – excipiente

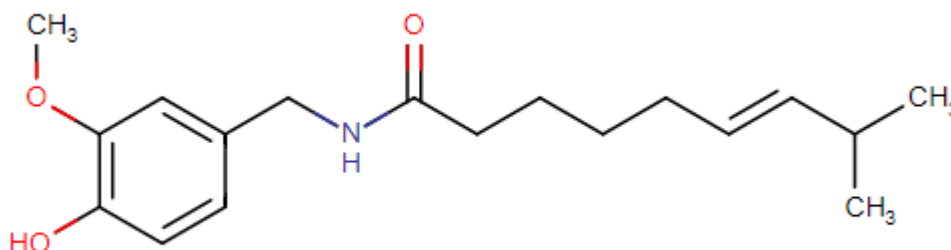
El éxito en una formulación de un preparado farmacéutico sólido estable y eficaz, siempre va a depender que se lleve a cabo una cuidadosa selección de cada uno de los excipientes por utilizar para facilitar de esta manera la administración, conseguir una liberación y una biodisponibilidad mantenidas, así como proteger el fármaco de posibles panoramas que causen degradación. Del mismo modo en análisis de compatibilidad, se puede recurrir a análisis térmico para investigar y predecir las interacciones fisicoquímicas entre los componentes de un preparado, y de esta forma seleccionar los excipientes adecuados y compatibles químicamente para evitar todo tipo de interacción. (Vargas, 2013).

Capsaicina

La capsaicina corresponde a un compuesto que se encuentra de forma natural en los frutos, de manera que el contenido de ella no se encuentra distribuido de manera uniforme en el fruto, sino que suele encontrarse en las semillas y en la cubierta que la rodea conocida como pericardio. Para tal efecto, es sintetizada por las plantas como un medio de defensa ante el ataque de mamíferos, de modo que este picor, afecta a los humanos, debido a que es detectado por un receptor del dolor, el cual, al entrar en contacto con la capsaicina, facilita la entrada de iones de calcio a las células, transmitiendo un mensaje al cerebro el cual se traduce como una sensación de quemazón o ardor. (Cedrón , 2013).

La capsaicina corresponde a una sustancia de origen alcaloide, cuya fórmula corresponde a $C_{18}H_{27}NO_3$, corresponde al principio activo más abundante si se compara con el resto de capsaicinoides, debido a que se encuentra en un 46% de la totalidad de su composición, esta sustancia, no se califica como un compuesto simple debido a las diversas mezclas de amidas que forman parte de ella, pero no obstante es la de mayor concentración y relevante de los capsaicinoides. (Cedrón , 2013).

Figura 5. Estructura molecular de la Capsaicina



(DrugBank, 2017).

Mecanismo de acción de la capsaicina.

Se ha logrado demostrar que la capsaicina reduce la cantidad de sustancia P asociada con la inflamación, sin embargo, no se ha logrado comprobar que este sea su mecanismo principal para aliviar el dolor. Por lo tanto, el mecanismo de acción de la capsaicina, se atribuye a la “desfuncionalización” de las fibras nociceptoras al inducir una reacción de hipersensibilidad tópica en la piel. De esta forma, la alteración de los mecanismos del dolor se debe a muchos factores, como lo puede ser la pérdida temporal del potencial de membrana, incapacidad de transportar factores neurotróficos que conducen a un fenotipo alterado y retracción reversible de las terminales de las fibras nerviosas dérmicas y epidérmicas. (DrugBank, 2017).

Farmacocinética de la Capsaicina

Absorción

A nivel oral, la absorción ocurre después de la administración, de tal forma que la capsaicina puede ser absorbida por un proceso no activo desde el estómago y el intestino entero, con un grado de absorción que varía de un 50 a un 90% si se administra en una especie animal. Además, la concentración máxima en sangre, puede ser alcanzada en 1 hora después de su administración. En

humanos la información farmacocinética oral es limitada, ya que la ingestión de una dosis equipotente de 26,6mg de capsaicina pura, mediante estudios se ha logrado detecta en plasma después de 10 minutos y la concentración plasmática máxima de $2,47 \pm 0,13$ ng / ml y se alcanza a los $47,1 \pm 2,0$ minutos. (O'Neill, Brock, Olesen, Andresen, Nilsson, Dickenson,2012).

Por el contrario, a nivel sistémico, después de que surge la administración intravenosa o subcutánea en el caso de animales, las concentraciones en el cerebro y la médula espinal son aproximadamente 5 veces más altas que en la sangre y la concentración por ejemplo en hígado es aproximadamente 3 veces más alta que en la sangre. Así mismo, existe la absorción por vía tópica, donde la capsaicina tópica en humanos se absorbe de manera eficaz, rápida y de manera correcta a través del tejido epitelial, sin embargo, la absorción que surge después de la administración tópica o transdérmica es poco probable. (O'Neill, et al., 2012).

Metabolismo

Actualmente, no se tiene claro el metabolismo de la capsaicina después de una administración oral, no obstante, se espera que se metabolice en el hígado con un metabolismo mínimo en la luz intestinal. Diversos estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos y fragmentos S9, indican que la capsaicina se metaboliza de manera rápida y produce tres metabolitos principales, 16-hidroxycapsaicina, 17-hidroxycapsaicina y 16,17-hidroxycapsaicina, mientras que la vainillina es un metabolito menor. Por esto, se propone que las enzimas del citocromo P450 pueden desempeñar un papel importante en el metabolito hepático de los fármacos. (O'Neill, et al., 2012).

Excreción

Según estudios, se propone que la capsaicina se excreta principalmente por vía renal, tanto en una forma inalterada como glucurónica. Así mismo, una pequeña fracción del compuesto se excreta en las heces y la orina, y los estudios in vivo en animales no se han dejado de lado, ya que estos son de interés para el campo farmacéutico, ya que demuestran que menos del 10% de la dosis administrada, se encuentra en la cara después de 48h. (O'Neill, et al., 2012).

Farmacodinamia de la Capsaicina

La Capsaicina, es un agonista del receptor TRPV1, el cual es un complejo receptor transmembrana-canal iónico activado por temperaturas superiores a los 43° Celsius, pH inferior a 6 y lípidos endógenos. Cuando se activa por una combinación de estos factores, el canal puede abrirse transitoriamente e iniciar la despolarización debido a la entrada de iones de calcio y sodio, esto debido a que TRPV1 se expresa comúnmente en A-delta y principalmente en fibras C, dando como resultado una despolarización. (O'Neill, et al., 2012).

Los potenciales de acción, se encargan de enviar impulsos al cerebro y médula espinal, estos, resultan en los posibles efectos de la capsaicina como puede ser el calentamiento, hormigueo, picazón, escozor o ardor. Además, la capsaicina, también causa una activación más persistente en estos receptores, si se compara con los agonistas ambientales, lo que resulta en una pérdida de respuesta a muchos estímulos sensoriales, descritos como “desfuncionalización”. (O'Neill, et al., 2012).

La Capsaicina y sus aplicaciones clínicas.

Existen diversos estudios que respaldan la utilización de la capsaicina en enfermedades crónicas importantes, debido a amplias investigaciones experimentales y revisiones bibliográficas publicadas, la catalogan por sus diversas propiedades farmacológicas prometedoras para el alivio de signos y síntomas de enfermedades no transmisibles es decir enfermedades crónicas. (Cerqueira, Costa, Fernández , & Soares, 2016).

La capsaicina además de contar con efectos antiinflamatorios y analgésicos que a través de los años han demostrado resultados prometedores en enfermedades como lo es la artritis reumatoide, dolores neuropáticos, trastornos gastrointestinales o cáncer entre otro tipo de patologías y patologías se respaldan día a día bajo evidencia científica permitiendo su aplicación oral o local por medio de diferentes fitofármacos ya realizados. (Cerqueira, Costa, Fernández , & Soares, 2016).

En este mismo contexto, los efectos de la capsaicina en aplicación clínica para pacientes con cáncer, ha sido de gran importancia, ya que por diferentes estudios de sus mecanismos moleculares, la capsaicina actúa en la mayoría de los casos como un compuesto antitumoral potencial y debido a esto, si lo relacionamos con cáncer, se encuentran presentes los mecanismos anticancerígenos los cuales están relacionados principalmente con la antiproliferación, la inducción de la apoptosis y autofagia, así como la antiangiogénesis y antimetastasis. (Cerqueira, Costa, Fernández, & Soares, 2016).

Las afirmaciones anteriores, demuestran que la aplicación de la capsaicina en pacientes con cáncer, pueden afectar la actividad anticancerígena de los fármacos quimioterapéuticos convencionales o con radioterapia, lo que ha permitido que se desarrollen más nanopartículas cargadas con capsaicina con la finalidad de prolongar la retención en la circulación sanguínea del fármaco a base de capsaicina y de esta forma mejorar su efecto. Para tal efecto, se hace necesario sugerir que la capsaicina puede utilizarse como un potencial quimiopreventivo o bien como un nuevo fármaco terapéutico auxiliar para el cáncer. (Hu, Huang, Wang, Xu, & Zhang, 2019).

No obstante, muchos de los resultados van acompañados de estudios contradictorios, de este modo que se hace necesario establecer dosis de capsaicina eficaces para el tratamiento de patologías crónicas, lo que actualmente lo convierte en un gran desafío el cual debe perseguirse, sin embargo, aún se necesitan estudios altamente controlados con la finalidad de ayudar a evaluar la seguridad y eficacia de su uso en terapéuticas farmacológicas, así como la necesidad de requerir aplicación de más ensayos preclínicos y clínicos para observar su comportamiento al ser combinados con otros medicamentos. (Hu, Huang, Wang, Xu, & Zhang, 2019).

Composición fitoquímica del género *Capsicum*

Vinculando el género *Capsicum* en esta investigación, se debe dar conocimiento que pertenece a la familia Solanaceae e incluye diferente variedad de chiles los cuales se reconocen fácilmente por su tamaño, formas, colores y grados de pungencia según la escala Scoville, de modo que se clasifican según su grado de picor. (Castañón, Pérez, Pérez, & Ramírez, 2015).

Si bien es cierto, el consumo y cultivo de chile cuenta con un auge más amplio, debido a la gran variedad de vitaminas (A, C y B6 en mayor proporción), así como su contenido de heterósidos diterpénicos y un heterósido del furostanal. Su coloración corresponde a la presencia de carotenoides con determinación ciclopenténica cuyo contenido se ve en aumento a lo largo de la maduración. (Castañón, Pérez , Pérez , & Ramírez, 2015).

Además, cuenta con contenido de antioxidantes, flavonoides, anticancerígenos, antimicrobianos, pigmentos, saborizantes, aceites fijos y volátiles. El sabor picante de los pimientos calificados como los más picantes, se debe al contenido variable de amidas que lo conforma llamados capsaicinoides, así como el compuesto mayoritario “la capsaicina”, vainillamida el ácido 8-metil-non-6-enoico. (Castañón, Pérez , Pérez , & Ramírez, 2015).

Escala Scoville

En relación con la pungencia o picor presente en los chiles, se creó la Escala Scoville o Método Estándar Internacional ISO, para la aplicación de extractos o productos de ají con la finalidad de evaluar su grado de pungencia, su nombre se debe a un farmacéutico llamado Wilber Scoville, quien es el creador de la fórmula para medir el picor de un chile. No obstante, los avances tecnológicos han posicionado en el mundo de la ciencia una opción para clasificarlo conocida como cromatografía de alto rendimiento o HPLC, la cual se encarga de medir o cuantificar de igual manera el contenido de la capsaicina química. (Cedrón , 2013).

Especies del género *Capsicum*

Capsicum annum

El pimiento *Capsicum annum*, corresponde a una planta perteneciente a la familia *Solanaceae*, este género cuenta con frutos ricos en provitamina A, B y C, así como diversos materiales tales como calcio, fósforo, hierro y potasio. Los cultivos de esta especie, se encuentran ubicados actualmente entre las hortalizas más importantes en el mundo, con una producción de hasta 24 millones de toneladas por metro cuadrado. (Balseca, et al.,2015).

En el mismo contexto, la especie del pimiento *Capsicum annum*, se encuentra desde el sur de Estados Unidos (Arizona), hasta Colombia o el norte de Perú. De la misma forma, se ha considerado a México como su centro de domesticación, debido a la existencia de semillas en restos arqueológicos de 6500 a 5000 años a.c, además de ser el país donde se localiza la mayor diversidad de dicha especie. (Balseca, et al.,2015).

Se consume comúnmente madura, ya sea en su etapa verde-hecha o bien cuando ya se ha desarrollado su color característico, por otra parte, los pimientos dulces de esta especie, cuenta con un sabor catalogado como no picante. Del mismo modo, esta planta es usualmente erecta, mide al menos de 2 a 5 pies de altura, cuentan con tallos angulosos convirtiéndose en cilíndricos según su grado de maduración y leñosos en la base. (Balseca, et al.,2015).

Además, el tallo principal de la planta produce de 8 a 15 hojas antes de que aparezca la primera flor y se encuentra ramificada dividiéndose en su ápice en dos o tres ramas, donde exactamente cada rama produce una o dos hojas, terminando en una flor y se divide nuevamente en dos ramas según sea su orden. Importante recalcar que el crecimiento del pimiento se ve favorecido mayoritariamente a temperaturas ambientales con valores promedio mensuales de 70° a 75° F, clasificándolo como un cultivo de época cálida. A las especies del género *Capsicum annum*, se les conoce comúnmente como ají, chile, morrón, pimentón o pimiento, y en la actualidad, se le considera como el cultivo de mayor importancia comercial. (Balseca, et al.,2015).

Taxonomía *Capsicum annum*

Tabla 5. Taxonomía *Capsicum annum*

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Subclase	Asteridae
Orden	Solanales
Familia	Solanaceae
Subfamilia	Solanoideae

Tribu	Capsiceae
Género	<i>Capsicum</i>
Especie	<i>Capsicum annum</i>

(Balseca, Larenas, Rivadeneira, & Yáñez, 2015)

Capsicum chinense

El chile panameño o habanero, corresponde a una especie de la familia *Solanácea*, la cual es originaria de los Andes, y fue introducida a las islas del Caribe, según bajo evidencia histórica, se recalca que esta especie llegó a la península de Yucatán en México desde Cuba, razón por la que esta especie no tiene nombre maya a diferencia de otros que si son originarios de México. (Betancur, Guerrero , Ruiz, & Segura , 2016).

Por lo anteriormente expuesto, a través de los años a nivel comercial, en el mercado se vender el chile habanero y chile panameño como uno mismo, sin embargo, cuentan con una relativa diferencia en su olor, por lo que estas especies, han sufrido una segunda domesticación por la influencia de los agricultores mayas, lo que ha propiciado la adaptación de los cultivos a las condiciones edafoclimáticas de la región. (Betancur, Guerrero , Ruiz, & Segura , 2016).

Existe diversa combinación en la especie *Capsicum chinense* y los suelos calizos calcáreos o cálidos blandos encontrados en la península de Yucatán. De esta manera, los chiles al madurar pueden ser de color amarillo, naranja o rojo, además uno de los atributos más característicos de la especie, son los capsaicinoides contenidos en los frutos, los cuales confieren características de pungencia debido a la presencia de grupos fenólicos en la molécula. El contenido de humedad del género chinense, se encuentra dentro de los rangos reportados para otro tipo de variedades comerciales en pimientos, y pasa por una serie de procesos para la obtención de oleorresinas y capsaicina para ser utilizados en diversos productos. (Betancur, Guerrero , Ruiz, & Segura , 2016).

Taxonomía del *Capsicum chinense*

Tabla 6. Taxonomía *Capsicum chinense*

Reino	Platae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Subclase	Asteridae
Orden	Solanales
Familia	Solanaceae
Subfamilia	Solanoideae
Tribu	Capsiceae
Género	<i>Capsicum</i>
Especie	<i>Capsicum chinense</i>

(Betancur, Guerrero , Ruiz, & Segura , 2016)

Capsicum frutescens

El chile fantasma o también conocido como “Ghost Pepper o Naga Jolokia”, es uno de los pimientos pertenecientes al género *frutescens*, el cual tiene su origen en el estado de Assam de la India, así como otras regiones localizadas en el sector noroeste del país. El picante del chile fantasma, a través de los años bajo diferentes percepciones, ha sido calificado como “monstruoso”, siendo inclusive considerado como el más picante de todo el mundo hasta el año 2011, donde se fueron colorando en mayor intensidad otros pimientos como el Naga Viper o Carolina Reaper. (Arens, Hayashi , Smollin, & Youssef , 2016).

Debido a esto, fue incluido en libro de los Guinness, ya que según los valores de unidades Scoville su sabor picante, era superior al 1.000.000 SHU en dicha escala. El atributo de su nombre, proviene del nombre Assame Bhut Jolokia, lo que se conoce en la India como “chile”, sin embargo, la raíz y significado de esta palabra, se encuentra ligada a la palabra jwala, la cual significa “ardiente”. (Arens, Hayashi , Smollin, & Youssef , 2016).

Generalmente, las plantas del género *Capsicum frutescens*, alcanza al menos el metro de altura, aunque su tamaño varía de acuerdo a la riqueza del suelo y a la temperatura donde se encuentre cultivado, debido a esto, se destaca que los lugares donde estas plantas se desarrollan en mayor y mejores condiciones es en los climas más cálidos. Además, se debe recalcar que las plantas de esta especie presentan un follaje denso y a la vez compacto si se compara con distintas especies del género *Capsicum*. (Arens, Hayashi , Smollin, & Youssef , 2016).

Taxonomía *Capsicum Frutescens*

Tabla 7. Taxonomía *Capsicum frutescens*

Reino	Platae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Subclase	Asteridae
Orden	Solanales
Familia	Solanaceae
Subfamilia	Solanoideae
Tribu	Capsiceae
Género	<i>Capsicum</i>
Especie	<i>Capsicum frutescens</i>

(Arens, Hayashi , Smollin, & Youssef , 2016).

Importancia farmacológica del género *Capsicum*

Basado en evidencias científicas, el género *Capsicum*, cuenta con un rol lo suficientemente relevante en cuanto a la actividad farmacológica que tiene este en la aplicación de Capsaicina sobre la piel o las mucosas es causante de ardor e hiperalgesia, no obstante, la aplicación de una manera más consecutiva de ella da lugar a una pérdida en la sensibilidad que se tiene al componente. (Balseca, Larenas, Rivadeneira, & Yáñez, 2015).

De otro modo, y como ya ha sido mencionado anteriormente en otros apartados, la aplicación de dosis elevadas de Capsaicina, causan bloqueo a nivel de las fibras C, lo cual conduce a un déficit sensorial con una duración más larga. Aunado a esta situación, se ha implementado como utilidad terapéutica en dolores neuropáticos como una opción cuando los otros fármacos son ineficaces. (Balseca, Larenas, Rivadeneira, & Yáñez, 2015).

Así mismo, la importancia farmacológica que tiene el uso de Capsaicina en postmastectomía se ha hecho evidente, así como en casos de distrofia simpática refleja, en dolor neuropático oral, o bien en casos de fibromialgia, neuropatía postherpética o diabética, lo que ha permitido que se realicen mayores estudios sobre la eficacia de esta en el campo de la salud. Por consiguiente, también se ha señalado que la utilización de consumo de estos frutos también ayuda a la reducción de los índices de colesterol lipoprotéico (LDL) el cual se ha encontrado asociado con diversas enfermedades Dislipidémicas que desencadenan factores cardiovasculares inclusive mortales. (Balseca, Larenas, Rivadeneira, & Yáñez, 2015).

De igual importancia, en el año 2014, se realizó un estudio en el que existe cierta relación entre la ingesta de capsaicina en la regulación del peso corporal, ya que, de esta forma, se logró demostrar con los estudios realizados, que esta actúa suprimiendo el apetito y en contraste aumentando la termogénesis, así como el gasto de energía tanto en roedores como ratas o en humanos. En este estudio, se evaluó el efecto antiadipogénico de la capsaicina durante la adipogénesis, de modo que a los ratones que se sometieron a prueba, se les suministraron diferentes dosis de capsaicina (0,1 y 100 μ M). (Baboota , et al., 2014).

Según los datos obtenidos luego de ser administradas las cantidades determinadas, en dosis bajas, la capsaicina inhibe la acumulación de lípidos y ayuda a la estimulación del gen conocido como TRPV1 (receptor potencial transitorio), mientras que en dosis mucho más altas esta aumenta la acumulación de lípidos y suprime la expresión de su receptor. Por lo que a dosis de 0,1 y 100 μ M. se promueve a expresión de PPAR γ el principal factor proadipogénico, con lo que el tratamiento a dosis bajas de capsaicina de los preadipocitos 3T3-L1 se diferencian en adipocitos lo que da como resultados una mayor expresión de genes marcadores de células grasas pardas. (Baboota , et al., 2014).

Oleorresinas

En vista del uso que tiene la utilización de las Oleorresinas en la industria alimentaria y medicamentos, surgen cada día mayores investigaciones para el aprovechamiento de estas, con la finalidad de identificar que las oleorresinas contienen aceites esenciales, aceites fijos, colorantes, así como los principios activos de la planta a los que se le debe dar aprovechamiento. (Sharapin , et al., 2010).

Por lo tanto, se debe mencionar que las oleorresinas, corresponden a extractos de especias, los cuales se obtienen bajo diferentes métodos experimentales por medio de extractos de especias, que se obtienen por el tratamiento de la droga seca con diferentes tipos de solventes, de esta forma, comúnmente los solventes utilizados son eliminados casi por completo por procesos de destilación al vacío, destilación azeotrópica, o ambas. (Sharapin , et al., 2010).

En el proceso de extracción de las oleorresinas, en primera instancia se inicia con la molienda de la planta a trabajar, de tal forma que a este proceso va aunado la generación de calor, lo cual perjudica la calidad de los componentes volátiles por lo que es relevante que a la hora de realizar este proceso se tome en cuenta el tamaño de la partícula el cual debe ser establecido experimentalmente, teniéndose en cuenta la naturaleza del solvente y el equipo empleado en la extracción. (Sharapin , et al., 2010).

Mediante el proceso de extracción de las oleorresinas, se puede apreciar la realización en una o dos fases, por lo que cuando se da utilización de una sola fase, la droga vegetal con la que se esté trabajando, es extraída totalmente con el solvente y este solvente es removido del extracto obtenido por medio de destilación. Mientras tanto, cuando dicho proceso, es realizado en dos fases, la droga debe ser sometida a la extracción del aceite esencial, utilizando la destilación con vapor y posteriormente ser extraída con solvente. (Sharapin , et al., 2010).

Por lo anterior expuesto, las oleorresinas que se obtienen de los géneros de *Capsicum*, cuentan con consistencia de aceitosa y viscosa, de coloración intensa, con aroma típico al chile, para tal efecto del extracto, el fruto debe encontrarse fresco, ya sea seco o maduro, y una vez

obtenido cuenta con una mezcla compleja de aceites esenciales, ceras, materiales coloreados dependiendo del contenido de carotenoides con los que se cuenta, así como varios capsaicinoides, además se encuentra conformadas por ácidos de resinas y sus ésteres, proteínas, aminoácidos, terpenos y producto de oxidación o polimerización de tales terpenos. (Sharapin , et al., 2010).

En el manejo de la escala industrial, existen diversas ventajas de la utilización del *Capsicum* en oleorresinas, debido a que son más higiénicas por estar exentas de bacterias si se compara con las especies en polvo, cuentan con ricos contenidos de carotenoides y antioxidantes generalmente de origen natural, estas y diversas ventajas, le atribuyen seguridad de uso, sin embargo, ciertas tecnologías de extracción con solventes, han estado asociadas a la producción de este tipo de componentes, pero a través de ello, se han presentado inconvenientes relacionados con la presencia de gran cantidad de compuestos que disminuyen su pureza como oleorresina o bien solventes orgánicos que pueden afectar a largo plazo la salud de los consumidores. (Sharapin , et al., 2010).

Procedimiento de extracción de oleorresinas por método Soxhlet

El método de extracción sólido – líquido, se encuentra basado en la colocación de una cantidad determinada de muestra con un disolvente adecuado, de esta forma la utilización de extracción por método Soxhlet se basa en un proceso de extracción continuo utilizado para materiales sólidos. En este proceso, se emplea un equipo especial de manera que una porción fresca del solvente, esté en contacto con la muestra por un determinado tiempo relativamente largo. (Bailey Chapman, Gallego Picó, Picón Zamora, & Troitiño Núñez, 2010).

El equipo Soxhlet, se encuentra conformado por un tubo extractor provisto de un sifón y una tubuladura lateral, dicho extractor se encuentra conectado por un extremo inferior a través de uniones esmeriladas a un balón donde debe ser colocado el solvente a utilizar, por el contrario, el extremo superior debe ser sujetado a un condensador encargado de actuar como refrigerante. Además, en el tubo extractor, debe ser colocado un dedal poroso encargado de permitir la entrada del solvente, es importante destacar que el equipo debe ser colocado a una fuente de calor acorde a la temperatura de ebullición del solvente el cual una vez evaporado, asciende por la tubuladura lateral del extractor, una vez ahí, se condensa en el refrigerante y cae sobre la muestra, de tal forma

que se acumula en el tubo extractor y atraviesa las paredes porosas hasta obtener contacto con la muestra. (Bailey Chapman, Gallego Picó, Picón Zamora, & Troitiño Núñez, 2010).

Caracterización química de las oleorresinas por cromatografía

La cromatografía, corresponde a un método experimental físico, el cual se encarga de separar, aislar e identificar los componentes de una mezcla conformada por una mezcla de dos o más sustancias químicas, así como también puede darse utilización y criterio para analizar parámetros de pureza en la muestra con la que se trabaje. Al caracterizarla como un método físico la separación de sus componentes, se distribuyen entre dos fases, una estacionaria (sólida o líquida) que cuenta con una gran área superficial y una móvil (líquida o gaseosa), encargada de pasar a través de la primera. (Lamarque, Zygadlo, Labuckas, López, Torres & Maestris, 2008).

Como principio fundamental, la cromatografía se basa en las solubilidades o adsorptividades diferentes de las distintas sustancias con las que se trabaje, en relación con las dos fases, es por esta razón que durante este proceso se recalcan dos fenómenos bastante relevantes los cuales son rectores de los procesos de separación, “adsorción y partición”. Por lo tanto, la separación de los componentes de la muestra en análisis, se basa en una distribución selectiva de los solutos entre las fases. (Lamarque, et al., 2008).

Tipos de cromatografía:

Método de Cromatografía de capa fina (TLC)

Uno de los métodos de cromatografía plana, cuenta con la cromatografía de capa fina (TLC), mediante la cual se hace uso de una capa plana relativamente fina de material que esta recubierta de una superficie de vidrio, plástico o metal. Del mismo modo esta se encuentra conformada por una fase denominada móvil, la cual se mueve a través de la fase estacionaria por medio de capilaridad, que en ocasiones es ayudada por acción de la gravedad o de un potencial eléctrico. (Shoog, West, & Holler, 2020, p. 730).

En algunos de los casos, la cromatografía plana, es conocida como cromatografía bidimensional, no obstante, se ha establecido que esta denominación no es la correcta, debido a que la fase estacionaria cuenta con un espesor muy fino. Mediante el desarrollo cromatográfico es necesario depositar una gota de la muestra con ayuda de un capilar cerca de un extremo de la placa, la mayoría de las placas cuentan con dimensiones de 5×20 o 20×20 cm), o bien marcar su posición con ayuda de lápiz. Una vez evaporado el disolvente de la muestra, debe introducirse la placa en un recipiente cerrado saturado de modo que la muestra aplicada no esté en contacto con el eluyente. Una vez que el eluyente haya recorrido la mitad o dos tercios de la placa, se saca del recipiente y se seca. (Shoog, West, & Holler, 2020, p. 730).

La utilización de adsorbentes y eluyentes, es necesario conocerla, en la fase estacionaria, los dos adsorbente más utilizados, corresponden al gel de sílice (SiO_2) y la alúmina (Al_2O_3), ambas con carácter de comportamiento polar. La alúmina anhidra es el componente más activo, debido a que retiene con mayor fuerza a los compuestos, razón por la cual es utilizada para separar compuestos relativamente apolares como (hidrocarburos, haluros de alquilo, éteres, aldehídos y cetonas). (Shoog, West, & Holler, 2020, p. 731).

Por el contrario, el gel sílice, es utilizado para lograr la separación de sustancias más apolares como lo son (alcoholes, aminas o ácidos carboxílicos). Vale la pena decir, que el proceso de adsorción es producto de diversas interacciones intermoleculares de tipo dipolo – dipolo o enlaces de hidrógeno que surgen entre el soluto y el adsorbente, por lo que el adsorbente debe ser de carácter inerte con las sustancias que se van a analizar y no actuar como catalizador en reacciones de descomposición. (Shoog, West, & Holler, 2020, p. 731).

Tabla 8 Eluyentes más comunes para cromatografía en capa fina

Éter de petróleo	Cloruro de metilo
n-hexano	Acetato de etilo
Ciclohexano	Acetona
Tolueno	iso-propanolol
Dietil-éter	Etanol
t-butil-éter	Metanol

Cloroformo	Ácido acético
------------	---------------

(Shoog, West, & Holler, 2020, p. 732).

En la cromatografía de capa, es necesario la determinación del RF, es decir la relación que existe entre las distancias recorridas de las muestras a analizar, frente a la fase móvil que se esté utilizando, se conoce con las siglas RF (rate factor), y cuenta con un valor constante para cada sustancia bajo condiciones cromatográficas que puedan presentarse como lo es temperatura, composición de fase móvil, tamaño de la cubeta, entre otros. (Shoog, West, & Holler, 2020, p. 732).

Si bien es cierto, existen diversos factores que influyen en la separación cuando se realiza cromatografía de capa fina, donde uno de ellos suele ser la afectación de la temperatura, ya que si se trabaja a menor temperatura, las sustancias se adsorben más en la fase estacionaria, la pureza de los disolventes, existe también la afectación de corrientes de aire, por lo que es necesario que la cromatografía se lleve a cabo y en un área exenta de ello, además otro de los panoramas de afectación surge de la limpieza de la placa, debido a que muchas están contaminada con grasa, o agente plastificantes o adhesivos, razón por la que es necesario realizar una limpieza de estas corriendo primero una mezcla de cloroformo y metanol y después secar completamente antes de aplicar la muestra. (Shoog, West, & Holler, 2020, p. 732).

Para la realización del proceso de revelado de placas, , la mayor parte de las placas cromatográficas, cuentan con un indicador fluorescente el cual es encargado de permitir la visualización de los compuestos activos a la luz ultravioleta a 254 nm o 365 nm, por lo que el indicador absorbe la luz ultravioleta (UV) y emite la luz visible, es importante hacer mención de que la existencia de un compuesto activo en el ultravioleta (UV), ayuda a evitar que el indicador absorba la luz en la zona en la que se encuentra el producto, y en este caso el resultado evidencia la presencia de una mancha en la placa, la cual es indicadora de la presencia de un compuesto. (Shoog, West, & Holler, 2020, p. 732).

Existen también casos en los que a la hora de someter la muestra al revelado ultravioleta (UV), existen compuesto que no absorbe la luz, de modo que la visualización o mejor dicho el

revelado del cromatograma, requiere de la utilización de un agente revelador, en este caso, una vez aplicado el agente revelador, este debe reaccionar con los productos adsorbidos proporcionando compuestos coloreados. (Shoog, West, & Holler, 2020, p. 732).

Método de Espectroscopía Infrarroja

La espectroscopía Infrarroja, siempre es una de las opciones a considerar ya que es un método mediante el cual es estudiada la absorción o emisión radiante originada por la interacción entre la radiación electromagnética y el material en estudio. Para la realización de espectroscopía infrarroja, se requieren de equipos relativamente comunes que pueden ser encontrados tanto en laboratorios universitarios como a nivel de la industria. (Piqué & Viquez , 2012).

El uso de espectroscopía es una de las técnicas empleadas en el campo de la química, destinadas a identificar los componentes orgánicos y minerales de las muestras analizadas. Este tipo de espectroscopía, incide sobre una muestra, con lo cual es capaz de provocar cambios en los estados vibracionales de las moléculas que constituyen la misma. La mayoría de análisis por espectroscopía, se encuentran basados en el empleo infrarrojo medio ($400\text{-}600\text{cm}^{-1}$) y el infrarrojo cercano, que es capaz de convertir la técnica en obtención de resultados cuantitativos. (Piqué & Viquez , 2012).

Para la obtención de los resultados IR, se pueden ver desarrollados por medio de tres técnicas: (transmisión, reflexión y modo ATR); la primera consiste en una medida de radiación IR que atraviesa la muestra registrándose una cantidad de energía absorbida por la muestra, donde por medio de la comparación de la radiación que se obtiene al atravesar la muestra, se obtiene el espectro IR. (Piqué & Viquez , 2012).

En cuanto a la técnica por reflexión, se refleja sobre la muestra, realizando un análisis comparativo con la radiación incidente, que ayuda a obtener la información molecular de la muestra, mientras que la técnica por el modo ATR, corresponde a un muestreo en el que el haz IR es proyectado en un cristal con alto índice de refracción, razón donde el haz se ve reflejado en la cara interna del cristal y crea una onda evanescente que penetra la muestra, de forma que se trata

de un método versátil debido a que permite la medida de muestras líquida y sólidas sin prácticamente preparación de las mismas. (Piqué & Víquez , 2012).

En otras palabras, el método por IR, se basa en que las moléculas cuentan con la posibilidad de rotar y vibrar a distintas frecuencias (modos normales vibracionales), es decir, la molécula tiene la capacidad de absorber la energía de fotones en el rango energético de IR en el caso de existir una diferencia en el momento dipolar de la molécula, mientras ocurre un movimiento vibracional rotacional y cuando la frecuencia asociada a la radiación resuena con el movimiento vibracional. (Piqué & Víquez , 2012).

Figura 6 Longitudes de onda para distintos rangos en infrarrojo

Infrarrojo	cm⁻¹
Lejano	10 a 650
Medio (IR)	650 a 4000
Próximo	4000 a 12500

(Piqué & Víquez , 2012).

Calidad por diseño en procesos farmacéuticos

Concepto de calidad por diseño (QbD)

El concepto de calidad por diseño, en la actualidad, ha sido y sigue siendo un enfoque clave para la industria farmacéutica y está obligado a ser el estándar en el moderno desarrollo de procesos farmacéuticos, las nuevas implementaciones de los principios basados en calidad (QbD), están proporcionando nuevos medicamentos de alta calidad sin sobrecostes. Entidades regulatorias como la agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), consideran que el QbD, forma parte de un elemento esencial en el proceso de desarrollo y optimización para obtener un nuevo medicamento. (Cardoso, 2016).

La calidad por diseño o QbD, se define como un enfoque sistemático del desarrollo que empieza con objetivos predefinidos y hace especial énfasis en la comprensión del producto y del proceso, así como también en el control del proceso, basado mediante criterios de respaldo científico y en la gestión de riesgos por calidad. Por ello, la implementación de un sistema basado en QbD surge de un mejor diseño del producto, reducción de problemas en la producción, comprensión y mitigación del riesgo, además de permitir la implementación de nuevas tecnologías de producción, proporcionar un mejor conocimiento de los procesos y un mejor modelo de negocio, entre otros beneficios deseables. (Cardoso, 2016).

Como propósito de QbD, es fomentar en las compañías farmacéuticas el desarrollo de un conocimiento suficiente de cada producto, así como su proceso de fabricación, bajo herramientas claves basadas en la incorporación de conocimiento previo, el uso de diseños estadísticos de experimentos, análisis de riesgos y gestión de conocimiento, por lo que QbD busca fomentar un conocimiento industrializado del producto y del proceso que permita construir la calidad desde el inicio en lugar de ser comprobada con ensayos de calidad durante su proceso de manufactura. (Cardoso, 2016).

Etapas de desarrollo de un producto basado en calidad por diseño QbD

Es necesario hacer hincapié en términos y definiciones para la aplicación de un producto bajo parámetros QbD, de modo que es fundamental, identificar el perfil de calidad diana del producto con el que se trabaja (QTPP), el cual se define como un resumen característico de calidad de un producto farmacéutico con el que se busca alcanzar y asegurar la calidad deseada, así como la seguridad y eficacia del fármaco. (Cardoso, 2016).

Por otra parte, es necesario identificar atributos críticos de calidad (CQAs), los cuales se basan en las propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas de un producto, tomando en cuenta que deben encontrarse dentro de un determinado intervalo que asegure la calidad deseada para el producto. Así mismo, es necesario determinar la existencia de atributos críticos (CMAs) de los materiales a utilizar en el proceso de manufactura, de forma que bajo el conocimiento de estos se permite definir los parámetros críticos de proceso o (CPPs), los

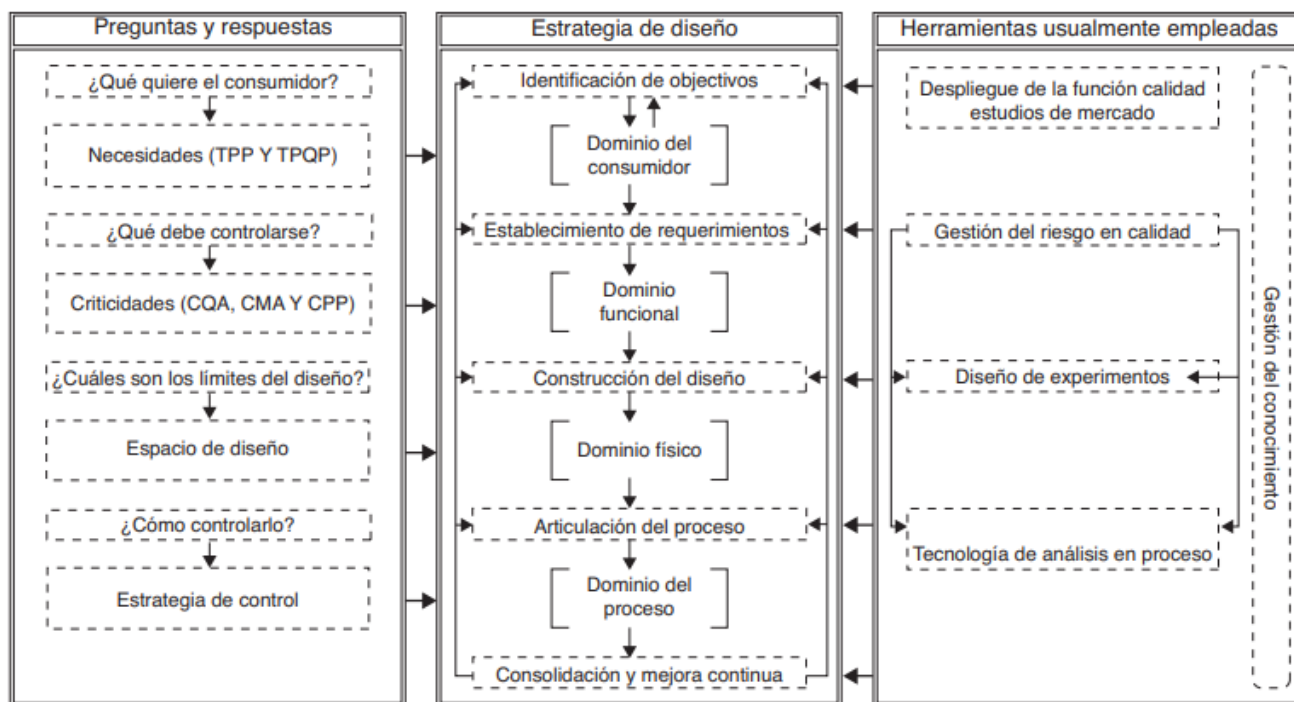
cuales pueden contar atributos críticos que afecten la calidad y por lo tanto bajo este control, pueden ser monitorizados para asegurar que en el proceso de manufactura se obtenga la calidad deseada del producto. (Cardoso, 2016).

Como resultado, un apropiado análisis de los posibles riesgos de afectación, permiten lograr identificar la variabilidad de las variables de entrada, dicho de otra manera, atributos críticos y parámetros críticos del proceso, sobre el producto final, lo que determinará el espacio de diseño en el que durante el proceso de la fabricación del producto permite obtener con garantías los atributos críticos de calidad del producto terminado. (Cardoso, 2016).

En este mismo contexto, los límites del espacio de diseño, son conseguidos a partir de un diseño estadístico de experimentos, (DoE), así como un estudio multivariante que debe considerar posibles interacciones entre las variables críticas de entrada, además, cualquier modificación que sea realizada dentro del espacio de diseño, no es considerada un cambio por lo que no requiere variaciones regulatorias, así mismo, se debe considerar que el espacio de diseño presentado por el laboratorio debe estar previamente evaluado y aprobado por autoridades sanitarias. (Cardoso, 2016).

Finalmente, una vez que se definen los espacios de diseño, deben establecerse estrategias de control (CS), las cuales deben estar basadas en el conocimiento del producto y del proceso de elaboración asegurando de este modo el funcionamiento del proceso y la calidad de este. Estas estrategias, se aplican durante la vida útil del producto, de modo que se analicen los resultados obtenidos y en apliquen nuevas estrategias lo que se conoce como fase 3 que es la etapa en la que ocurre una verificación continuada (CPV), en esta etapa, se aplican métodos estadísticos que ayudan a garantizar el mantenimiento y la fiabilidad del modelo de calidad definido, permitiendo de este modo evaluación de los resultados y adecuada gestión de cambios para una mejora continua. (Cardoso, 2016).

Figura 7 Desarrollo de producto y proceso a través de QbD



(García, Vallejo, & Mora, 2015).

Importancia de la calidad por diseño QbD en la industria farmacéutica

La importancia de implementar la calidad por diseño o QbD en la industria farmacéutica, surge bajo estudios realizados a través de los años, en los que se destaca una maximización de la eficiencia, agilidad y flexibilidad del sector de manufactura farmacéutica, basado en el hecho de producir medicamentos para uso terapéutico con mayores estándares de confianza y calidad sin la necesidad de vigilancias intensivas de modo que como principal beneficio no sea la flexibilidad sino la mayor potenciación en la calidad de medicamentos que van al mercado, así como la eficiencia a la hora de su desarrollo y manufactura, representando ventajas en cuanto a costos tanto para la industria farmacéutica como para el consumidor. (García, Vallejo, & Mora, 2015).

Por lo que se refiere a las empresas, la calidad por diseño, ofrece beneficios mediante la facilitación en el desarrollo de la producción en diferentes plantas, de modo que se realiza modificaciones de las escalas para satisfacer la demanda y de esta manera obtener procesos con una amplia gama de equipos sin incidir en la calidad final del producto una vez terminado.

Vinculado a ello, se pueden obtener otros tipos de beneficios los cuales resultan difíciles de cuantificar, como lo es el mejoramiento de la imagen corporativa, el consenso en el lenguaje de la producción al interior de la compañía y las posibilidades de compartir mejores prácticas en el diseño del producto, así como asegurar su calidad, la gestión de manufactura y conocimiento. (García, Vallejo, & Mora, 2015).

Empleo de QbD en la fabricación de fármacos de uso tópico

Se entiende como fármaco de uso tópico, a la formulación semisólida de uso externo y local que se suministra, aplica o realiza en el área corporal afectada, la cual puede ser un gel, loción o ungüento, existen otras formas que también puede ser denominadas para uso tópico como los polvos, aerosoles y soluciones. Desde la perspectiva de la calidad por diseño QbD en la aplicación de este tipo de formas farmacéuticas, se basa en el entendimiento del proceso e identificación de posibles parámetros de afectación en la calidad del producto. (Pharmaceutical Technology, 2017).

Aunado a la inclusión de QbD en las técnicas de manufactura de medicamentos de uso tópico, se debe considerar diversos parámetros de proceso y atributos de las materias, para determinar con ello la criticidad y los rangos de aceptación asociados a los parámetros críticos en posibles afectaciones como lo es la temperatura del proceso, tasas de calor / enfriamiento, orden de adición de los excipientes, el tipo de mezcla, las velocidades, cantidad por lote en el tanque, entre otros que se presentan a través de su proceso de fabricación. (Pharmaceutical Technology, 2017).

Desde el punto de vista científico, la fase del desarrollo en productos de uso tópico, debe establecer la calidad deseada del perfil del producto (QTPP), de modo que se establezca las características que se desean obtener en el producto una vez terminado, estas características deben incluir el estado de la enfermedad a tratar, la forma farmacéutica, aspecto, cualidades estéticas, color, viscosidad, el tipo de envase / cierre, concentración del fármaco, pH y consideraciones microbiológicas. (Pharmaceutical Technology, 2017).

Debe quedar claro que la calidad deseada del perfil del producto es diferente a la especificación del producto, debido a que debe incluir elementos relevantes como los mencionados anteriormente, que ayuden en el desempeño del producto para el paciente a tratar como lo es también la eficacia / bioequivalencia clínica o estabilidad. En síntesis, la manufactura de productos tópicos, tienden a ser una de las formulaciones farmacéuticas más complejas, en las que la combinación de dos fases inmiscibles requiere no solamente de un orden, sino que también de velocidad definida de la adición de los materiales, velocidades y tiempos determinados para los pasos de mezcla y homogenización, así como las velocidades de calentamiento y enfriamiento que deben ser controladas durante el proceso. (Pharmaceutical Technology, 2017).

No obstante, se debe tener seguridad que la producción de medicamentos, se lleve a cabo bajo instrumentos de laboratorio que cuenten con certificados de calibración como instrumentos de medición de temperatura como termómetro, cromatógrafos, balanzas analíticas para dar certidumbre a los procesos productivos y así incrementar notablemente la calidad de los medicamentos a obtener. (Pharmaceutical Technology, 2017).

Para los productos farmacéuticos de uso tópico, la herramienta six sigma conocida como “voz del cliente o VOC por sus siglas en inglés”, permite adquirir datos valiosos ya que a menudo se captura de manera eficiente a través de pacientes conectados a internet. Por lo tanto, los productos farmacéuticos de uso tópico requieren de diversas pruebas para validar su calidad, seguridad y eficacia, bajo técnicas como HPLC, pruebas de viscosidad, evaluaciones reológicas, así como pruebas de liberación in vitro con la finalidad de verificar que no surjan cambios en la liberación / actividad termodinámica del fármaco de la formulación. (Pharmaceutical Technology, 2017).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque

De acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014), el enfoque indica la manera en la que se aborda el fenómeno, marca la ruta a seguir para responder a la pregunta y los objetivos de investigación, así como también ayuda a definir la profundidad en la que se desea aproximar el tema de investigación. El enfoque es cuantitativo ya que se lleva a cabo la elaboración de 5 matrices de las cuales se seleccionarán las tres que cumplan con los estándares de estabilidad, fiabilidad y seguridad para ser utilizados en el tratamiento de la Artritis Reumatoide.

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014), es cuantitativo ya que la investigación presenta una pregunta y una hipótesis las cuales se van a contestar y argumentar por medio de una serie de distintos procedimientos experimentales. Esta pregunta e hipótesis surgen debido a la gran problemática que presentan los pacientes que sufren la enfermedad de artritis reumatoide donde actualmente no existe una cura ideal para lidiar con los dolores causados por esta. De este modo se estudia la capacidad de crear una nueva alternativa farmacológica para reducir el dolor y la inflamación en pacientes con dicha patología.

Diseño de investigación

Esta investigación presenta un diseño exploratorio y explicativo, según Hernández, Fernández y Baptista (2014). Los estudios exploratorios se orientan con la finalidad de examinar un tema o problemas de investigación poco estudiados, este tipo de estudios sirven para familiarizarnos con temas desconocidos, establecer prioridades para investigaciones futuras y de este modo llevar a cabo una investigación más completa, mientras que los explicativos van más allá de la descripción de conceptos o fenómenos ya que son más estructurados debido a que su interés se centra en explicar por qué ocurre un fenómeno y en qué condiciones se da este o por qué se relacionan dos o más variables.

Se cataloga así porque se obtuvieron los extractos de las oleorresinas de los géneros *Capsicum Annuum* y *Capsicum frutescens* para analizar su composición fisicoquímica, propiedades e importancia farmacológica, por lo tanto, es un estudio exploratorio. De las cinco matrices elaboradas, se establecieron diferencias de composición de los excipientes y activos según la literatura consultada en el manual de excipientes farmacéuticos y así se seleccionaron las tres que cumplieron con los estándares de estabilidad, fiabilidad y seguridad, se obtuvieron mediante análisis cromatográfico en capa fina y capa líquida de alta resolución, por esta razón es explicativo, ya que se pretende dar razones y análisis del comportamiento de las formulaciones en cuanto a estabilidad y fiabilidad. (Hernández, Fernández & Baptista, 2014).

Cuadro de operacionalización de variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Indicador	Instrumento
Extraer las oleorresinas del chile jalapeño (<i>Capsicum annuum</i>), chile fantasma (<i>Capsicum frutescens</i>) y chile panameño (<i>Capsicum chinense</i>), utilizando acetona como disolvente, mediante la técnica de extracción por método Soxhlet y	Extracción de oleorresinas de <i>Capsicum</i>	<i>Oleorresina de Capsicum</i> : Aceite viscoso de color intenso, con aroma típico al chile, producto del extracto del fruto fresco, maduro o seco de pimientos de <i>Capsicum</i> . (Sharapin , et al., 2010)	Extracción mediante la técnica de Soxhlet.	Procedimiento experimental para la extracción de oleorresinas mediante la técnica del método Soxhlet.

secado por rotavapor.				
Identificar la sustancia activa capsaicina en las oleorresinas obtenidas de cada una de las especies de <i>Capsicum annum</i> , <i>Capsicum chinense</i> y <i>Capsicum frutescens</i> por los métodos de cromatografía de capa fina, espectroscopía infrarroja, así como la presencia de metabolitos secundarios.	Cromatografía Espectroscopía infrarroja. Reacción de grupos funcionales.	Cromatografía: Método físico de separación para la caracterización de mezclas complejas cuyo objetivo es separar los distintos componentes. (McMurry, 2012). Espectroscopía infrarroja: Técnica de análisis de sustancias en el estado gaseoso, líquido o sólido, mediante un espectro de absorción o reflexión en el rango IR del espectro magnético, permitiendo identificar compuestos químicos a través de determinación de la frecuencia a la que distintos grupos funcionales presentan bandas de absorción en la región IR. (McMurry, 2012).	Análisis cualitativo de las muestras de las oleorresinas de los géneros <i>Capsicum annum</i> , <i>chinense</i> y <i>frutescens</i> .	Procedimiento para la caracterización química de las oleorresinas mediante cromatografía de capa fina, espectroscopía infrarroja y prueba de Dragendorff.

		<p>Reacción de grupos funcionales: Reacciones orgánicas que pueden ser categorizadas basadas según el tipo de grupo funcional involucrado en la reacción como reactante y el grupo funcional que es formado como resultado de esta reacción. (McMurry, 2012).</p>		
<p>Diseñar formulaciones de Fito medicamento de uso tópico indicadas para el dolor en Artritis Reumatoide bajo la filosofía de calidad por diseño a partir de los extractos obtenidos de las oleorresinas.</p>	<p>Excipientes y variables de calidad</p>	<p>Calidad por diseño: Filosofía de fabricación que basa la calidad del producto no tanto en la comprobación de sus especificaciones como un conocimiento profundo y un control exhaustivo del proceso de fabricación, apoyados en el análisis de riesgos. (Pharmaceutical Technology, 2017)</p>	<p>Desarrollo de producto y proceso a través de QbD. Análisis de riesgo para la formulación (QTPP).</p>	<p>Procedimiento de preparación de cremas, ungüentos y geles.</p>

<p>Analizar la calidad de las pre formulaciones y comparar el perfil de absorción y estabilidad de las formulaciones mediante un diseño in vitro para simular la permeabilidad in vivo.</p>	<p>Absorción y análisis de calidad</p>	<p>Absorción: Traslado de un fármaco desde su sitio de administración hasta el compartimento central. (Goodman & Gilman, 2018).</p> <p>Análisis de calidad: Análisis controlado que establece si un medicamento cumple con los requisitos legales declarados por cada empresa y con los parámetros que deben cumplir los productos farmacéuticos. (Daste R, 2015).</p>	<p>Diseño de sistema in vitro para simular permeabilidad in vivo de fármacos.</p>	<p>Procedimiento de elaboración de sistema in vitro por una membrana de celulosa de acetato (celofán).</p> <p>Pruebas de calidad del producto terminado.</p>
---	--	--	---	--

Procedimientos

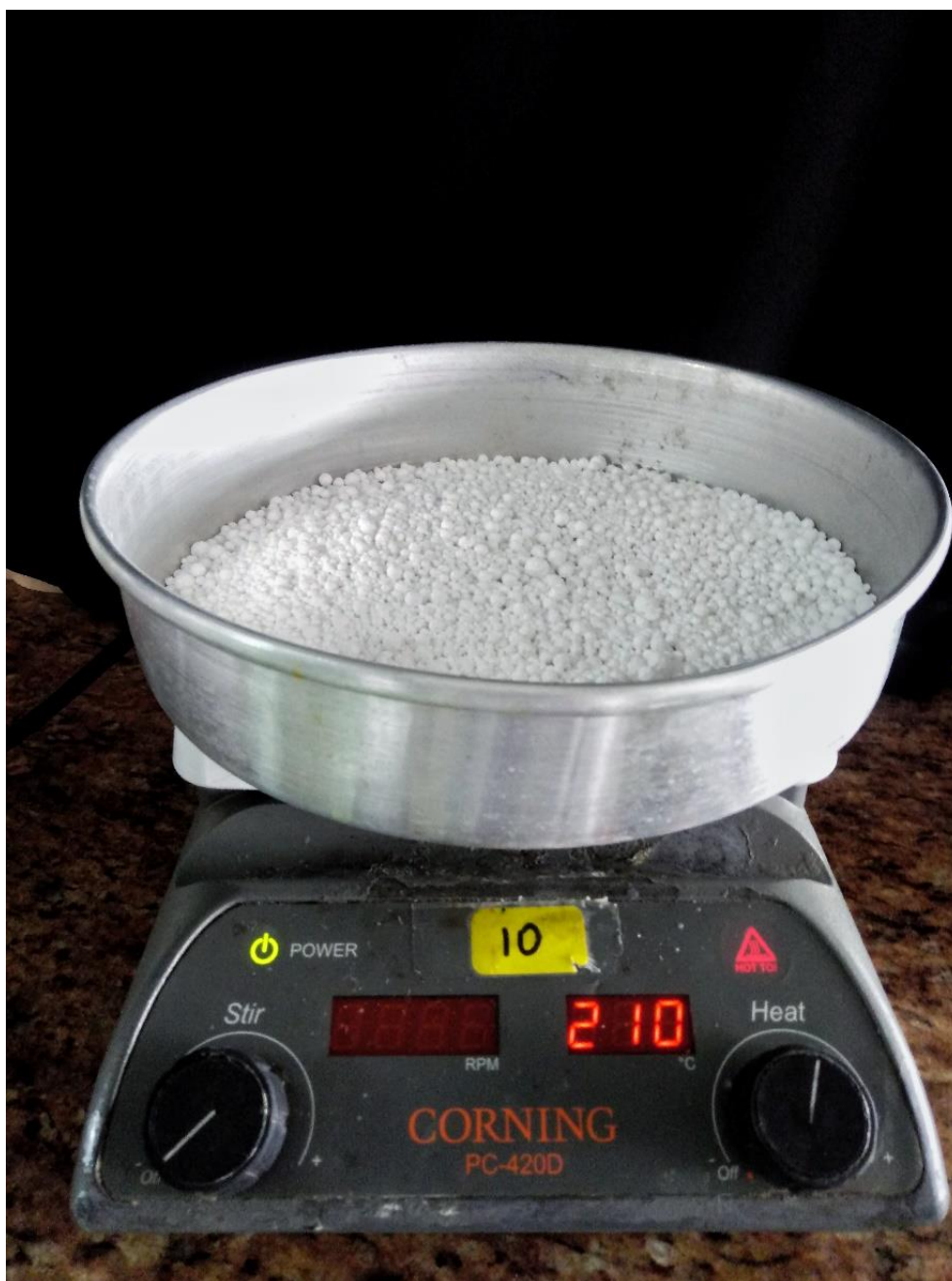
El equipo utilizado para el secado del material vegetal, consistió en un dispositivo desecante de elaboración propia con cierre hermético dividido con un cedazo de material metálico resistente para evitar el contacto de las muestras a desecar con el cloruro de calcio, además se utilizaron equipos soxhlet, rotavapor, filtros de café, envases de color ámbar para el envasado de las muestras extraídas y tubos de ensayo para las pruebas de identificación.

Figura 8 Dispositivo de desecación



(Elaboración propia, 2020)

Figura 9 Cloruro de calcio como desecante



(Elaboración propia, 2020)

Figura 10 Equipo de extracción Soxhlet



(Elaboración propia, 2020)

Figura 11 Rotavapor



(Elaboración propia, 2020)

Figura 12 Frascos color ámbar



(Elaboración propia, 2020)

Procedimiento para la obtención de los extractos de las drogas vegetales a utilizar:

Las muestras de los diferentes chiles analizados, fueron adquiridas en forma fresca no muy verdes y no muy maduros en el mercado central de San José, Costa Rica.

Los chiles seleccionados fueron:

1. *Capsicum annuum*: Chile Jalapeño
2. *Capsicum chinense*: Chile Panameño
3. *Capsicum Frutescens*: Chile Fantasma o Ghost Pepper

Chile Jalapeño: *Capsicum annuum*.

Figura 13 Chile Jalapeño



(Elaboración propia, 2020)

1. Recolectar 1kg de las muestras botánicas del material vegetal a utilizar en este caso chile Jalapeño.
2. Cortar con tijeras en trozos pequeños el chile jalapeño removiendo cada una de las partes que lo componen.
3. Extraer y separar las semillas de la especie con los caracteres morfológicos de interés para la investigación como lo es la parte comestible y las semillas para utilizarlos posteriormente en el proceso de extracción.
4. Posterior a ello colocar en el dispositivo o cámara de desecación de elaboración propia la droga vegetal por analizar.
5. Utilizar cloruro de calcio en el dispositivo de desecación y vigilar que el material vegetal no entre en contacto directo con el desecante.
6. Dejar en reposo durante 5 días para lograr una extracción correcta del agua que pueda existir fuera y dentro de la muestra.

Chile panameño: *Capsicum chinense*.

Figura 14 Chile Panameño



(Elaboración propia, 2020)

1. Recolectar 1kg de las muestras botánicas del material vegetal a utilizar en este caso chile panameño.
2. Cortar con tijeras en trozos pequeños el chile panameño removiendo cada una de las partes que lo componen.
3. Extraer y separar las semillas de la especie con los caracteres morfológicos de interés para la investigación como lo es la parte comestible y las semillas para utilizarlos posteriormente en el proceso de extracción.
4. Posterior a ello colocar en el dispositivo o cámara de desecación de elaboración propia la droga vegetal por analizar.

5. Utilizar cloruro de calcio en el dispositivo de desecación y vigilar que el material vegetal no entre en contacto directo con el desecante.
6. Dejar en reposo durante 5 días para lograr una extracción correcta del agua que pueda existir fuera y dentro de la muestra.

Chile fantasma o Ghost Pepper: *Capsicum frutescens*

Figura 15 Chile fantasma o Ghost Pepper



(Elaboración propia, 2020)

1. Recolectar 1kg de las muestras botánicas del material vegetal a utilizar en este caso chile Ghost Pepper conocido como chile fantasma.
2. Cortar con tijeras en trozos pequeños el chile panameño removiendo cada una de las partes que lo componen.
3. Extraer y separar las semillas de la especie con los caracteres morfológicos de interés para la investigación como lo es la parte comestible y las semillas para utilizarlos posteriormente en el proceso de extracción.
4. Posterior a ello colocar en el dispositivo o cámara de desecación de elaboración propia la droga vegetal por analizar.
5. Utilizar cloruro de calcio en el dispositivo de desecación y vigilar que el material vegetal no entre en contacto directo con el desecante.
6. Dejar en reposo durante 5 días para lograr una extracción correcta del agua que pueda existir fuera y dentro de la muestra.

Procedimiento de extracción:

1. Una vez que las muestras hayan sido desecadas, pesar en balanza analítica el material vegetal y las semillas.
2. Encapsular las semillas o envolver en un saco confeccionado con filtros de café, para evitar la obstrucción del equipo de extracción.
3. Poner los sacos confeccionados en el equipo de extracción por método Soxhlet.
4. Dentro del balón, verter acetona (250 mL) y forrar el balón con papel aluminio para asegurar el calentamiento uniforme.
5. Mantener a temperatura ($> 300^{\circ}\text{C}$) y agitación (> 200 rpm) constantes durante al menos 5 ciclos (aproximadamente 3 horas) y mantener el extracto en un baño de agua a 70°C .
6. Utilizar el Sistema de rotavapor para la concentración de los extractos a 100°C y 70 rpm para eliminar los excesos de humedad presentes.
7. Trasvasar el extracto del balón a un contenedor frascos ámbar.
8. Proceder a rotular cada muestra de las especies utilizadas y mantener en refrigeración hasta el momento de su uso.

Purificación e identificación de los alcaloides en las muestras:

Ensayo de Dragendorff (alcaloides):

- Se tomaron aproximadamente 2 mL de cada uno de los extractos de los géneros de *Capsicum* utilizados y colocarlos rotulados en diferentes de ensayo.
- Se agregaron 5 gotas del reactivo de Dragendorff y agitar para observar la reacción.
- Los resultados fueron registrados.

Procedimiento para la caracterización química de las oleorresinas:

Cromatografía de capa fina:

1. Realizar un revelado e identificación por el método de cromatografía de capa fina utilizando una placa metálica de CCF recubierta con una capa delgada de (gel sílice o alúmina).
2. Marcar en la parte inferior de la placa con ayuda de un lápiz un punto de referencia y depositar por capilaridad una pequeña cantidad de cada una de las muestras obtenidas.
3. Introducir la placa en un frasco de elución de boca ancha con tapa, de manera que sólo la parte inferior de la placa quede sumergida.
4. Observar como la fase móvil asciende por la placa de CCF.
5. Introducir en cámara de revelado ultravioleta a 254nm para observar el recorrido de las muestras.

Espectrofotometría infrarroja (IR)

1. Utilizar el equipo de Espectroscopia infrarroja de la marca Agilent Cary 360.
2. Acondicionar el sistema.
3. Ingresar al Software y programar.
4. Para el análisis colocar una gota de forma directa en el equipo, de la muestra.
5. Limpiar el equipo una vez que se obtenga el IR, y proceder a colocar otra muestra para analizar y así sucesivamente.

6. Procesar los resultados obtenidos.

Procedimientos para elaboración de fito medicamentos de uso tópico:

Equipos y materiales:

- Balanza analítica
- Balanza granataria
- Calentador con agitador
- Pastillas de agitación
- Recipientes adecuados
- Materias primas necesarias para la formulación
- Beakers

Formulación para 120g de gel al 0,1%

Tabla 9 Formulación para 120g de gel al 0,1%

Carbopol	1.00 g	Agente gelificante
Propilenglicol	10,40 g (aproximadamente 10mL)	Disolvente o conservante
Glicerina	12,60 g (aproximadamente 10mL)	Humectante
Metilparabeno	0,15g	Agente antimicrobiano
Propilparabeno	0,15g	Agente antimicrobiano
Trietanolamina	0,15g (aproximadamente 3 gts)	Emulsificante
Agua	80,00 g	Diluyente
Extracto de <i>Capsicum</i>	0,025g	

(Elaboración propia, 2020)

Procedimiento:

1. Disponga de todo el material necesario, limpio y ordenado.
2. Pese las cantidades señaladas para cada ingrediente.
3. En el beaker 1, disuelva el extracto de *Capsicum* en un poco de agua. Mezclar por 15 minutos.
4. En el beaker 2, mezcle bien el propilenglicol y la glicerina, después añada los parabenos disolviendo bien. Mezclar por 30 minutos.
5. En el beaker 3, añada el carbopol lentamente a los 60 mL de agua destilada que previamente se ha calentado a 50°C, agitando constantemente hasta lograr una dispersión homogénea del producto, deje reposar por 5 minutos.
6. Trasvase el contenido de los beakers 1 y 2 al beaker 3 y con agitación continua logre la homogeneidad de la mezcla. Mezcle por 40 minutos.
7. Agregue el gelificante (trietanolamina) en forma de gotas, revolviendo con una espátula hasta lograra la viscosidad del gel.
8. Posteriormente adicione el resto del agua destilada (60 mL), agitando para incorporarla al gel. Mezclar por 35 minutos.
9. Envase y rotule.
10. Lave y seque todo el material utilizado.

Formulación para 100 g de crema

Tabla 10 Formulación para 100g de crema

Lanolina anhidra 38-82C	19,00g	Emulsificante
Alcohol cetílico	3,00g	Emoliente
Emulgade 49-50 C	10,00g	Auto emulsionante aniónico
Petrolato líquido Blanco (aceite mineral) 360C	30,00g	Emoliente y lubricante
Vaselina blanca (vaselina sólida) 53-63C	21,00g	Lubricante

Borato de sodio	0,80g	Agente alcalinizante, emulsionante y estabilizador
Agua csp	100,00g	Diluyente
Extracto de <i>Capsicum</i>	0,025g	

(Elaboración propia, 2020)

Procedimiento:

1. Disponga de todo el material necesario, limpio y ordenado.
2. Pese las cantidades señaladas para cada ingrediente.
3. Derrita la cera y adiciónelos componentes grasos en orden descendiente de sus puntos de fusión, adicionar uno a la vez y dejar homogenizar antes de agregar el siguiente.
4. Mezcle hasta que la fase este homogénea (30minutos).
5. Mezcle el borato de sodio con el agua y añade a la mezcla caliente, agitando hasta que se enfríe.
6. Envase y rotule el producto.
7. Lave y seque todo el material utilizado.

Formulación para 100g de Ungüento

Tabla 11 Formulación para 100g de Ungüento

Extracto de <i>Capsicum</i>	0,025g	
Almidón	10,00g	Espesante
Aceite Mineral	15,00g	Emoliente y lubricante
Lanolina	5,00g	Emulsificante con capacidad antioxidante
Vaselina Blanca	50,00g	Lubricante

(Elaboración propia, 2020)

Procedimiento:

1. En un beaker fundir las grasas a una temperatura de 70°C con agitación. Mezclar por 40 minutos.
2. Pasar los ingredientes sólidos por malla fina.

3. Adicionarlos a la fase fundida muy lentamente y con agitación de 5 minutos entre uno y otro.
4. Agitar el ungüento hasta que esté homogéneo y frío.
5. Envase y rotule.
6. Lave y seque todo el material utilizado.

Procedimiento para elaboración de sistema in vitro para simular la permeabilidad in vivo del fármaco en piel.

Procedimiento:

1. Papel celofán transparente utilizado como membrana.
2. La membrana o célula está compuesto por la presencia de dos volúmenes diferentes: el superior que es el compartimento donante (se llena de un medio rico en fármaco, y el inferior que es el compartimento aceptor, que podría llenarse de un medio pobre en contenido de fármaco el cual se mantiene agitando.
3. Preparar una solución tampón a pH 6,8
4. Para la solución tampón se requieren de 750 ml de una solución de agua destilada / HCl (6,25 ml de HCl al 37% en peso de pureza) y 250 ml de una solución obtenida disolviendo 16 g de fosfato de calcio tribásico dodecahidratado en agua destilada.
5. Los volúmenes, están separados por una membrana y el fármaco contenido en el compartimento donante, debe atravesar la membrana para llegar al compartimento aceptor.
6. Todos los experimentos se llevan a cabo al mismo pH en ambos compartimentos.
7. Durante todo el experimento la membrana o célula fabricada con papel celofán debe sumergirse en un baño con temperatura controlada a 37°C.
8. Al final de las 5 horas, se evalúa la concentración en el compartimento aceptor mediante un espectrómetro UV.
9. La toma de muestras se lleva a cabo a diferentes tiempos para obtener el perfil de concentración de cada una de las formulaciones fabricadas.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En el siguiente apartado, se presentan cada uno de los resultados obtenidos relacionados al proyecto de investigación, dentro de este marco se tomaron en cuenta los cuatro objetivos específicos mencionados anteriormente. Para tal efecto, se realizaron los procedimientos de recolección de las muestras vegetales, posteriormente las extracciones por el método Soxhlet para la obtención de las oleorresinas de tres especies de chiles de uso en la cocina tradicional costarricense.

Además, se realizaron las pruebas para identificación de capsaicina en los extractos por medio de las técnicas de cromatografía en capa fina con cada uno de los extractos de *Capsicum*, espectroscopía infrarroja e identificación de metabolitos secundarios (alcaloides), por ensayo de colorimetría con el reactivo de Dragendorff, los cuales serán discutidos según resultados más adelante.

Calidad por diseño en el desarrollo farmacéutico

El Pharmaceutical Technology, establece que la industria farmacéutica es una de las mayores entidades que trabajan bajo estrictas regulaciones, donde como objetivo principal se busca la producción de productos con excelente calidad que cumplan con cada una de los perfiles de calidad de producción. El perfil del producto de calidad (QTPP) se define como un resumen prospectivo de las características de calidad de un producto farmacéutico, que idealmente logrará asegurar la calidad deseada, teniendo en cuenta seguridad y eficacia en sus medicamentos. (Rawat , Semalty, & Semalty, 2019).

En el capítulo {3} de la USP, se representan las pruebas de calidad, criterios y procedimientos para evaluar un producto elaborado para formas farmacéuticas de uso tópico y transdérmicos, se clasifican en:

Tabla 12 Pruebas de calidad para productos de uso tópico y transdérmicos

Descripción del producto	Uniformidad de dosificación de unidades
Identificación	Contenido de agua
Ensayo (concentración)	pH
Impurezas presentes	Contenido de conservantes antimicrobianos
Propiedades fisicoquímicas	Contenido de antioxidantes

(USP - (3), 2020)

Para efectos de esta investigación, primeramente se buscó material vegetal para poder realizar la extracción de las oleorresinas de lo ajíes de chile panameño, chile jalapeño y chile fantasma, de la misma forma fueron consultadas fuentes bibliográficas que aseguraran el mejor y óptimo método de extracción con el solvente adecuado para obtener buen rendimiento durante la extracción y de este modo poder realizar las 9 formulaciones de uso tópico divididas en las diferentes formas farmacéuticas (ungüentos, cremas y geles).

Tabla 13 Pruebas de calidad para valorar en los productos

Pruebas Universales	
Descripción	----
Color	----
Pruebas de Identificación	----
Pruebas Específicas	
pH	----
Prueba de liberación de drogas in vitro	----

(Elaboración propia, 2020)

Una vez realizadas las pruebas, se realizaron cada una de las formulaciones para uso tópico (cremas, ungüentos y geles), bajo la filosofía de calidad por diseño, y de esta forma realizar el análisis de calidad del producto terminado como la comparación del perfil de absorción y estabilidad de las formulaciones mediante el montaje de un diseño in vitro para simular la permeabilidad in vivo.

Figura 16 Material vegetal utilizado



(Elaboración propia, 2020)

Las especies botánicas de ajíes seleccionadas (Figura 16), fueron seleccionadas por su alto contenido en Capsaicina según la escala Scoville, además de ser las especies más comúnmente utilizadas en Costa Rica, la capsaicina es un alcaloide de origen natural el cual se deriva de este tipo de pimientos picantes que generalmente a nivel del campo de la medicina, se utilizan por vía tópica para tratar el dolor. (Alcántara A & Sánchez, 2016).

El uso de la capsaicina, se presenta en su gran mayoría en formulaciones de uso tópico como cremas, geles, ungüentos y parches transdérmicos, que van desde 0,025 a 0,075%, con la finalidad de ser utilizadas a corto plazo en diversos tipos de lumbalgias, torceduras, esguinces, contusiones, calambres, patologías como artritis entre otras. (Alcántara A & Sánchez, 2016).

Entre las variedades de especies de ajíes utilizadas, se encuentran el chile jalapeño (*Capsicum annuum*), chile panameño (*Capsicum chinense*), y chile fantasma (*Capsicum frutescens*), la razón por la que se seleccionó específicamente el chile fantasma, conocido también como Naga Jolokia o Ghost Pepper, fue debido a que durante varios años hasta el 2011 tuvo el honor de posicionarse entre los chiles más picantes del mundo, siendo el primero en superar el millón de unidades SHU de la escala Scoville. (Arens, Hayashi , Smollin, & Youssef , 2016).

Obtención de las oleorresinas de las especies botánicas de ajíes seleccionadas

En primera instancia, se procedió a preparar cada una de las muestras por analizar, de modo que se realizaron cortes en trozos más finos de las especies de jalapeño, panameño y fantasma (*C. annuum*, *C. chinense*, *C. frutescens*), fue necesario primeramente el lavado de estos para evitar posibles factores contaminantes, posterior a ello, se cortaron y se separaron el material vegetal (fruto) por una parte y semillas por otra parte.

Figura 17 Separación de semillas y material vegetal de *C. annuum*, *C. chinense*, *C. frutescens*



(Elaboración propia, 2020)

Figura 18 Material vegetal *C. annuum*, *chinense*, *frutescens*



(Elaboración propia, 2020)

El dispositivo de desecación o cámara de secado (Figura 19), fue elaborado utilizando dos cajas de material plástico con tapa, en los cuatro lados de ambos recipientes plásticos, se colocaron pequeñas reglas de madera delgadas elaboradas manualmente según las medidas de cada lado, para luego ser adheridas con pegamento para que sirvieran como soporte y así colocar el cedazo metálico utilizado; en estas bandejas se colocó cloruro de calcio, de manera que se mantuviera aparte de las muestras vegetales que fueron colocadas sobre el cedazo con papel aluminio por separado para evitar el contacto entre ellas mismas y el cloruro de calcio, por último se cerraron las tapas para evitar entrada de contaminantes y humedad.

Figura 19 Dispositivo desecador con cloruro de calcio como desecante



(Elaboración propia,2020)

La realización de procedimientos de extracción con extractos vegetales seco o húmedos, demuestran grandes y diferentes panoramas a la hora de la obtención las muestras deseadas. El secado artificial bajo utilización de secadores de conducción de aire caliente forzado a baja humedad relativa, tiene como objetivo específico satisfacer las necesidades de la industria farmacéutica, debido a que la reducción del contenido de agua en las muestras por extraer, permite aumentar la vida útil de los productos, facilitando su transporte, manejo y almacenamiento. (Otazu Larrasoña, 2010).

Por el contrario, el contar con una muestra húmeda para extraer, la caducidad del producto puede acelerarse por mayor absorción de humedad, así como un mayor contenido de humedad puede reducir la biodisponibilidad y efectos terapéuticos. Vale la pena recalcar, que el realizar el

secado de las muestras vegetales, son fundamentales para lograr un producto de buena calidad, y no comprometer el contenido de principios activos lo que podría influir en el color y olor en la calidad final del producto. (Hernández M. , 2013).

Una vez que se obtuvieron las muestras secas, se procedió a calcular la concentración teórica de los extractos, *Capsicum annuum*, *Capsicum chinense* y *Capsicum frutescens*, para este extracto se compró 1kg de cada una de las muestras, se obtuvo una gran pérdida de material en las 3 especies, ya que posterior al secado hubo pérdida de humedad.

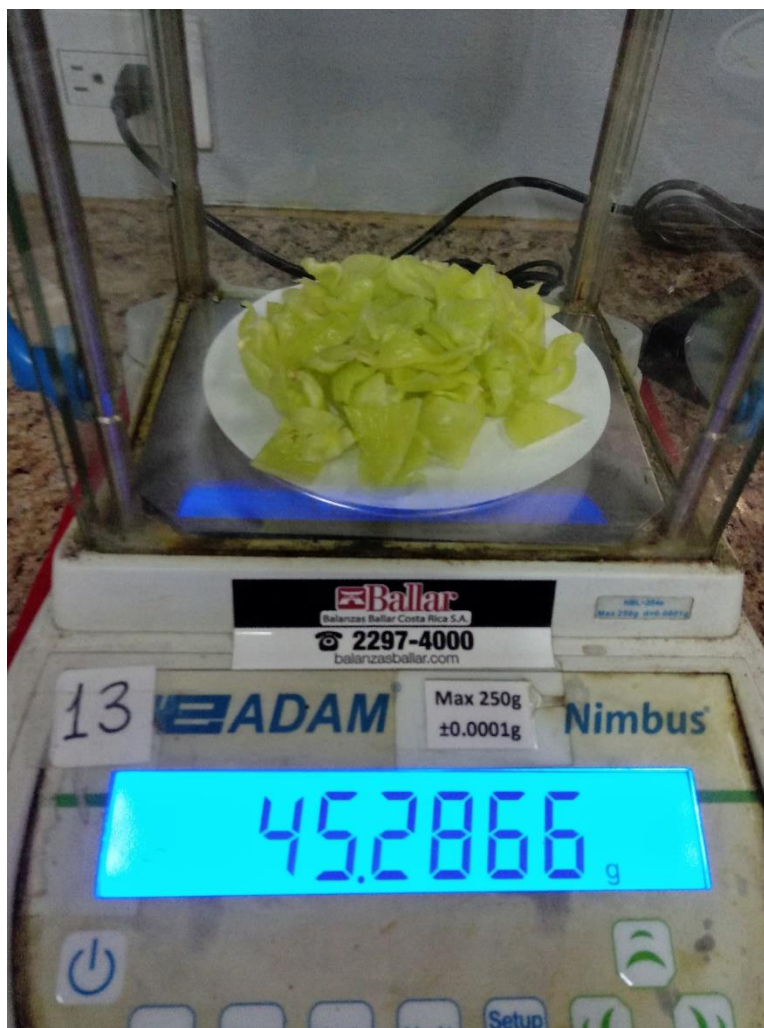
A pesar de que las muestras de material vegetal fueron sometidas a un proceso de desecado con Cloruro de calcio. Para la extracción del principio activo, se pensó en balanzas analíticas de la marca Adam Nimbus® NBL 254e con una incertidumbre de $\pm 0,0001$ g como se muestra en las (figuras de la 21 a la 24).

Figura 20 Semillas secas de jalapeño, panameño y fantasma para extracción



(Elaboración propia, 2020)

Figura 21 Pesado de material vegetal de *Capsicum chinense* para la extracción



(Elaboración propia, 2020)

**Figura 22 Pesado de material vegetal de *Capsicum annuum*
para la extracción**



(Elaboración propia, 2020)

Figura 23 Pesado de material vegetal de *Capsicum frutescens*
para la extracción



(Elaboración propia, 2020)

Figura 24 Pesado de las semillas para la extracción con Acetona



(Elaboración propia, 2020)

Una vez que las muestras de material vegetal y semillas fueron pesadas, se determinó una totalidad de 52,80g de material vegetal de *Capsicum annuum* y 5,89g de semillas del mismo, del *Capsicum chinense* un total de 45,28g de material vegetal y 10,59g de semilla y del *Capsicum frutescens* 62,22g de material vegetal y 14,45g de semillas. Luego de ser pesadas, se confeccionaron sacos con papel filtro de café, para evitar que las muestras contenidas en cada uno de ellos bloquearan el equipo de extracción.

Figura 25 Equipo Soxhlet - Extracción con Acetona



(Elaboración propia, 2020)

Se utilizaron tres equipos Soxhlet (Figuras 10 y 25) para obtener cada uno de los extractos de principio activo, utilizando acetona como disolvente orgánico y cubriendo cada uno de los balones con papel aluminio para asegurarse de una mayor distribución de manera uniforme del calor. Para este proceso se utilizaron 250 mL de acetona contenido en balones de 500mL.

Se pudieron haber utilizado muchos disolventes orgánicos, pero se eligió la acetona, ya que según la literatura del manual de excipientes farmacéuticos (Handbook of Pharmaceutical Excipients), es incluido en la base de datos de ingredientes inactivos de la FDA, además de ser aplicado como disolvente o codisolvente en formulaciones para preparaciones de uso tópico, así como el bajo punto de ebullición de la acetona que facilitaría a un proceso de secado más rápido del disolvente, y la califica para extraer sustancias termolábiles de medicamentos crudos. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 7).

La extracción por Soxhlet, se realizó a temperatura constante (285°C) y agitación constante (200rpm) durante al menos 5 ciclos con un aproximado de 2 a 3 horas y media. A pesar de que el punto de ebullición de la acetona es relativamente bajo 56°C, el equipo de Soxhlet al evaporar el solvente, mediante la extracción continua sobre el material vegetal, permite enriquecer el resto de la solución contenida en el balón y obtener una extracción más eficiente, caso contrario si esta fuese realizada sin un equipo de Soxhlet, requeriría mayor tiempo para extraer la misma cantidad de sustancia.

Por otra parte, se determinó bajo evidencia científica que la extracción con acetona, cuenta con buen porcentaje de rendimiento en extracción de capsaicina, lo cual se determinó por cuantificación de distintos métodos en un estudio realizado en el que se utilizaron distintos disolventes para extracción de oleorresinas dando altos porcentajes en la medición de capsaicina por medio de la Unidades Scoville o SHU. (Amrythraj, Lebel , & Preetam , 2014).

Figura 26 Estimación fitoquímica de capsaicinoides extraídos en acetona y acetonitrilo

Analysis	Solvents	Amount of capsaicin in $\mu\text{g/ml}$				SHU
		1	2	3	Mean \pm SE	
UV	Acetonitrile	79.1406	79.24939	79.03181	79.14 \pm 0.06	1,266,250
	Acetone	84.2416	84.1812	84.2221	84.22 \pm 0.017	1,347,439
Total Capsaicin	Acetonitrile	298.4721	288.8813	292.7854	293.37 \pm 2.78	4,694,074
	Acetone	236.3825	236.5418	236.2231	236.38 \pm 0.09	3,782,120

(Amrythraj, Lebel , & Preetam , 2014)

Figura 27 Extractos obtenidos de *C. annuum*, *C. chinense* y *C. frutescens*



(Elaboración propia, 2020)

Figura 28 Sistema de destilación al vacío con Rotavapor para concentrar los extractos



(Elaboración propia, 2020)

Una vez obtenidos los extractos, (Figura 27), se dejaron reposar a temperatura ambiente, posteriormente, con la finalidad de acelerar la concentración de cada uno de los extractos, se utilizó el equipo rotavapor (Figura 28), el cual permitió eliminar la cantidad de solvente presente en los tres extractos, se utilizó un rango de 45°C a 56°C basándose en el punto de ebullición de la acetona, y un aproximado de 60rpm, se deben utilizar rpm a revoluciones altas para que el extracto no ebulle de manera violenta, debido a que si produce mucho burbujeo este puede perder su eficacia. (Chávez, Coronado, & Espinoza , 2014).

La destilación al vacío mediante uso de rotavapor, se realizó debido a que permite una evaporación más rápida del disolvente de una disolución, recuperando el soluto (líquido o sólido), el cual se calentó en un baño caliente y un condensador con un recipiente colector, de forma que el líquido refrigerante, lograra producir la condensación del disolvente que se recoge en el colector, la finalidad de tratar la muestra al vacío es para obtener un mejor grado de pureza como ya se mencionó con anterioridad, no obstante se debe tener cierta precaución en no llenar de manera excesiva el matraz y evitar un sobrecalentamiento en la muestra tratada ya que puede dar lugar a un arrastre de parte de la sustancia a evaporar, razón por la cual es necesario colocar la trampa de refrigeración para lograr reducir la temperatura manteniéndola constante. (Chávez, Coronado, & Espinoza , 2014).

Por último, al obtener el volumen deseado en cada uno de los extractos, se trasvasaron a probetas de 25 mL, para la medición de los volúmenes obtenidos, por inspección visual, se logró apreciar que no se obtuvieron las mismas cantidades en todas las muestras siendo el caso de chile jalapeño de 35mL, chile panameño 15mL y chile fantasma 10mL, seguido de ello, se procedió a envasar cada una y etiquetar en frascos de color ámbar para evitar alteraciones de descomposiciones por ser sustancias fotosensibles. Los extractos fueron colocados en refrigeración hasta el momento de su uso.

Tabla 14 Cálculo de concentración del material vegetal (g/ml)

	Frutos (g)	Semillas (g)	(Frutos + Semillas) Total (g)*	Volumen (ml)	Concentración de material vegetal (g/ml)
Jalapeño	52,80	5,89	58,69	35	1
Panameño	45,28	10,59	55,87	15	3
Fantasma	62,22	14,45	76,67	10	7

(Elaboración propia, 2020)

La columna representada con un asterisco (*), indica que ambos materiales es decir los frutos y semillas, fueron utilizados de manera conjunta para realizar el proceso de la extracción de las oleorresinas por Soxhlet.

Fórmula utilizada para calcular la concentración:

$$\text{Concentración} = \frac{m}{v}$$

Por lo tanto:

m= Peso de la muestra en gramos

v= Volumen final en mL

Se realizó el cálculo de la concentración teórica de los extractos obtenidos para tener un cálculo aproximado de la cantidad de extracto que se debió agregar a cada pre formulación, tomando como referencia las formulaciones existentes en el mercado.

Identificación de Capsaicina por TLC

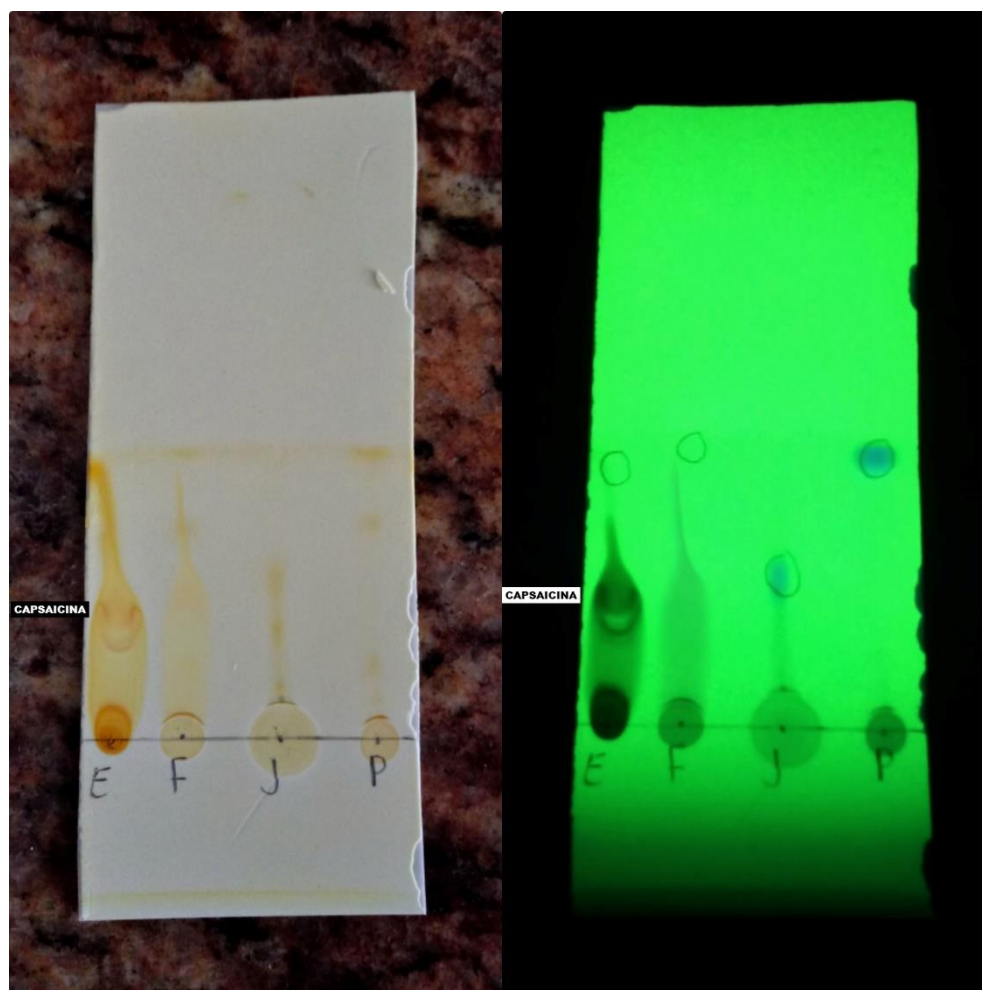
Para la identificación de capsaicina en cada una de las muestras, se realizó la prueba de cromatografía en capa fina (TLC) para aislar las sustancias presentes en ella, comparándolo con un extracto estandarizado de oleorresina de *Capsicum* concentración 1MM (Figura 29), es decir 1 millón de unidades en la escala de Scoville o SHU, donado por la empresa de Asesoría en Alimentos (ASEAL), colaboración de la ingeniera en alimentos Gabriela Solís.

**Figura 29 Extracto estandarizado de
Capsicum 1MM**



(Elaboración propia, 2020)

La prueba cromatográfica, se realizó con la utilización de placas de gel sílice, para la elección de la fase móvil, se consultaron diversas fuentes bibliográficas, de las cuales se seleccionó la que presento mejor barrido en la placa cromatográfica por lo que la fase móvil seleccionada fue éter etílico: hexano en una relación (3:1), luego se tomaron de las muestras de los extractos por capilaridad en el orden según la (Figura 30), estándar de *Capsicum*, fantasma, jalapeño y panameño. (Balseca, Larenas, Rivadeneira, & Yáñez, 2015).

Figura 30 Cromatografía en capa fina (TLC)

(Elaboración propia, 2020)

Una vez aplicada las muestras sobre la placa de gel sílice, se llevó a un frasco grande de boca ancha conteniendo la fase móvil ya mencionada, al ser un sistema cerrado, se impregnaron dos papeles filtro con la fase móvil y se colocó alrededor de las paredes del frasco, esto para permitir una presión de vapor uniforme y aumentar la capilaridad de las muestras, de esta manera, a medida que se produjo la elución, las muestras fueron desplazadas por el disolvente presente en la fase móvil por lo que la retención del analito fue producto de la competencia generada entre la fase móvil y la fase estacionaria, donde la retención causada, surge debido a que los componentes del soluto más polares se retienen más rápido que aquellos con una menor capacidad de polaridad. (Balseca, Larenas, Rivadeneira, & Yáñez, 2015).

En el estudio realizado por (Balseca, Larenas, Rivadeneira, & Yáñez, 2015), con la fase móvil de éter etílico y hexano en una relación proporcional de 3:1, se demuestra una muy buena separación de las sustancias el cual evidencia un dato reportado con un Rf de 0,18 por esta razón en la siguiente tabla se reportan cada uno de los Rf obtenidos de los diferentes extractos de ajíes utilizados.

Tabla 15 Valores de Rf obtenidos por cromatografía de capa fina (TLC)

Extracto de <i>Capsicum</i> con acetona	Rf
<i>Capsicum annuum</i> (jalapeño)	0,39
<i>Capsicum chinense</i> (panameño)	0,09
<i>Capsicum frutescens</i> (fantasma)	0,22
Estándar Capsicum	0,20

(Elaboración propia, 2020)

El revelado por medio de gas yodo en las placas cromatográficas, corresponde a uno de los métodos de mayor antigüedad, el cual se realizó introduciendo la placa en un frasco de boca ancha conformado con cristales de yodo, este revelado permitió visualizar manchas de colores pardos que desaparecieron al sacarlas del frasco, por lo que fue necesario realizar cierta marca a las manchas con un lápiz para poder optar de una referencia para obtener los Rf de las muestras.

La capsaicina por ser una amida reacciona de manera con el yodo, en el estudio realizado por Balseca y colaboradores la identificación de capsaicina como la mancha más pronunciada indicativa con la presencia de capsaicina frente a otras muestras, en este caso se reportó un valor de Rf de 0,182 (1,52 / 8,28), tanto para el estándar como los analitos, para efectos de este proyecto de investigación, se interpretan en la siguiente tabla 16.

Tabla 16 Interpretación de los Rf obtenidos

Extracto de <i>Capsicum</i> con acetona	Interpretación
<i>Capsicum annuum</i> (jalapeño)	Se observa una leve mancha, no tan pronunciada como las del extracto estandarizado, por lo tanto, el obtener un Rf= 0,39 indica que no se extrajo de manera adecuada el analito objetivo.
<i>Capsicum chinense</i> (panameño)	No se observan manchas pronunciadas, lo cual indica que la especie del género <i>chinense</i> carece de capsaicina debido al Rf= 0,09. Indica que no se extrajo de manera adecuada el analito objetivo.
<i>Capsicum frutescens</i> (fantasma)	Al igual que el extracto estandarizado y el Rf utilizado de la literatura de referencia, en este género se evidencia una mancha con lo que se obtuvo un Rf= 0,22, lo cual indica que quizás existe una leve concentración de capsaicina porque la mancha no está bien definida.
Extracto estandarizado de <i>Capsicum</i>	Se observa una mancha lo suficientemente pronunciada con un valor de Rf= 0,20 , lo cual evidencia contenido de capsaicina basado acorde a lo reportado en la literatura de referencia.

(Elaboración propia, 2020)

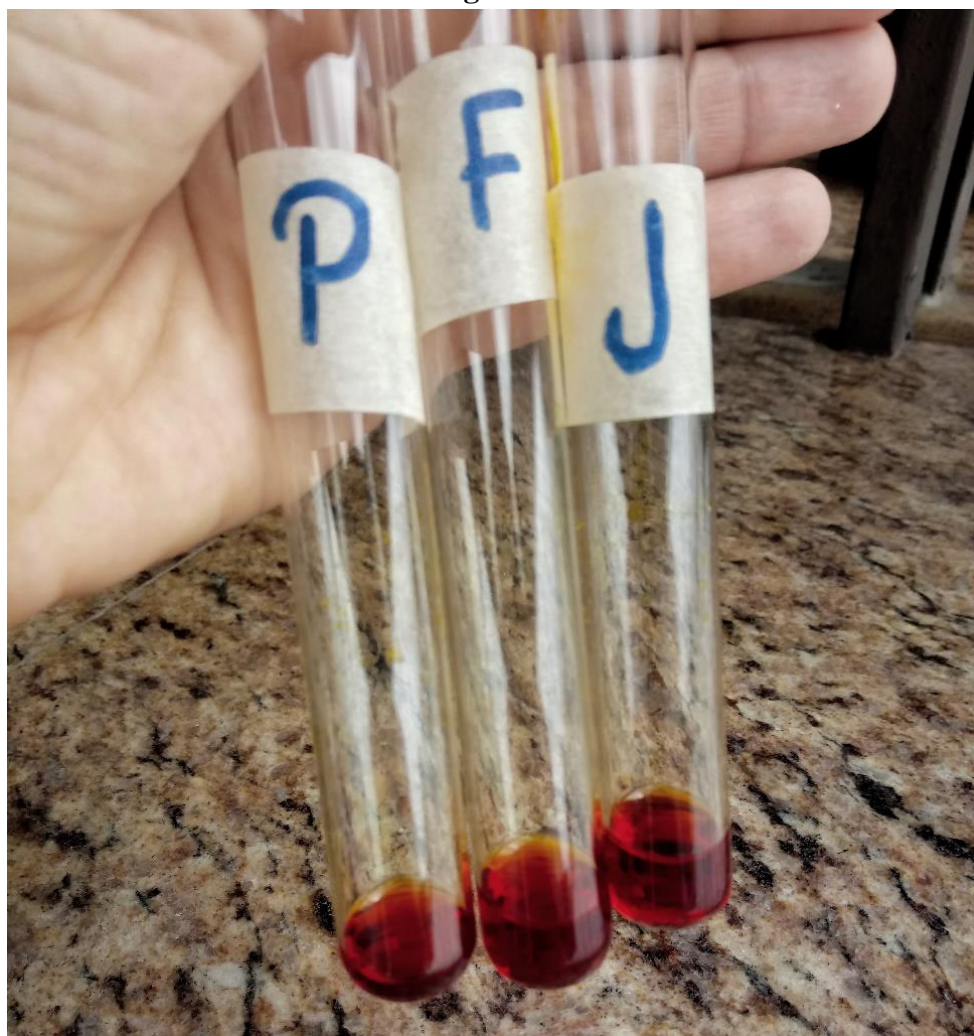
Identificación de metabolitos secundarios por colorimetría

El procedimiento para la identificación de los metabolitos secundarios de las muestras *C. annuum*, *C. chinense*, *C. frutescens* y el estándar de *Capsicum* se realizó de la siguiente manera:

- Prueba con el reactivo de Dragendorff (identificación de alcaloides):
 1. Se tomaron 2 ml de cada extracto y se colocó en tubos de ensayos limpios y secos.

2. Se agregaron 5 gotas del reactivo de Dragendorff y se agitó para observar la reacción.
3. Los resultados fueron visualizados por coloración obtenida.

Figura 31 Identificación de alcaloides con reactivo de Dragendorff



(Elaboración propia, 2020)

Figura 32 Identificación de alcaloides con reactivo de Dragendorff, estándar
Capsicum



(Elaboración propia, 2020)

Tabla 17 Resultado identificación de alcaloides con Dragendorff

Prueba con reactivo de Dragendorff para los extractos	Resultado
Extracto estandarizado de <i>Capsicum</i>	Positivo
Jalapeño	Positivo
Panameño	Positivo
Frutescens	Positivo

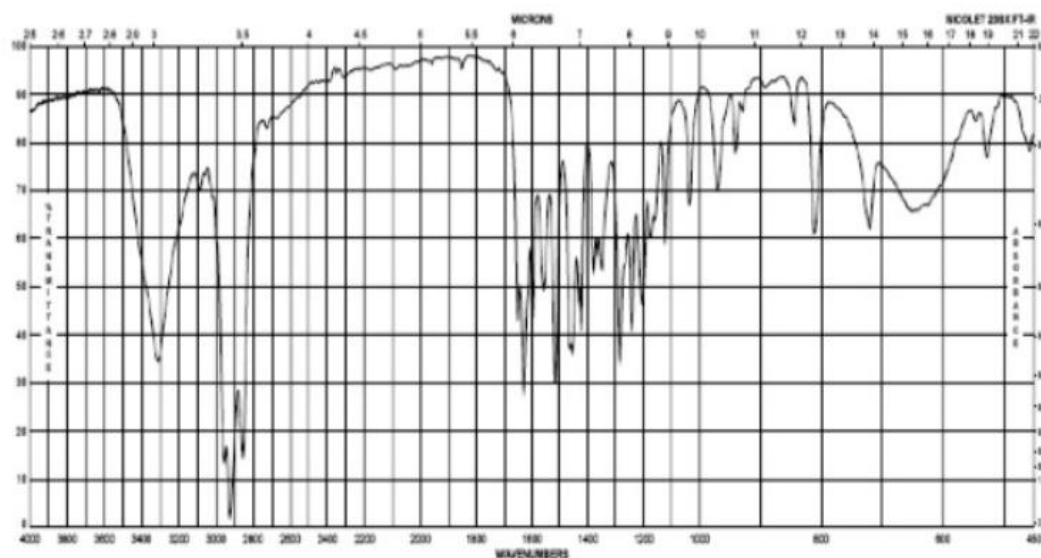
(Elaboración propia, 2020)

En la tabla 17, se muestran los resultados obtenidos de la prueba fitoquímica de identificación de alcaloides por colorimetría. Se consideraron positivos para prueba de alcaloides debido a que se produjo una coloración de tonalidad rojiza o café oscuro para el reactivo de Dragendorff con las muestras de panameño, jalapeño, fantasma y el extracto estandarizado de *Capsicum* lo cual indica la presencia de alcaloides en la muestra.

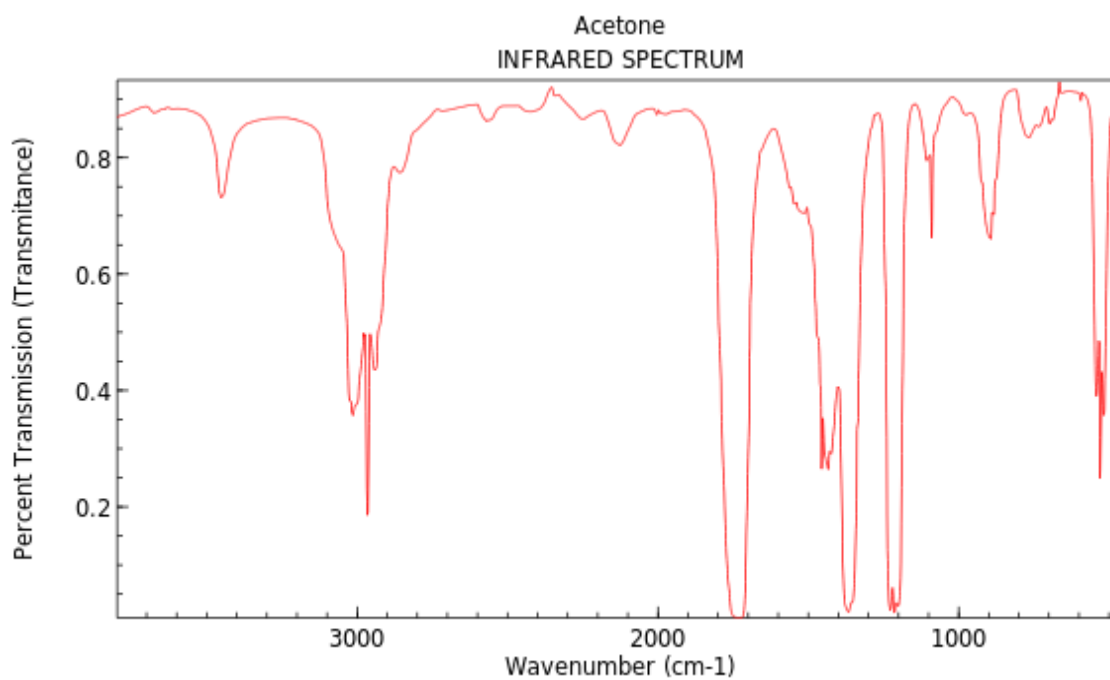
Análisis Espectroscópico

El análisis por espectroscopía infrarroja de las muestras de *Capsicum annum*, *Capsicum chinense*, *Capsicum frutescens* y el extracto estandarizado de *Capsicum*, fueron realizados a intervalos de 4000 a 650 cm^{-1} utilizando un espectrómetro de la marca Agilent Technologies. El instrumento cuenta con una resolución fija de 8 cm^{-1} , la radiación infrarroja se propagó a través del cristal del equipo y de la muestra en análisis hasta obtener el espectro correspondiente a la absorción infrarroja de la composición estructural y bioquímica de cada una, este análisis se realizó basado en el espectro IR de la literatura consultada, Figura (33) así como también con el IR de la Acetona de la literatura Figura (34).

Figura 33 Espectro Infrarrojo estándar de Capsaicina

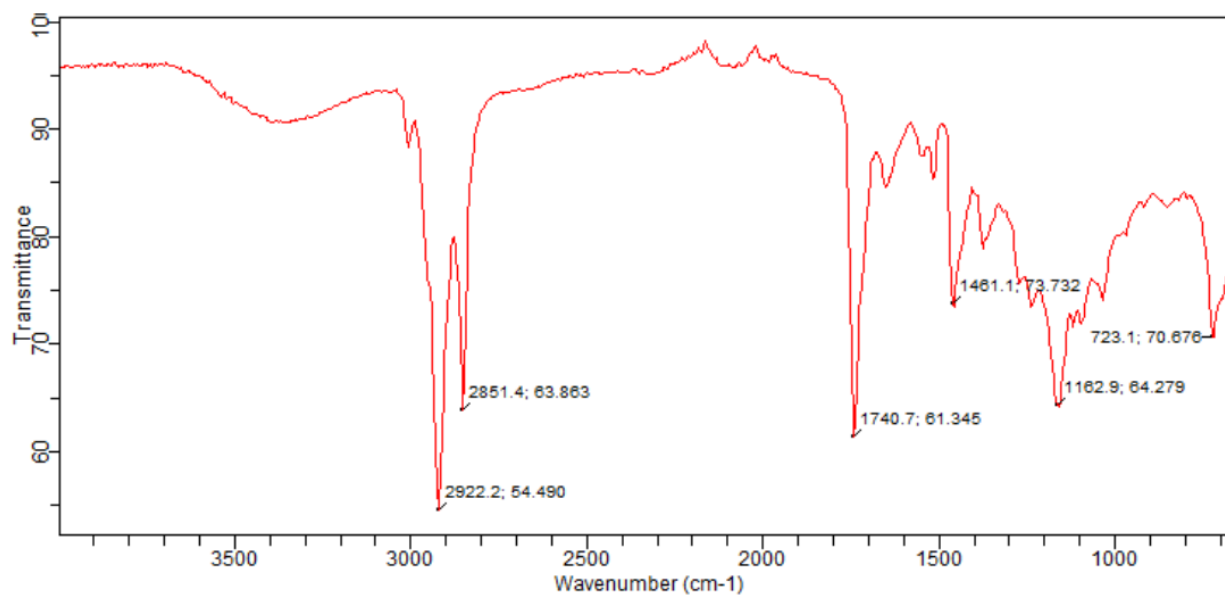


(Pozo & Mejía, 2014)

Figura 34 IR Acetona

NIST Chemistry WebBook (<https://webbook.nist.gov/chemistry>)

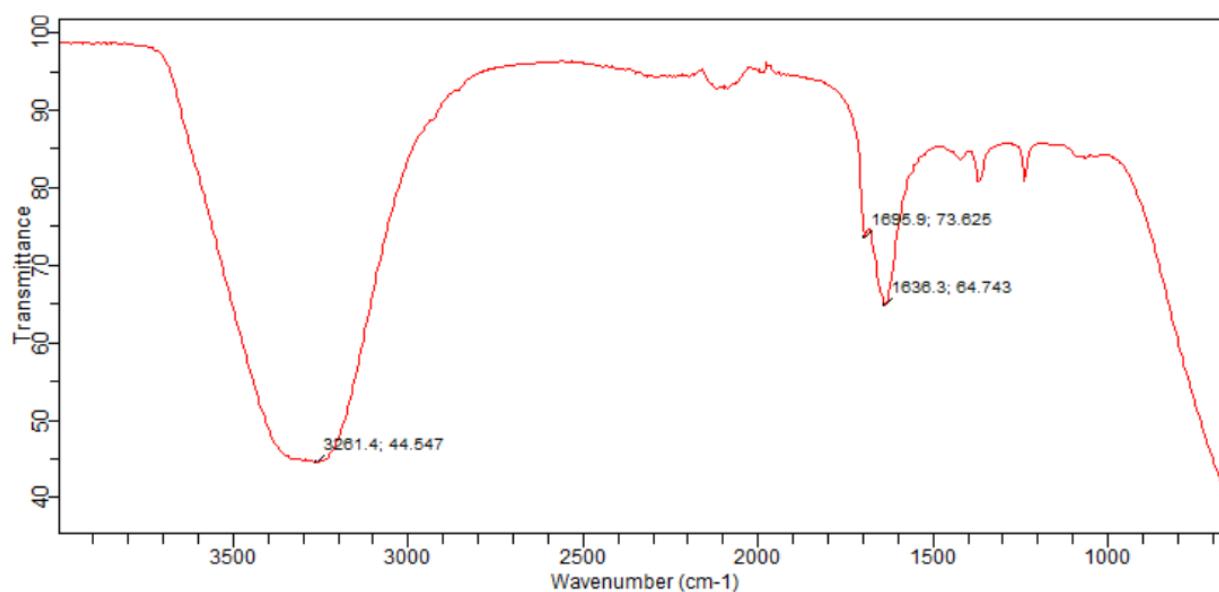
(National Institute of Standards and Technology, 2018)

Figura 35 IR Extracto estandarizado de *Capsicum*

(Elaboración propia, 2020)

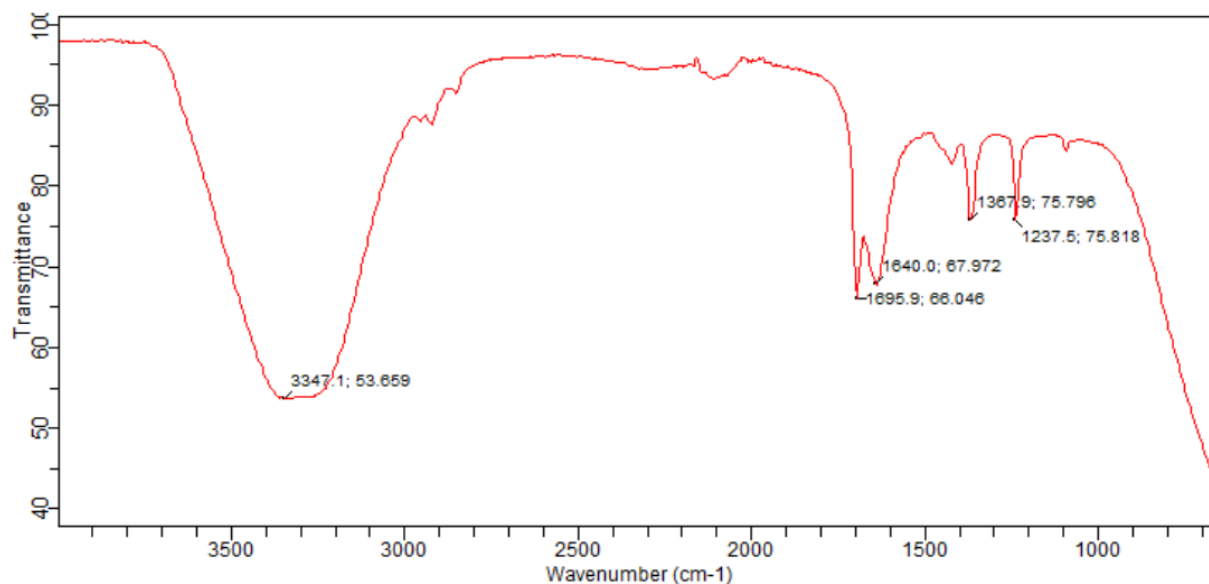
La figura 35, presenta el espectro infrarrojo del extracto estandarizado de *Capsicum*, obtenido de la empresa ASEAL, el cual se comparó con los espectros infrarrojos obtenidos en esta investigación, en el cual se distinguen picos representativos. El pico ubicado en 2851.4 cm^{-1} corresponde a vibraciones de tensión de grupos alqueno C-H, el pico ubicado en 1740.7 cm^{-1} , luego se evidencia el pico de 1461.1 cm^{-1} que representa presencia de grupo alcano CH_2 , en el pico de 1162.9 se observa vibraciones de tensión de grupo éster C-C (O)- C y por último en el pico de 723.1 cm^{-1} las vibraciones de tensión originadas por grupos aromáticos CH.

Figura 36 IR *Capsicum annuum*



(Elaboración propia, 2020)

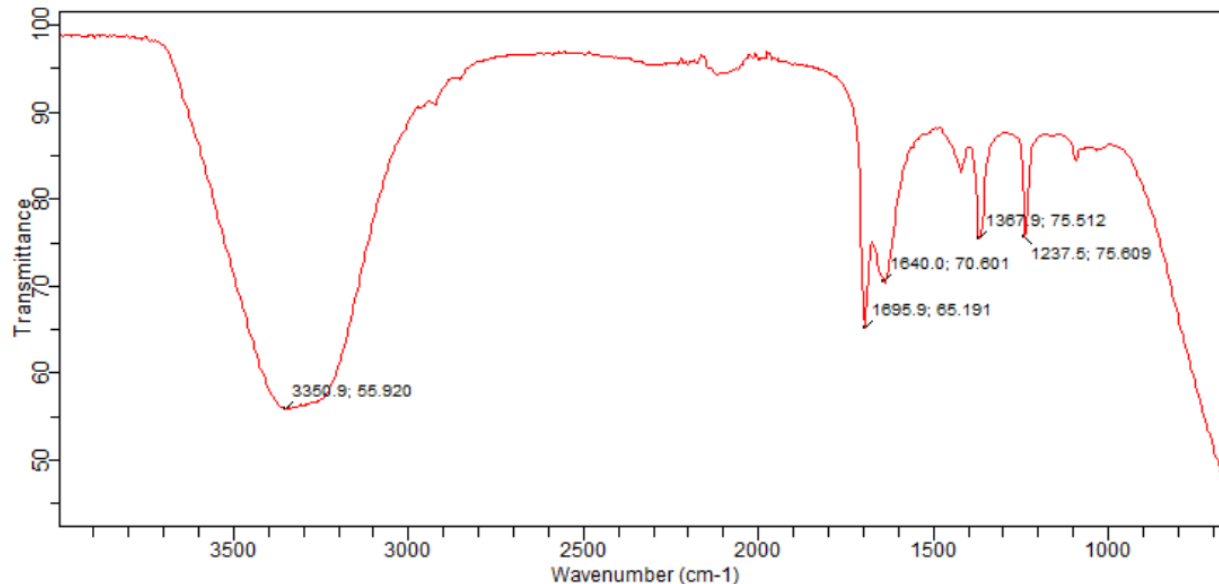
Se da lugar a la vibración de tensión N-H en 3261 cm^{-1} a dicha señal se le denomina amida II. En el pico de 1695.9 cm^{-1} se produce la vibración por tensión de C=C en compuestos aromáticos. Finalmente, se puede distinguir en el espectro bandas de 1636.3 cm^{-1} que corresponden a amidas secundarias C=O.

Figura 37 IR *Capsicum chinense*

(Elaboración propia,2020)

En el espectro infrarrojo del género *chinense*, (Figura 37), de igual manera se da lugar a una amina N-H por vibración tensional en el pico de 3347.19 cm⁻¹, el mismo caso en el pico de 1640.09 cm⁻¹ y 1387.9 cm⁻¹. En el pico de 1695.99 cm⁻¹ se distingue la presencia de grupo alqueno C=C y por último en el pico de 1237.5 cm⁻¹ se evidencia la presencia de una amina terciaria C-N (alquil).

Figura 38 IR *Capsicum frutescens*

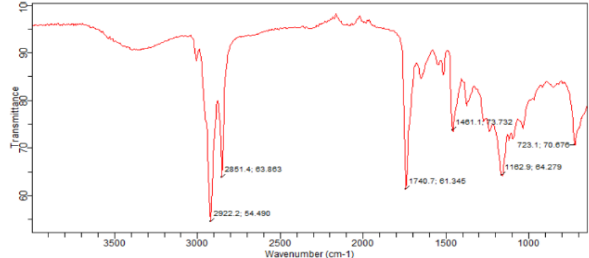
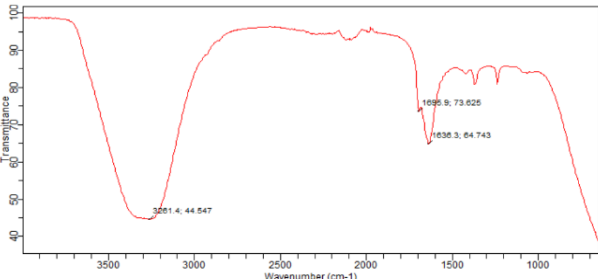
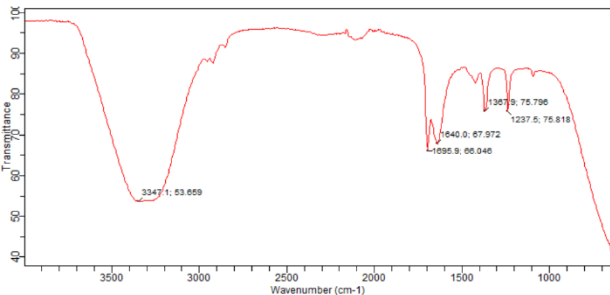
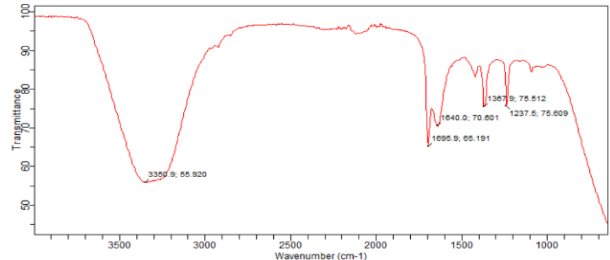


(Elaboración propia, 2020)

Para el análisis de espectroscopía infrarroja, se observa una mayor fuerza en las vibraciones tensionales en la muestra de *frutescens* (Figura 38), debido a que según la escala Scoville se caracteriza como uno chiles más picantes presentes en el mercado, por medio del análisis se observa un pico por vibración tensional en 3350.9 cm^{-1} la cual es una señal característica de un OH correspondiente al agua ya que las señales correspondientes a alcoholes son más angostas, en el pico de 1695 cm^{-1} se observa la presencia de grupo alqueno C=C.

Por otra parte, en el pico de 1640.0 cm^{-1} , se logra observar la presencia del grupo de aminas N-H, luego en el punto de 1387.9 cm^{-1} se observa por vibración tensional el grupo éter C-O-C y por último en el pico representativo por 1237.5 cm^{-1} se aprecia la presencia de grupo éster C-C(O)-C.

Tabla 18 Interpretación de Infrarrojos obtenidos

Infrarrojos obtenidos	
Extracto estandarizado de <i>Capsicum</i>	 <p>IR spectrum of standardized <i>Capsicum</i> extract. The plot shows Transmittance (%) on the y-axis (ranging from 60 to 100) and Wavenumber (cm⁻¹) on the x-axis (ranging from 3500 to 500). Key absorption bands are labeled with their wavenumbers: 2922.2, 2851.4, 1740.7, 1481.1, 1373.332, 1162.9, and 723.1 cm⁻¹.</p>
<i>C. annuum</i>	 <p>IR spectrum of <i>C. annuum</i>. The plot shows Transmittance (%) on the y-axis (ranging from 40 to 100) and Wavenumber (cm⁻¹) on the x-axis (ranging from 3500 to 500). Key absorption bands are labeled with their wavenumbers: 3281.4, 1636.3, and 1095.9 cm⁻¹.</p>
<i>C. chinense</i>	 <p>IR spectrum of <i>C. chinense</i>. The plot shows Transmittance (%) on the y-axis (ranging from 40 to 100) and Wavenumber (cm⁻¹) on the x-axis (ranging from 3500 to 500). Key absorption bands are labeled with their wavenumbers: 3347.1, 1640.0, 1367.9, 1237.5, and 1095.9 cm⁻¹.</p>
<i>C. frutescens</i>	 <p>IR spectrum of <i>C. frutescens</i>. The plot shows Transmittance (%) on the y-axis (ranging from 60 to 100) and Wavenumber (cm⁻¹) on the x-axis (ranging from 3500 to 500). Key absorption bands are labeled with their wavenumbers: 3355.9, 1640.0, 1367.9, 1237.5, and 1095.9 cm⁻¹.</p>

(Elaboración propia, 2020)

En la tabla 18 se muestran los infrarrojos obtenidos por vibraciones tensionales de distintos grupos funcionales, por otra parte, se logró evidenciar que no existe correspondencia ni similitud en los picos de ninguna de las muestras analizadas en el IR si se comparan con el IR del estándar de la literatura (Figura 33), lo que indica que la prueba de identificación por IR no es concluyente y no permite asegurar que se extrajo el analito que se pretendía obtener.

Diseño de formulaciones para uso tópico

La elección de un diseño de formulaciones para aplicación por vía tópica, conlleva diversos análisis de artículos que acreditan su uso como tratamiento en la analgesia de pacientes diagnosticados con artritis reumatoide a base de extractos de capsaicina, donde por medio de metaanálisis de estudios randomizados controlados de uso de la sustancia activa al 0,025% y 0,075%, representan altos niveles de eficacia ya que se ha observado que penetra fácilmente la piel y llega a las vías antinociceptivas locales, propiciando así la analgesia en el paciente. (Flores, Castro, & Nascimento, 2012).

Por limitaciones de acceso al equipo de análisis de HPLC, se decide utilizar para la realización de las formulaciones, los extractos de los géneros de *Capsicum*, a la misma concentración mencionada anteriormente con un 0,025%, sin embargo, al no existir presencia de capsaicina en los cromatogramas ya analizados de la tabla 17, aun así, se formulan los fito medicamentos, no obstante el producto podría no tener efectividad terapéutica por lo que se recomienda desde un principio llevar las muestras a sequedad y cuantificar el contenido de manera más precisa con un análisis en HPLC.

El seleccionar un fármaco de uso tópico, se basa también en el uso extenso que tienen este tipo de pacientes con AINES, de los cuales se asocia en ocasiones en altos riesgos de efectos gastrolesivos a largo plazo, por eso, se intenta buscar la reducción de la ingesta de este tipo de medicamentos ya que por vía tópica se reduciría de manera notable el riesgo de complicaciones gastrointestinales, teniendo en cuenta como ventaja farmacocinética la seguridad en los pacientes, consiguiendo concentraciones altas en el sitio específico, en dosis sistémicas bajas. (Flores, Castro, & Nascimento, 2012).

Diseño para el desarrollo de las formulaciones

Para el desarrollo de las formulaciones se indagó, primeramente, el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.56:09, para productos farmacéuticos, productos naturales medicinales para uso humano y verificación de la calidad, el cual tiene como objetivo el establecimiento de las pruebas analíticas que deben ser realizadas para verificar la calidad de los productos naturales medicinales de uso humano por parte de la autoridad reguladora. (Reglamento Técnico Centroamericano , 2016).

Las disposiciones de este reglamento, son de aplicación para todos los productos naturales medicinales de uso humano importados y fabricados en los países de la región Centroamericana, donde las directrices establecidas, deben ser aplicadas a todo producto de origen natural cuya forma farmacéutica se administre por cualquier vía excepto la oftálmica y parenteral.

Para la realización de pruebas físicas, químicas y microbiológicas, el RTCA 11.04.41:06 establece que deben cumplirse para formas farmacéuticas de uso tópico como cremas, ungüentos o geles con las siguientes pruebas. (Reglamento Técnico Centroamericano, 2013).

Figura 39 Pruebas para cremas, ungüentos y geles según RTCA

Cremas, Ungüentos y Geles	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Características organolépticas ✓ Llenado mínimo* ✓ pH ✓ Identificación general o específica ✓ Recuento microbiano
---------------------------	---

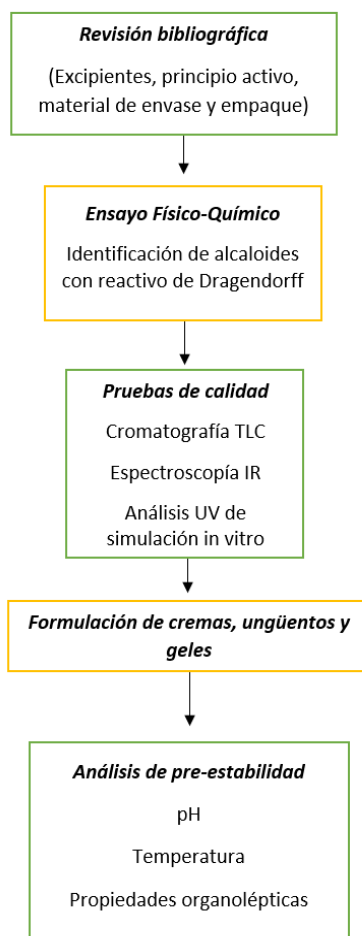
(Reglamento Técnico Centroamericano, 2013)

El RTCA 11.04.41:06, establece lo siguiente:

1. Estas pruebas se ejecutan cuando apliquen de acuerdo a las monografías oficiales, o en su defecto a las aportadas por el fabricante.
2. Las especificaciones de las pruebas físicas y químicas mencionadas en la tabla, serán tomadas de los libros oficiales o de la literatura técnica reconocida, o en su defecto las que establezca el fabricante.

3. Las pruebas identificadas con asterisco (*), serán realizadas a los productos naturales por vigilancia sanitaria o denuncia recibida.

Figura 40 Diagrama de flujo para el diseño de las formulaciones



(Elaboración propia, 2020)

Formulación de geles: Análisis de excipientes según el Handbook

Los geles corresponden a sustancias semisólidas, que se forman al tratar líquidos con gelificantes, aplicados y comparados con la temperatura de la dermis, disminuyen su viscosidad (útil en zonas pilosas) y pierden rápido el agua o se desvanece, es decir lo que comúnmente se

conoce como “efecto evanescente”, se debe considerar que la formulación de geles no contiene lípidos, por lo que están recomendados en pieles grasas. (García, López , & Ortonobes, 2015).

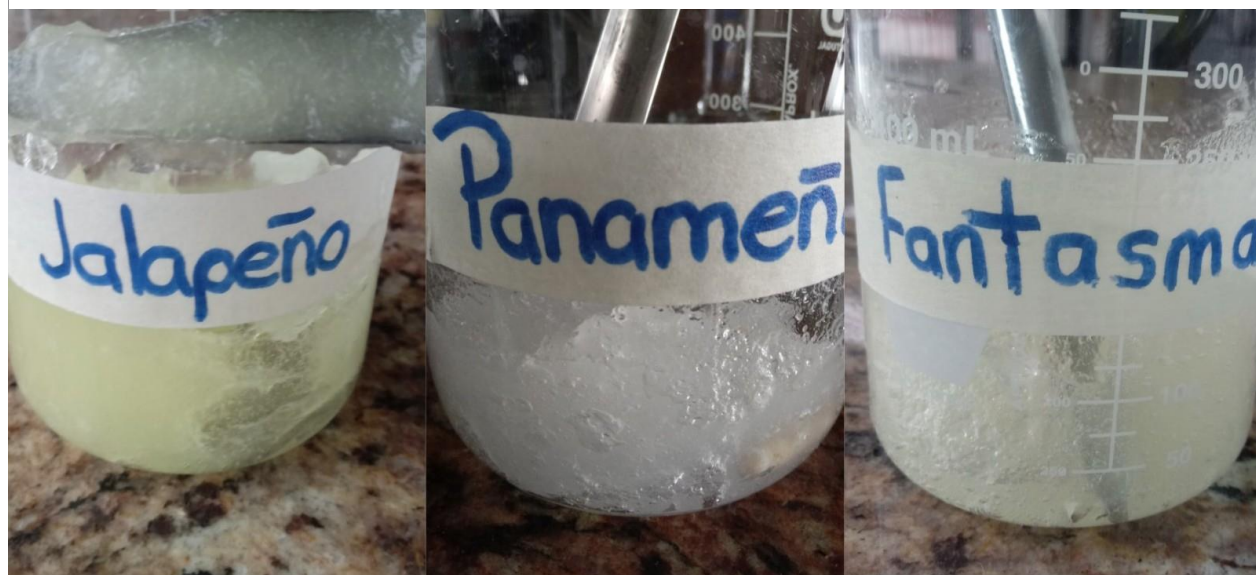
La formulación de los geles, se basó en las fuentes consultadas el capítulo general de formas farmacéuticas (1151) de la USP según las consideraciones generales, además de la consulta de los excipientes en el “Manual de Excipientes Farmacéuticos o Handbook of Pharmaceutical Excipients” de la sexta edición. Para la formulación del gel se utilizaron excipientes como:

Tabla 19 Excipientes para formulación de geles

Excipientes	Función
Carbopol	Agente gelificante: Utilizado también para formulaciones de cremas, se reporta bajo concentración de 0.5-2.0%. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 110).
Alcohol etílico	Disolvente o como conservante antimicrobiano. Su utilización en el desarrollo de la administración transdérmica de fármacos por su alta potencia en la penetración, entre los rangos de utilización como preservante antimicrobiano, es utilizado en concentración $\geq 10\%$ v/v y como solvente en productos tópicos en un rango de 60-90% v/v. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 17).
Propilenglicol	Disolvente o conservante. Su uso como humectante en forma de dosificación tópica se establece en una concentración $\approx 15\%$ y como cosolvente en dosificación tópica en concentración 5-80%. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 592).
Glicerina	Propiedades humectantes y emolientes de la glicerina, clasificando su uso en preparados de geles acuosos y no acuosos como vehículo en una proporción de concentración de 5.0-15.0% (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 283).
Metilparabeno	Agentes antimicrobianos en formulaciones farmacéuticas debido a su eficacia en un amplio rango de pH el uso de parabenos, representa eficacia contra levaduras y mohos en preparaciones tópicas a concentraciones de 0.02-0.3%, en el caso también del propilparabeno, se establece su uso a
Propilparabeno	

	nivel tópico en concentración 0.0-0.6%, para el metilparabeno, en preparaciones tópicas a concentraciones de 0.02-0.3%, (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 442 & 596).
Trietanolamina	Agente emulsificante, generalmente es considerado como un material no tóxico, puede causar hipersensibilidad o ser irritante para la piel cuando está presente en formulación de productos. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 755)
Agua	Diluyente

(Elaboración propia, 2020)

Figura 41 Geles de los diferentes géneros de *Capsicum*

(Elaboración propia, 2020)

En la (Figura 41), se observa que se obtuvieron formulaciones adecuadas, que cumplen con las características de un gel, con un sistema coloidal de fase continua sólida y una fase dispersa caracterizada por ser líquida, además de que las diferentes proporciones utilizadas en la formulación de los geles, cumplen con las concentraciones establecidas según el manual de excipientes farmacéuticos (Tabla 19).

También al tomar en cuenta las propiedades de los excipientes, se destaca que, al secarse en la dermis, dejan una película elástica no pegajosa que se adhiere a la piel, su propiedad de elasticidad se ve representada con la adición del propilenglicol, por lo que la liberación medicamentosa de estas bases, ocurre de una manera más fácil.

Formulación de cremas: Análisis de excipientes según el Handbook

El uso de cremas como formulación farmacéutica, se encuentra establecido como una mezcla de agua y sustancias grasas (no miscibles entre sí, las cuales se consiguen mezclar gracias a la acción de agentes emulgentes que ayudan a proporcionar una mezcla con mayor estabilidad, en función de su excipiente, pueden ser clasificadas en lipofílicas e hidrofílicas.

La obtención de las oleorresinas por extracción permite la obtención de un compuesto de carácter lipofílico por lo que el diseño (W/O) agua en aceites resulta ideal para cuando es aplicado en piel permitiendo una adsorción de la parte grasa y recomendada para liberar principios activos en la piel. (García, López , & Ortonobes, 2015).

Tabla 20 Excipientes para formulación de cremas

Excipientes	Función
Lanolina anhidra	La USP (32), describe la lanolina como una sustancia de consistencia cerosa con capacidad antioxidante, clasificada como un agente con propiedad emulsificante. El manual de excipientes farmacéuticos, representa su uso en formulaciones farmacéuticas tópicas y productos cosméticos, la cual puede ser utilizada como vehículo hidrófobo en el preparado de cremas y ungüentos de agua en aceite. Al mezclarse, facilita la absorción de drogas. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 379).
Alcohol cetílico	Capacidad emoliente, absorbente de agua y propiedades emulsionantes, las propiedades emolientes se deben a la absorción y retención de alcohol cetílico en la epidermis

	donde actúa lubricando y suavizando la piel, la descripción de su uso como emoliente se evidencia con concentraciones de 2-5% y como agente emulsificante en un rango igual al mencionado anteriormente. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 155).
Emulgade	Base auto emulsionante aniónica con propiedades de consistencia,
Petrolato líquido blanco (aceite mineral)	Excipiente emoliente, lubricante, vehículo oleaginoso para formular emulsiones tópicas como cremas se representa en una proporción de 1.0 – 32.0%. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 445).
Vaselina Blanca	Base auto emulsionante aniónica.
Borato de Sodio (Bórax)	Agente alcalinizante, conservante antimicrobiano, así como agente emulsionante y estabilizador. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 663).
Agua	Diluyente

(Elaboración propia, 2020)

En el proceso de elaboración fue necesario tomar en cuenta los puntos de fusión de cada uno de los componentes grasos para poder ser adicionados y homogenizados con la cera, razón por la que fueron adicionados en orden descendiente del punto de fusión uno a uno hasta presentar homogeneidad para evitar alteración en la fórmula.

Figura 42 Cremas de los diferentes géneros de *Capsicum*



(Elaboración propia, 2020)

Como ya fue mencionado anteriormente, la adición de los componentes grasos a la cera derretida, durante la formulación, fue fundamental conocer sobre sus puntos de fusión los cuales fueron adicionados a las grasas por orden descendiente del punto de fusión hasta lograr homogenizarlos esto debido a que las cremas debieron ser elaboradas por segunda vez, ya que al no haber tomado en cuenta la temperatura en la elaboración, permitió la presencia de un error humano, dando como resultado cremas de consistencia heterogénea con presencia de ciertos grumos.

Una vez corregido el error, se observaron formulaciones más estables (Figura 42), lo que permitiría alargar en la conservación del producto, así como también se logró apreciar que las proporciones de concentraciones utilizadas son acertadas y se encuentran entre los rangos para uso tópico según el Handbook, permitiendo la obtención de formulaciones de consistencia adecuada según las características de ellas.

Formulación de ungüentos: Análisis de excipientes según el Handbook

La formulación de ungüentos, se realizó con excipientes de característica grasos hidrófobos, vaselina, aceite mineral, que poseen una capacidad más oclusiva, debido a que permiten la formación de una capa impermeable sobre el área de la piel donde es aplicado, lo que dificulta la evaporación del agua. Al contar con esta capacidad de carácter impermeable, ayudan a retener el agua y sudor, además ayudan a suavizar e hidratar la dermis. (García, López , & Ortonobes, 2015).

Tabla 21 Excipientes para formulación de ungüentos

Excipientes	Función
Almidón	Espesante
Aceite mineral	La misma función que se representa en la tabla 20 para preparación de formulaciones de uso tópico de tipo ungüento en una proporción de concentración de 0,1 a 95.0%. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 446)
Lanolina anhidra	Utilizado como vehículo en ungüentos. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 379).
Vaselina blanca	La misma función que se representa en la tabla 20.

(Elaboración propia, 2020)

Para la formulación de los ungüentos, se realizó el pesado de muestras de los excipientes fue fundamental también la utilización adecuada de la temperatura para lograr fundir las grasas, también el tamizado de ingredientes por malla fina, ya que de no ser aplicada esta técnica iba a existir presencia de grumos en las muestras, así como su adición correcta a la fase fundida de manera muy lenta.

Figura 43 Ungüentos de los diferentes géneros de *Capsicum*



(Elaboración propia, 2020)

Se debe agregar que basado en los productos obtenidos experimentalmente, según lo establecido en el Manual de Excipientes Farmacéuticos, se utilizaron concentraciones aceptables si se comparan con los rangos especificados para formas farmacéuticas de uso tópico como los ungüentos, también el evitar el exceso de temperatura a la fundir la cera (lanolina), debido a que iniciado el procedimiento de formulación debió ser abordado nuevamente desde cero ya que la lanolina sufrió un oscurecimiento y fuerte olor rancio por haber sido expuesta a muy alta temperatura, corregido el error humano se obtuvieron las muestras esperadas según sus características que lo acreditan en la clasificación de ungüentos (Figura 43).

Diseño de sistemas in vitro para simular la permeabilidad in vivo de fármacos

Este procedimiento se realizó con la finalidad de observar y cuantificar por medio de simulación in vitro la permeabilidad in vivo del fármaco. Conviene señalar, que para este proceso no se seleccionaron las muestras de todos los ajíes utilizados, debido a que por medio de revisión bibliográfica en una investigación realizada por Arens, Hayashi, Smollin & Youssef en el año 2016, destacaron que el chile fantasma o Ghost Pepper, es uno de los ajíes que destaca por las condiciones donde crece, que son regiones de climas más cálidos, además de ser plantas con un follaje denso y compacto si se compara con los ajíes de panameño y jalapeño.

Además, estos mismos investigadores en el año 2016, mencionan que el chile fantasma (Ghost Pepper) según las unidades de calor Scoville (SHU), representa la segunda posición en los ajíes más picantes del mundo con alto contenido en Capsaicina al contar con 1,04 millones de Scovilles. Por lo tanto, para la simulación de la permeabilidad in vitro, se tomaron en cuenta las formas farmacéuticas tópicas de ungüento, gel y cremas del chile fantasma.

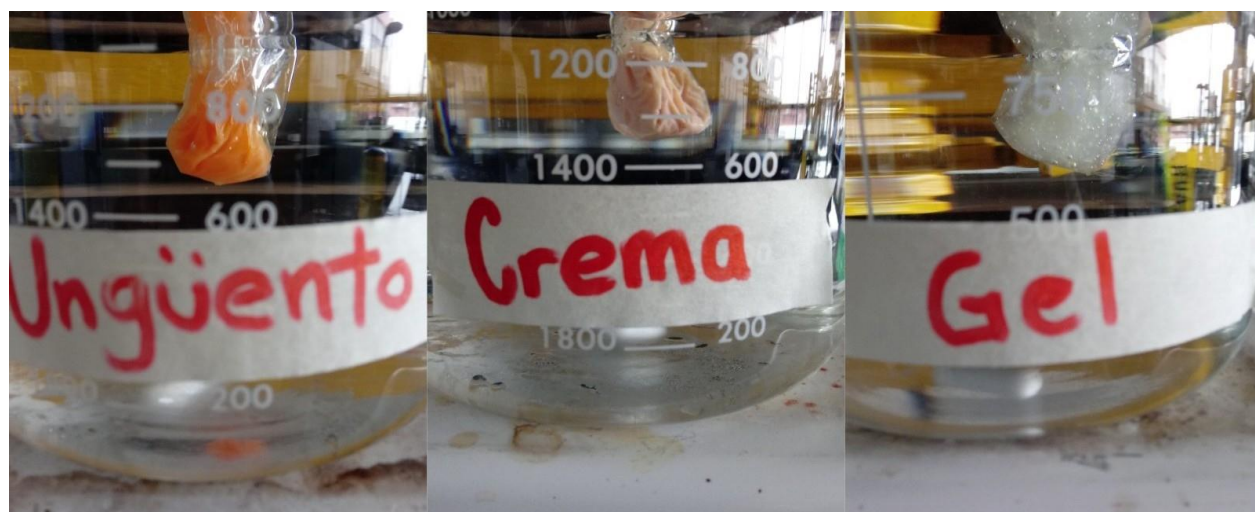
Para realizar la medición de la permeabilidad, se utilizaron pliegos de papel celofán de 10×10 cm, esto con la idea de simular una célula o membrana de forma que se formaron pequeños sacos los cuales contenían el fármaco por analizar. Este sistema, se basó en la presencia de dos volúmenes diferentes, es decir uno superior que actuaba como compartimento donante conformado por la membrana o célula de papel celofán rica en el fármaco $\approx 10\text{g}$ en cada muestra y un compartimento inferior conocido como el compartimento aceptor cuyo es un medio pobre en contenido de fármaco el cual se mantuvo en constante agitación.

Ambos medios, consistieron en una solución tampón a pH 6.8, esta solución se obtuvo mezclando 750 mL de una solución de agua destilada y una solución de HCL al 37% de peso de pureza con un total de 6.25 mL, para esta preparación se tomaron en cuenta por aparte 250 mL de una solución obtenida disolviendo 16g de fosfato de sodio tribásico dodecahidratado en agua destilada, la cual fue adicionada a la solución anterior para la verificación de que el pH se encontrara en 6.8 ya que ambos medios debían estar al mismo valor.

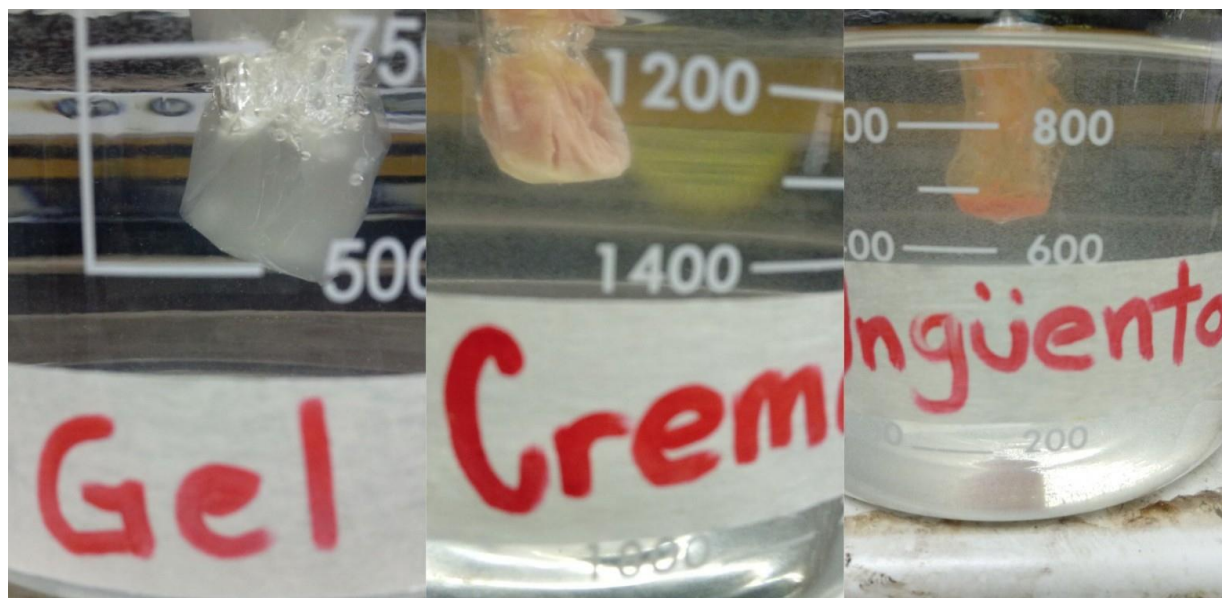
El contar con dos volúmenes diferentes, permitió que la membrana de papel celofán fuese sumergida en un baño con temperatura controlada a 37°C para evaluar la permeabilidad a través de la membrana al estar en contacto con el medio. Según la farmacocinética de la capsaicina al ser aplicada tópicamente sobre la piel, cuenta con una acción de 4 a 6 horas, mostrando importantes avances en la analgesia al periodo de las 2 semanas de iniciado el tratamiento, permitiendo que el alivio máximo se observe a las 4-6 semanas de haber comenzado el tratamiento.

En el capítulo (1724), de la USP de medicamentos semisólidos – pruebas de rendimiento se establece que para las pruebas de rendimiento in vitro, la toma de muestras sea extraída de la cámara receptora por lo general en intervalos de 1 hora durante un periodo de 4 a 6 horas, dicho de otra forma, a nivel experimental se optó por realizar una toma de muestras durante un lapso de 4 horas con cuatro tomas de muestras, realizando una por hora de los 3 recipientes, al final de la serie, la concentración de cada una se evaluó mediante análisis UV.

Figura 44 Inicio del proceso de simulación in vitro



(Elaboración propia, 2020)

Figura 45 Final del proceso de simulación in vitro

(Elaboración propia, 2020)

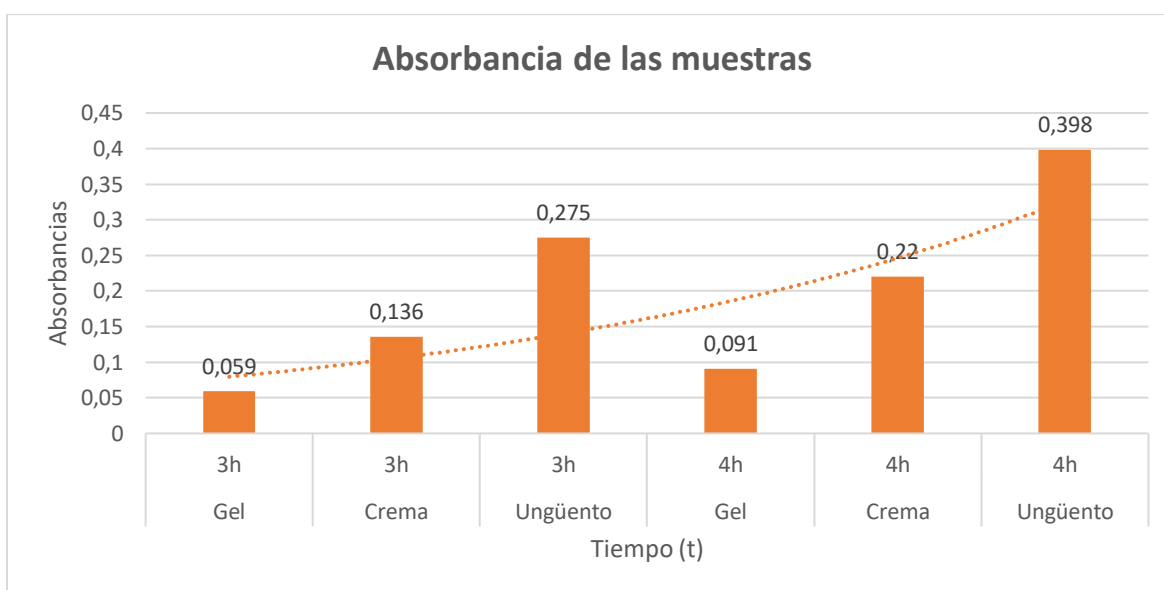
Finalizados los procesos de simulación in vitro para evidenciar la posible permeabilidad in vivo del gel, ungüento y crema del chile fantasma, se logra apreciar en la (Figura 44) el minuto 0 en cada uno de los beaker, donde cada uno contenía un $\approx 10\text{g}$ por muestra para el análisis posterior en UV, en la (Figura 45) cumplidas las 4 horas se visualizan cada una de las membranas con apariencias distintas, observando que la muestra del Gel, evidenció poca absorción, seguido de la crema donde se observa un medio aceptor con mayor liberación de fármaco y una célula un poco más deshidratada, para el caso del ungüento, se observa un medio aceptor rico en absorción de fármaco y un medio donador de fármaco pobre en fármaco que evidencia deshidratación pasadas las 4 horas.

Tabla 22 Absorbancia de las muestras por UV

Muestra	Tiempo (t)	Absorbancia
Gel	1h	0,042
Crema	1h	0,076
Ungüento	1h	0,099
Gel	2h	0,054
Crema	2h	0,109
Ungüento	2h	0,217
Gel	3h	0,059
Crema	3h	0,136
Ungüento	3h	0,275
Gel	4h	0,091
Crema	4h	0,22
Ungüento	4h	0,398

(Elaboración propia, 2020)

Figura 46 Absorbancia de las muestras



(Elaboración propia, 2020)

Por medio de los datos obtenidos en el análisis UV de la simulación in vitro de la permeabilidad in vivo durante el lapso de 4 horas, con la toma de muestras en cada hora, no se puede decir de forma clara que se logra medir la absorción de las pre formulaciones conteniendo el chile fantasma.

Resultados obtenidos de pruebas de calidad

Por otra parte, se realizaron pruebas de calidad para las distintas formulaciones elaboradas, clasificándolas en pruebas universales y pruebas específicas, las cuales se representan en las siguientes tablas.

Tabla 23 Pruebas de calidad aplicada a Ungüentos

Pruebas Universales	
Descripción	Ungüentos a base de extracto de capsaicina para uso tópico de analgesia local en dolores causados por Artritis Reumatoide. Evitar almacenar en ambientes cálidos en el que se exponga al sol o temperaturas extremas.100g
Color	Fantasma: Naranja Jalapeño: Verde Panameño: Azul
Pruebas Específicas	
pH	Panameño: 5.5 Jalapeño: 5.2 Fantasma: 5.1
Prueba de liberación de drogas in vitro	Simulación in vitro para simular liberación de la droga in vivo en un lapso de 4 horas, con toma de muestras en intervalos de 1 hora.

(Elaboración propia, 2020)

Tabla 24 Pruebas de calidad de producto en cremas

Pruebas Universales	
Descripción	Crema a base de extracto de capsaicina para uso tópico de analgesia local en dolores causados por Artritis Reumatoide. Evitar almacenar en ambientes cálidos en el que se exponga al sol o temperaturas extremas.100g.
Color	Fantasma: Naranja Jalapeño: Verde

	Panameño: Verde claro
Pruebas Específicas	
pH	Panameño: 5.6 Jalapeño: 5.4 Fantasma: 5.1
Prueba de liberación de drogas in vitro	Simulación in vitro para simular liberación de la droga in vivo en un lapso de 4 horas, con toma de muestras en intervalos de 1 hora.

(Elaboración propia, 2020)

Tabla 25 Pruebas de calidad de producto en geles

Pruebas Universales	
Descripción	Gel refrescante a base de extracto de capsaicina para uso tópico de analgesia local en dolores causados por Artritis Reumatoide. Evitar almacenar en ambientes cálidos en el que se exponga al sol o temperaturas extremas. 120g de gel al 0,1%.
Color	Fantasma: Incoloro Jalapeño: Incoloro Panameño: Incoloro
Pruebas Específicas	
pH	Panameño: 5.7 Jalapeño: 5.4 Fantasma: 5.2
Prueba de liberación de drogas in vitro	Simulación in vitro para simular liberación de la droga in vivo en un lapso de 4 horas, con toma de muestras en intervalos de 1 hora.

(Elaboración propia, 2020)

Análisis de Pre-estabilidad de pre formulaciones

Para efecto de esta investigación experimental, se analizaron parámetros de calidad en los 9 productos elaborados, dado que la calidad de ellos cambia con el tiempo, dependiendo por ejemplo de factores ambientales que pueden causar afectación como lo es el caso de la temperatura, humedad y la luz quienes logran en muchos aspectos incidir en las formulaciones de manera negativa afectando su calidad.

Con el objetivo de analizar posibles cambios en las muestras de los productos, se analizó la exposición de estos a la luz solar durante un lapso de 72 horas, esto con el fin de realizar inspección visual de los posibles cambios organolépticos a los que se exponen los medicamentos.

Tabla 26 Resultado de análisis de Pre-estabilidad a la luz solar

Exposición de muestras a luz solar durante 72 horas	Cambios Organolépticos
Cremas	No se presentaron cambios en su apariencia, consistencia ni coloración en ninguna de las tres presentaciones
Ungüentos	Ungüento jalapeño: No presentó cambios en su consistencia, apariencia ni coloración. Ungüento fantasma: No presentó cambios en su consistencia, apariencia ni coloración. Ungüento panameño: Se evidencian tonalidades diferentes en la coloración en el fondo del envase.
Geles	No se presentaron cambios en su apariencia, consistencia ni coloración en ninguna de las tres presentaciones.

(Elaboración propia, 2020)

El parámetro de afectación en la muestra del ungüento de chile panameño puede explicarse debido a que uno de los excipientes utilizados como vehículo, en este caso la lanolina, según las condiciones de estabilidad y almacenamiento descritas en el Handbook, establecen que a exposiciones excesivas o prolongada a calor o luz la lanolina anhidra se oscurece ya que puede sufrir una autooxidación gradualmente durante el almacenamiento, y siendo clara con el material del empaque de los ungüentos no fue el adecuado ya que el recipiente está conformado por un envase semitransparente y al dejarlo expuesto dejó pasar cierta cantidad de luz natural. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009, p. 379).

Figura 47 Pre formulaciones



(Elaboración propia, 2020)

Análisis de riesgos en Pre formulaciones

Tabla 27 Análisis de riesgos de geles formulados

Elementos del QTPP		Objetivo	¿Es un CQA?	Justificación
Atributos físicos	Apariencia	Incoloros en las 3 formulaciones, presenta consistencia y forma agradable.	NO	No se relacionan directamente con la seguridad y eficacia del producto. Por lo tanto, no representan atributos críticos de calidad.
	Olor	Presentan un leve olor al extracto del ají correspondiente (Jalapeño, panameño y fantasma)	Sí	El olor no se relaciona directamente con la seguridad y eficacia, pero este puede afectar la aceptabilidad en el paciente. En cuanto a la formulación, los excipientes utilizados no presentan mal olor, pero los extractos de <i>Capsicum</i> si, no obstante, estos se encuentran lo suficiente diluidos entre los diferentes excipientes utilizados.
	Llenado mínimo	NA	NA	NA
Identificación		Cromatografía TLC:	Sí	Al no representar evidencia de capsaicina en el las

	<p>Jalapeño: No se evidencia existencia de capsaicina en la muestra.</p> <p>Panameño: No se evidencia existencia de capsaicina en la muestra.</p> <p>Frutescens: Se evidencia que quizás existe una leve concentración de capsaicina porque la mancha no está bien definida.</p>		<p>muestras de jalapeño y panameño, lo califica como un CQA debido a que no representaría seguridad ni eficacia terapéutica en el paciente.</p>
	<p>IR: Espectro de absorción no coincide con ninguna de las muestras.</p>	Sí	<p>Al no coincidir el espectro de absorción con ninguna de las muestras, lo califica como un CQA debido a que no representaría seguridad ni eficacia terapéutica en el paciente al no contar con contenido de Capsicum.</p>
Ensayos específicos:	<p>pH</p> <p>Panameño: 5,7</p> <p>Jalapeño: 5,4</p> <p>Fantasma: 5,2</p>	Sí	<p>Presencia de pH elevado puede representar atributos críticos sobre el paciente al exponerse al producto.</p>

	Prueba de liberación de droga in vitro: No es posible dar una comparativa de absorción.	Sí	Al no poder presentar una comparativa de absorción clara por simulación in vivo, lo califica como un CQA que no representaría biodisponibilidad ni eficacia en los productos.
	Límites microbianos	NA	NA
Concentración del extracto utilizado: 0,025%			

(Elaboración propia, 2020)

Tabla 28 Análisis de riesgos de ungüentos formulados

Elementos del QTPP		Objetivo	¿Es un CQA?	Justificación
Atributos físicos	Apariencia	Color azul “panameño”, verde “jalapeño”, naranja “fantasma. Las 3 formulaciones, presentan consistencia y forma agradable.	NO	No se relacionan directamente con la seguridad y eficacia del producto. Por lo tanto, no representan atributos críticos de calidad.
	Olor	Se les agregó esencias de “tutti frutti, y naranja” al extracto del ají correspondiente (Jalapeño, panameño y fantasma)	Sí	El olor no se relaciona directamente con la seguridad y eficacia, pero este puede afectar la aceptabilidad en el paciente. En cuanto a la formulación, los excipientes utilizados no presentan mal olor, pero los extractos de <i>Capsicum</i> si, no obstante, estos se encuentran lo suficiente diluidos

				entre los diferentes excipientes utilizados.
	Llenado mínimo	NA	NA	NA
Identificación		<p>Cromatografía TLC:</p> <p>Jalapeño: No se evidencia existencia de capsaicina en la muestra.</p> <p>Panameño: No se evidencia existencia de capsaicina en la muestra.</p> <p>Fantasma: Se evidencia que quizás existe una leve concentración de capsaicina porque la mancha no está bien definida.</p>	Sí	Al no representar evidencia de capsaicina en el las muestras de jalapeño y panameño, lo califica como un CQA debido a que no representaría seguridad ni eficacia terapéutica en el paciente.
		IR: Espectro de absorción no coincide con ninguna de las muestras.	Sí	Al no coincidir el espectro de absorción con ninguna de las muestras, lo califica como un CQA debido a que no

			representaría seguridad ni eficacia terapéutica en el paciente al no contar con contenido de <i>Capsicum</i> .
Ensayos específicos:	pH Panameño: 5,5 Jalapeño: 5,2 Fantasma: 5,1	Sí	Presencia de pH elevado puede representar atributos críticos sobre el paciente al exponerse al producto.
	Prueba de liberación de droga in vitro: No es posible dar una comparativa de absorción.	Sí	Al no poder presentar una comparativa de absorción clara por simulación in vivo, lo califica como un CQA que no representaría biodisponibilidad ni eficacia en los productos.
	Límites microbianos	NA	NA
Concentración del extracto utilizado: 0,025%			

(Elaboración propia, 2020)

Tabla 29 Análisis de riesgos de cremas formuladas

Elementos del QTPP		Objetivo	¿Es un CQA?	Justificación
Atributos físicos	Apariencia	Color verde claro “panameño”, verde oscuro “jalapeño”, naranja “fantasma. Las 3 formulaciones, presentan consistencia y forma agradable.	NO	No se relacionan directamente con la seguridad y eficacia del producto. Por lo tanto, no representan atributos críticos de calidad.

	Olor	Se les agregó esencias de “tutti frutti, y naranja” al extracto del ají correspondiente (Jalapeño, panameño y fantasma)	Sí	El olor no se relaciona directamente con la seguridad y eficacia, pero este puede afectar la aceptabilidad en el paciente. En cuanto a la formulación, los excipientes utilizados no presentan mal olor, pero los extractos de <i>Capsicum</i> si, no obstante, estos se encuentran lo suficiente diluidos entre los diferentes excipientes utilizados.
	Llenado mínimo	NA	NA	NA
Identificación		Cromatografía TLC: Jalapeño: No se evidencia existencia de capsaicina en la muestra.	Sí	Al no representar evidencia de capsaicina en el las muestras de jalapeño y panameño, lo califica como un CQA debido a que no

	<p>Panameño: No se evidencia existencia de capsaicina en la muestra.</p> <p>Fantasma: Se evidencia que quizás existe una leve concentración de capsaicina porque la mancha no está bien definida.</p>		<p>representaría seguridad ni eficacia terapéutica en el paciente.</p>
	<p>IR: Espectro de absorción no coincide con ninguna de las muestras</p>	Sí	<p>Al no coincidir el espectro de absorción con ninguna de las muestras, lo califica como un CQA debido a que no representaría seguridad ni eficacia terapéutica en el paciente al no contar con contenido de <i>Capsicum</i>.</p>
Ensayos específicos:	<p>pH</p> <p>Panameño: 5,6</p> <p>Jalapeño: 5,4</p> <p>Fantasma: 5,1</p>	Sí	<p>Presencia de pH elevado puede representar atributos críticos sobre el paciente al exponerse al producto.</p>

	Prueba de liberación de droga in vitro: No es posible dar una comparativa de absorción.	Sí	Al no poder presentar una comparativa de absorción clara por simulación in vivo, lo califica como un CQA que no representaría biodisponibilidad ni eficacia en los productos.
	Límites microbianos	NA	NA
Concentración del extracto utilizado: 0,025%			

(Elaboración propia, 2020)

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

La acetona como disolvente, mostró que, por el método de extracción por Soxhlet, se logran obtener oleorresinas del género *Capsicum frutescens*.

Los ensayos de identificación de metabolitos secundarios con el reactivo de Dragendorff confirman la presencia de alcaloides en las variedades de chile panameño, chile jalapeño y chile fantasma, así como en el extracto estandarizado, por lo tanto, la capsaicina es un alcaloide.

Se logró comprobar experimentalmente que con el método de cromatografía en capa fina se evidencia una mancha para el género *frutescens* lo cual indica quizás existe una leve concentración de capsaicina porque la mancha no está bien definida si se compara con el extracto estandarizado.

La técnica de espectroscopía infrarroja, no permitió confirmar la presencia de capsaicina en ninguno de los extractos de las 3 variedades de ajíes utilizadas, por lo tanto, no se evidenció similitud en las tensiones vibracionales presentes en las muestras comparándolos con el extracto estandarizado de *Capsicum* donado por la industria alimentaria de ASEAL.

Se lograron obtener las 9 formulaciones de Fito medicamento con la incorporación de elementos de la filosofía de calidad por diseño.

Se obtuvieron 8 productos finales de cremas, ungüentos y geles con consistencias uniformes, con olores característicos, de fácil aplicación excepto con el ungüento de chile panameño.

Concluido el análisis de pre-estabilidad realizado, se demostró que la exposición de la muestra del ungüento de chile panameño a la luz solar natural durante un lapso de 72 horas, influye en la degradación de pérdida de coloración en la muestra.

Se determinó que, para la estabilidad de las muestras, es importante que su almacenamiento sea por medio de la utilización de envasado que proteja la muestra de la luz, ya que, compuestos como la lanolina, suelen ser inestables en presencia de la luz solar en tiempos prolongados y temperaturas elevadas.

Se observó que, por medio de la simulación in vitro de la permeabilidad in vivo durante 4 horas, no puede darse una comparativa de absorción.

Respondiendo la pregunta planteada se debe tomar en cuenta el método de extracción, el tipo disolvente orgánico, las pruebas de identificación y calidad y el tipo de pre formulación a utilizar.

Por último, se rechaza la hipótesis postulada ya que solamente se logró obtener la capsaicina de la muestra del chile fantasma.

Recomendaciones

Universidad Internacional de las Américas

Se recomienda a los docentes encargados de asignaturas como Farmacognosia, Biofarmacia y Farmacologías, reforzar los programas de estudio, que permitan la realización de nuevos experimentos que ayuden a incentivar la búsqueda de posibles alternativas farmacológicas no invasivas que permitan la minimización de los efectos secundarios causados por los diferentes tipos de medicamentos utilizados en la patología de la Artritis Reumatoide.

Es necesario, que la universidad, valore contar con laboratorios de química más amplios y con equipos de alta calidad especializados para el desarrollo de investigaciones experimentales más precisas, para las cuales se necesitan rotavapores, cámaras o estufas de incubación con temperaturas regulables, equipos de esterilización, equipos de análisis ultravioleta entre otros.

Estudiantes de Farmacia

Realizar más proyectos de investigación cuantitativos, que permitan generar resultados más aptos para el futuro y posible desarrollo de formulaciones bajo la filosofía de calidad por diseño que cumplan con las normativas establecidas por el ministerio de salud y literaturas oficiales y de este modo lograr obtener el desarrollo de posibles fármacos innovadores para el mercado farmacéutico bajo análisis de disminución de riesgos que acrediten su calidad, seguridad y eficacia.

Farmacéuticos

Permanecer en actualización constante sobre productos no solo con los medicamentos de origen sintético, sino que también con los productos de origen natural para que puedan ser utilizados como tratamientos coadyuvantes en diferentes patologías. No obstante, permanecer también actualizados con fuentes bajo evidencia científica que permitan descartar posibles interacciones medicamentos, así como adecuados manejos en los tratamientos de diferentes patologías.

Médicos

Minimizar el uso de AINES de mayor grado gastro lesivo, en los pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoides, así como la disminución del uso de corticoesteroides que conllevan a la exposición de grandes riesgos para la salud.

A los futuros investigadores

Ampliar los estudios experimentales con animales y de permeabilidad in vivo para obtener mejor enriquecimiento sobre el funcionamiento de las distintas formas farmacéuticas y los distintos medicamentos.

Realizar los extractos de las oleorresinas por método Soxhlet y el secado por rotavapor hasta obtener polvo.

Realizar cuantificación de capsaicina presente en extractos obtenidos por medio de cromatografías de alta resolución como el HPLC que es un método más preciso.

Efectuar análisis de conteo microbiano, que permitan descartar atributos críticos en la calidad por diseño de formulaciones.

Ejecutar prueba de identificación de metabolitos secundarios de alcaloides por medio de ensayo de Dragendorff, para verificar si existe presencia de sustancia activa natural en las pruebas piloto que se realicen.

A la población general

Seguir siempre las indicaciones terapéuticas que les brinde el personal farmacéutico que es el especializado en el manejo y uso de los medicamentos.

REFERENCIAS

- Acón , D., Zapata, N., & Méndez, A. (2012). Artritis Reumatoide. *Revista médica de Costa Rica y Centroamericana LXIX*, 299-307.
- Alcántara A, & Sánchez, C. (2016). ¿Existe evidencia científica para el empleo de la capsaicina tópica en el dolor de la osteoartritis? *Medicina y familia SEMERGEN*, 74-75.
- Alpizar, I., & Castro, Ó. (2018). Caracterización de capsaicina en frutos de *Capsicum annum*, variedad habanera y su impacto medicinal como principio para controlar procesos inflamatorios. . *Revista de Farmacia, Universidad de Iberoamérica (UNIBE)*, 1-95.
- Alpizar, R., Díaz, J., Vega , J., Monge, P., Arrieta, D., & Sáenz, R. (2017). *Guías de manejo de artritis reumatoide Consenso 2016 Asociación Costarricense de Reumatología*. San José: Acta Médica Costarricense.
- Amrythraj, J., Lebel , A., & Preetam , J. (2014). Impacto de los disolventes orgánicos en la eficiencia de extracción de capsaicina análoga terapéutica de frutos de *Capsicum chinense* Bhut Jolokia. *Revista internacional de investigación clínica y farmacéutica*, 1-15.
- Andrade, G., Cevallos, S., Díaz, M., Moya, G., Murgueytio, E., Maldonado, L., & Yáñez, A. (2019). Escalera Analgésica. *Salud Gobierno FECUPAL*, 1-35.
- Arandjelovic, S., Bettina , A., Cohen, A., Chuang, Y., Conrands, T., Elliott, M., . . . Perry , J. (2019). Un papel no canónico para el gen de envoltura ELMO1 en neutrófilos que promueve la artritis inflamatoria. *Nature Immunology*, 141-151.
- Arens, A., Hayashi , S., Smollin, C., & Youssef , L. (2016). Ruptura esofágica después de la ingestión de pimiento fantasma. *Medicina de emergencia*, 141-143.
- Arrázola, G., Pardo, E., & Villalba, M. (2017). Determinación de capsaicina mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC-PDA) en la especie *Capsicum frutescens*. *Revista de la facultad de Ciencias Básicas de la Universidad de Pamplona, Colombia*, 10-35.
- Ayala, M., Castillo, K., & García, C. (2019). *Desarrollo y Control de Calidad de una forma farmacéutica: Unguento a base de capsaicina. Utilizando ají gallinazo (Capsicum frutescens)*. Machala Ecuador: Facultad de Bioquímica y Farmacia, Universidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud.

- Baboota , R., Singh, D., Sarma, S., Kaur, J., Sandhir, R., & Boparai, R. (2014). La capsaicina induce el fenotipo “Brite” en la diferenciación de preadipocitos 3T3-L1. . *PLoS ONE*, 1-12.
- Bailey Chapman, L., Gallego Picó, A., Picón Zamora, D., & Troitiño Núñez, M. (2010). *Introducción a la experimentación en Química Física y Química Analítica*. Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia Madrid.
- Balseca, D., Larenas, C., Rivadeneira, L., & Yáñez, P. (2015). CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS Y DE CONCENTRACIÓN DE CAPSAICINA EN CINCO ESPECIE NATIVAS DEL GÉNERO *Capsicum* CULTIVADAS EN ECUADOR. *Revista de Ciencias de la vida - LA GRANJA*, 12-32.
- Batlle , E., Bernabéu, P., & Panadero, G. (2013). *Enfermedades Reumáticas. Actualización SVR*. Alicante: Unidad de Reumatología Hospital Clínico de Sant Joan d' Alacant.
- Betancur, D., Guerrero , L., Ruiz, J., & Segura , M. (2016). *Capsicum chinenses: Composición y propiedades funcionales*. . Yucatán: Libro Propiedades funcionales de los alimentos.
- Bona, E., Cerqueira, M., & López, R. (2015). Etnobotánica y Etnofarmacología: Medicina Tradicional y Bioprospección de Fitoterápicos. *Salus Journal Of Health Sciences*, 34-38.
- Briggs, A., D Woolf, A., Dreinhofer, K., Homb, N., Hoy, D., Giles, D., . . . Marzo, L. (2018). Reducción global de las enfermedades musculoesqueléticas. *Bull World Health Organ*, 366-368.
- Caballero, Á., Felgueres, M., Jarquín, E., & Gómez, D. (2017, Mayo 2). Estrategias terapéuticas para la artritis reumatoide: hacia las terapias biotecnológicas. *Medigraphic*, pp. 69-87.
- Calvo, J. (2016). Metotrexato en artritis reumatoide. *Revista sección de Reumatología*, 22-28.
- Camacho, K., Martínez, T., Ortiz, L., & Urbina , K. (2019). Artritis Reumatoide en el adulto mayor. *Revista Cubana de Reumatología*, 1-12.
- Cardoso, E. (2016). La calidad por el diseño en desarrollo y producción farmacéutica. *La calidad por el diseño en desarrollo y producción farmacéutica* (pp. 1-56). Barcelona: Diposid legal.
- Carmona, L., Cross, M., & Williams, B. (2010). Rheumatoid arthritis. Best Practice & Research. *Clinical Rheumatology*, 733-745.
- Castañón, G., Pérez , L., Pérez , N., & Ramírez, M. (2015). Avances y perspectivas sobre el estudio del origen y la diversidad genética de *Capsicum* spp. *Ecosistemas y Recursos Agropecuarios*, 117-128.

- Castellanos , B., & Jiménez , J. (2013). *Neuroanatomía del dolor*. Salamanca: Aquilafuente.
- Castellanos, B., Herrera, C., Herrera, A., & Jiménez, J. (2016). Anatomía Humana General. En R. Vázquez, *UT LONGUM VIVERE DISCANT* (pág. 244). Salamanca: 2013.
- Castellanos, I., González, E., Morales , I., Pascual, D., & Pérez, Y. (2014). Algunas consideraciones sobre el surgimiento y la evolución de la medicina natural y tradicional. *MEDISAN*, 1467-1475.
- Cedron , J. (2013). La Capsaicina. *Revista de Química PUCP*, 1-2.
- Cerda, C., Iturriaga, V., Mena, P., Del sol, M., & Torres, D. (2018). Importancia del líquido sinovial en la articulación temporomandibular y sus implicaciones en la patología articular. *Int.J Morphol*, 297-302.
- Cerqueira, A., Costa, K., Fernández , E., & Soares, A. (2016). Capsaicina y su papel en enfermedades crónicas. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 91-125.
- Chávez, H., Coronado, A., & Espinoza , L. (2014). *Determinación y comparación de propiedades físicoquímicas de aceites de pino extraídos mediante la técnica de Soxhlet y Clevenger*. León: FACULTAD DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - UNAN LEÓN.
- Conaghan, P., Emery , P., & Quinn, M. (2012). El enfoque terapéutico de la intervención temprana para la artritis reumatoide: ¿Cual es la evidencia? *Reumatologia (Oxford)*, 1211-1220.
- Cooper, A., Martin, S., Robinson, J., Mackie, S., Charles, C., Nam, J., . . . Morgan, A. (2012, Enero 3). Expresión de FcγRIIIa en monocitos en la artritis reumatoide: papel en la producción de TNF estimulada por complejos inmunes y no respuesta a la terapia con metotrexato. *Journal Pone*, pp. 20-38.
- Corrales, I. E., & Reyes, J. J. (2015). Actividad Etnofarmacologica y Antimicrobiana de los componentes químicos de las plantas medicinales utilizadas en estomatología. *Órgano Científico estudiantil de ciencias médicas de Cuba*, 71-83.
- Cotelo , N., Gallego, R., Iglesias, J., Pérez, J., Rodríguez, N., & Veiga, B. (2015). Actualidad de las plantas medicinales en terapéutica. *Acta Farmacéutica Portuguesa*, 42-52.
- Cotelo, N., Gallego, R., Iglesias, J., Pérez, J., Rodríguez , N., & Veiga, B. (2015). Actualidad de las plantas medicinales en terapéutica. *Acta Farmacéutica Portuguesa*, 42-52.
- D Woolf, A., & Aksson, K. (2014). Comprender la carga de las afecciones musculoesqueléticas. *Thebmj*, 1079-1080.

- Daste R, C. (2015, Marzo 23). *PUCE*. Retrieved from Pontificia Universidad Católica del Ecuador: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8731/Control%20de%20Calidad%20en%20la%20Industria%20Farmac%3%a9utica.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Del Arco, J. (2015). Curso básico sobre dolor. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. *Revista Farmacia Profesional*, 36-43.
- Divins, M. (2017). Antiinflamatorios tópicos. Acción local. *Mercado Farmacia Profesional*, 5-9.
- Dra. Beatriz Fernández Prieto, D. D. (2013). Relación entre consumo de drogas y VIH/sida. *Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana*.
- Dreyer, L., Ibfelt, E., Jacobsen, R., Koop, T., Cordtz, R., Jakobsen, A., . . . Shaker, S. (2020). Metotrexato y riesgo de enfermedad pulmonar intersticial e insuficiencia respiratoria en la artritis reumatoide: un estudio de población a nivel nacional. *Rheumatology OXFORD*, 1-15.
- Drug Information. (2020). *Handbook with International*. México: Drugs.
- EULAR, J. (2020). Pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metotrexato. *Liga contra reumatismo*, 1-2.
- Flores, M., Castro, A., & Nascimento, J. (2012). Analgésicos Tópicos. *Revista Bras Anestesiol*, 244-252.
- Forner, A. (2018). *Análisis comparativo del efecto del parche transdérmico de capsaicina como adyuvante en protocolos analgésicos habituales frente al efecto de la analgesia habitual para el dolor neuropático*. España: Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández.
- Gamero, D. (2018). Artritis reumatoide, epidemiología, fisiopatología, criterios diagnósticos y tratamiento. *Revista de Medicina e Investigación UAMéx*, 53-61.
- García, M., & Loza, E. (2018). Artritis Reumatoide: epidemiología e impacto socio-sanitario. *Reumatología Clínica*, 3-6.
- García, C., López, B., & Ortonobes, S. (2015). Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿Es todo lo mismo? *Form Act Pediatr Aten Prim*, 183-7.
- García, F., Vallejo, B., & Mora, C. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Gerenciales EG*, 1-11.
- Ginebra, O. I. (2001). *Repertorio de recomendaciones prácticas de la OIT sobre el VIH/SIDA y el mundo del trabajo*. Ginebra.
- Gómez, A. (2011). Nuevos criterios de Artritis Reumatoide. *Revista Reumatología Clínica*, 33-57.

- González , R., & Cardentey, J. (2016). Conocimiento sobre medicina natural y tradicional por residentes de Medicina General Integral. . *Revista médica electrónica*, 1684-1824.
- González Hernández, Á. (2010). *Principios básicos de Bioquímica clínica y Patología molecular*. Barcelona: Elsevier.
- Goodman, & Gilman. (2018). *Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*. México: McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC.
- Gutiérrez, E., Martínez, M., Sánchez, S., & Zapata, M. (2012). Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico. *Revista MedPub Journals*, 1-3.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients SIX EDITION*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association .
- Hernández, & Baptista, F. y. (n.d.).
- Hernández, D., & Valor, L. (2018, Marzo 23). IL-6: su papel en la patogenia de la artritis reumatoide. Consecuencias clínicas. *Sociedad Española de Reumatología*, 7-10.
- Hernández, Fernández, & Baptista. (2014). *Metodología de la investigación*. México: McGraw Hill.
- Hernández, M. (2013). *Adsorción y desorción de humedad en productos farmacéuticos*. Barcelona: Mettler-Toledo S.A.E Pharma News .
- Hu, J., Huang, J., Wang, D., Xu , Y., & Zhang , S. (2019). Aplicación de capsaicina como posible nuevo fármaco terapéutico en cánceres humanos. . *Revista de farmacia clínica terapéutica*, 16-28.
- Jiménez Sánchez, L. (2019). DISEÑO Y FORMULACIÓN DE UN FITOFARMACO EN BASE A CANNABIDIOL/CAPSAICINA COMO UNA NUEVA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PARA EL DOLOR EN ARTRITIS REUMATOIDE. *Catálogo OPAC, Biblioteca Virtual UIA*, 1-144.
- Jong, L. (2012). *Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales*. Chicago: Directrices Organización Mundial de la Salud.
- Juge, P. (2020). Enfermedad Pulmonar Interciliar (EPI) asociada con Metotrexato y Artritis Reumatoide. *European Respiratory*, 37-45.
- Lamarque, A., Zygadlo, J., Labuckas, D., López, L., Torres, M., & Maestri, D. (2008). *Fundamentos teórico prácticos de Química Orgánica*. Córdoba: Encuentro Grupo Editor.

- Marín, M., Ortiz, J., & Pérez, J. (2014). El dolor y su tratamiento a través de la historia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 373-384.
- McMurry, J. (2012). *Química Orgánica*. México DF: Cengage Learning.
- MÉDICA, D. D. (2017). *ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL*. Obtenido de <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-la-amm-sobre-el-vihsida-y-la-profesion-medica/>
- Ministerio de Salud. (2013). *Guía Clínica AUGE "Artritis Reumatoide"*. Santiago: Serie Guías Clínicas MINSAL.
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2014). *Índices de pacientes diagnosticados con la enfermedad de Artritis Reumatoide*. San José: Ministerio de salud de Costa Rica.
- Moore, K. (2016). *Anatomía Humana*. Barcelona: Editorial Médica Panamericana.
- Morales , M., & Morales, J. (2015). Plantas medicinales, fitofármacos y fitomedicina (Fitoterapia Moderna y Racional), basada en la evidencia científica. *Sociedad Chilena de Fitoterapia*, 1-14.
- Muñetón, G., & Quintana , G. (2015). La epidemiología d ela artritis reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología*, 145-147.
- Netter MD, F. (2017). *Atlas de Anatomía Humana*. Philadelphia: ELSEIVER.
- O'Neill, J., Brock, C., Olesen, A., Anderson , T., Nilsson, M., & Dickenson, A. (2012). Desentrañar el misterio de la capsaicina: una herramienta para comprender y tratar el dolor. *Revista Pharmacol*, 939-71.
- O'Neill, J., Brock, C., Olsen, A., Andresen, T., Nilsson, M., & Dickeson, A. (2012). Desentrañar el misterio de la capsaicina: una herramienta para comprender y tratar el dolor. *Revista Pharmacol*, 939-71.
- Organización Mundial de la Salud. (2012). *Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales*. Chicago: Directrices Organización Mundial de la Salud.
- Organización Mundial de la Salud. (2017). *etnobotánica como ciencia interdisciplinaria entre las ciencias naturales y sociales*. Chicago : OMS.
- Ortíz, E., & Shinada , S. (2012). Evolución y clasificación de la Artritis Reumatoide. 345-353.
- Otazu Larrasoña, I. (2010). INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA Y TIEMPO DE SECADO. *Universidad Pública de Navarra*, 1-35.

- Pacheco , D. (2015). Bases para el manejo de enfermedades reumatológicas en atención primaria. *REUMA, Sociedad chilena de reumatología*, 1-372.
- Patterson, H., Nibbs, R., McInnes, I., & Siebert, S. (2013). Inhibidores de la proteína quinasa en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. *Inmunología clínica y experimental*, 1-133.
- Pharmaceutical Technology. (2017). *Calidad por diseño en la manufactura de APIs*. Benito Juárez, México: Revistas para Industria, S.A.
- Piqué , T., & Viquez , A. (2012). Uso de espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) en el estudio de la hidratación del cemento. *Concreto y cemento / Investigación y desarrollo*, 62-71.
- Ponce. (2010, Agosto 21). La Artritis Reumatoide. *Sociedad Española de Reumatología (SER)*, pp. 1-3.
- Ponce, A. (2010). *Incremento de la mortalidad en pacientes con Artritis Reumatoide*. Málaga: Sociedad Española de Reumatología.
- Pozo, P., & Mejía, F. (2014, Noviembre 8). Aislamiento y caracterización fisicoquímica de la capsaicina de tres variedades de ají. *Info Analítica*, 1-12.
- Quesada, J., & Murillo, R. (2019). Control de calidad de fitofármacos con la utilización de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la aplicación del análisis de componentes principales (PCA). *Tecnología en Marcha*, 81-94.
- Ramírez Agüera , P., Linares Medina, C., Pozo Abreu , S., & Martínez Larrarte, J. (2019). Uso de la Morinda Citrifolia (Noni) y Moringa Oleífera en Vinoterapia para pacientes con osteoporosis. *Revista Cubana de Reumatología*, 1-12.
- Rawat , M., Semalty, A., & Semalty, M. (2019). *Pharmaceutical Technology*. Chicago: PharmaMed.
- Reglamento Técnico Centroamericano . (2016). *Productos farmacéuticos, productos naturales medicinales para uso humano, verificación de la calidad*. San José: Ministerio de Salud.
- Reglamento Técnico Centroamericano. (2013). *Productos Farmacéuticos Productos Naturales Medicinales para Uso Humano, Requisitos de Registro Sanitario"*. San José: Ministerio de Salud.
- Romero , M. (2012). Artritis Reumatoide. Información para pacientes y familiares. *Conartritis*, 1-97.

- Ruíz, V., & Sanmartí, R. (2012). Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. *Revista Reumatología Clínica*, 342-350.
- Sánchez Honores, J., Valverde Durán, S., & García Mir, V. (2015). Desarrollo de una preparación farmacéutica sólida: tabletas con actividad normoglicemiante a partir de las hojas de moringa oleífera (moringa). *UTMACH*, 1-25.
- Sánchez, M., Pacheco, A., & Monge, P. (2017). *Infecciones severas en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos antagonistas del factor de necrosis tumor alfa*. San José: Acta Médica Costarricense, Colegio de Médicos y Cirujanos.
- Schwabe, W. (2014, Enero 4). *Fitofármacos*. Retrieved from Schwabe Group, From Nature, From Health: <https://www.schwabe-group.com/es/schwabe-global/>
- Sharapin, N., Machado, L., Souza, E., Rochade Albuquerque, E., Valverde, E., & Lopes de Almeida, J. (2010). *Fundamentos de tecnología de productos fitoterapéuticos*. Santafé de Bogotá: Área de Ciencia y Tecnología del Convenio Andrés Bello & Red Iberoamericana de Productos Fitofarmacéuticos.
- Shoog, D., West, D., & Holler, F. (2020). *Fundamentos de Química Analítica*. Barcelona – Bogotá – Buenos Aires – Caracas - México: Editorial Reverté.
- Urguellés Lorié, L. (2014). Dolor nociceptivo vs. neuropático: Mecánica fisiológica de regulación (FMR)/ Nuevo enfoque para su control. *Instituto de Medicina Hanoi y Saigón, Vietnam*, 17-22.
- Vargas, P. (2013). Preformulación y Formulación de una Suspensión de Espironolactona para uso Pediátrico. *Universidad Autónoma de México*, 1-85.
- Verge, & Sale, P. (2016). La Escalera Analgésica de la OMS: ¿Es apropiada para el dolor articular? AINE a los opiodes. *International Association for Study of Pain*, 1-4.
- Vicente, M., Delgado, S., Bandrés, F., Ramírez, M., & Capdevila, L. (2018). Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Revista sociedad española dolor*, 228-236.
- Villafuerte, L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 18-36.
- Ying Chen, Y., del Valle, M., Valdebenito, N., & Zacconi, F. (2015). *Mediciones y Métodos de Uso Común en el Laboratorio de Química*. Santiago de Chile: Ediciones UC.

