# UNIVERSIDAD AMAZONICA DE PANDO

**VICERRECTORADO**

**DIRECCIÓN DE POSGRADO**

**MONOGRAFÍA PARA OPTAR EL DIPLOMADO EN FÓRMULAS MAGISTRALES Y FARMACOTECNIA**

**"FORMULACION MAGISTRAL DE CÁPSULAS DURAS CON CÚRCUMA, NONI, PIMIENTA Y LINAZA PARA LA ARTRITIS"**

**POSTULANTE:**

**MARLENE AMANDA TOCONAS TESORERO**

**COBIJA - PANDO - BOLIVIA**

**2025**

## DEDICATORIA

A mis padres, por su inquebrantable apoyo y motivación, pilares fundamentales en cada paso de mi formación. A mis docentes, por compartir su sabiduría y guiarme en este camino de aprendizaje, a la Universidad Amazónica de Pando, por ser el espacio donde mis aspiraciones se transforman en conocimiento.

## AGRADECIMIENTO

Mi más sincero agradecimiento a **Dios**, por la fortaleza, la sabiduría y la guía que me brindó para culminar esta monografía.

**INDICE**

INTRODUCCIÓN.....1

1. JUSTIFICACION……3

2. EL PROBLEMA A INVESTIGAR.....6

2.1. DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN PROBLEMÁTICA.....6

2.2. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....9

2.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA CIENTÍFICO.....11

2.4. DEFINICIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO…….23

3.2. OBJETIVO .....11

3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO.....11

4. SUSTENTO TEÓRICO, DEBATE Y REFLEXIÓN.....12

4.1. Formulación de capsulas duras …… 24

4.1.1. Cúrcuma (*Curcuma longa* L.) y sus Efectos en la Artritis.....12

4.1.2. Noni (*Morinda citrifolia*) y su potencial en la Artritis.....14

4.1.3. La pimienta (Piper nigrum).....15

4.1.3.1. La Pimienta y sus Efectos en la Artritis.....15

a) Inhibición de Vías Inflamatorias (NF-κB, COX-2, iNOS).....16

4.1.4. Linaza (*Linum usitatissimum*) y sus Beneficios para la Artritis.....18

4.1.5. Investigaciones sobre Formulación de Cápsulas Duras con Extractos Naturales…19

4.1.5.1. Selección de Excipientes y Métodos de Llenado.....19

4.1.5.2. Estabilidad y Biodisponibilidad de Compuestos Naturales en Cápsulas.....19

4.1.6. Vacíos de Conocimiento y Justificación de la Investigación.....20

4.3.1. Fisiopatología de la Artritis y Marcadores Inflamatorios.....21

4.3.2. Mecanismos de Acción de los Compuestos Activos.....22

4.3.3. Principios de Farmacognosia y Fitoquímica.....24

4.3.4. Principios de Farmacotecnia y Diseño de Formulaciones Sólidas Orales.....25

4.4.1. Medicina Tradicional y Complementaria (MTC) e Integración con la Medicina Convencional.....26

4.4.2. Paradigma de la Prevención y Mejora de la Calidad de Vida en Enfermedades Crónicas.....28

4.4.3. Concepto de Nutracéuticos y Alimentos Funcionales.....29

4.4.4. Modelos de Investigación Traslacional en Fitoterapia.....30

4.5. Marco Conceptual.....31

4.5.1. Formulación Magistral.....31

4.5.2. Cápsulas Duras.....31

4.5.3. Artritis.....31

4.5.4. Cúrcuma (*Curcuma longa*) y Curcumina.....32

4.5.5. Noni (*Morinda citrifolia*).....32

4.5.6. Pimienta Negra (*Piper nigrum*) y Piperina.....32

4.5.7. Linaza (*Linum usitatissimum*) y Omega-3 / Lignanos.....33

4.5.8. Nutracéuticos y Alimentos Funcionales.....33

4.5.9. Sinergia.....33

4.5.10. Estabilidad del Producto.....34

4.5.11. Biodisponibilidad.....34

4.6.1. Historia de la Cúrcuma (*Curcuma longa* L.).....34

4.6.2. Historia del Noni (*Morinda citrifolia*).....35

4.6.3. Historia de la Linaza (*Linum usitatissimum*).....36

4.6.4. Historia de la Pimienta Negra (*Piper nigrum*).....37
4.6.5. Historia del Tratamiento de la Artritis.....38
4.7.1. Prevalencia y Carga de la Artritis en la Actualidad.....40
4.7.2. Auge de la Medicina Natural y Nutracéuticos.....40
4.7.3. Marco Regulatorio y Cultural en Bolivia.....41
4.7.4. El Problema a Investigar en la Actualidad.....41
4.8.1. Marco Legal y Normativo.....42
4.8.2. Ley del Medicamento (Ley N° 1737 del 18 de diciembre de 1996).....43
4.8.2.4. Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud (AGEMED) y su Rol Regulador.....44
4.9. Proporciones de los Componentes (Cápsula de 500 mg).....44
4.9.1. Pesado de Ingredientes.....45
4.9.2. Tamizado y Preparación de los Polvos.....45
4.9.3. Mezclado de los Polvos.....46
4.9.4. Encapsulado.....46
4.9.5. Envasado y Acondicionamiento.....47
4.10. Marco Normativo en Bolivia.....47
4.11. Marco Institucional……62
4.11.1. Actores Involucrados.....48
4.11.2. Ministerio de Salud y Deportes (MSyD) de Bolivia.....48
4.11.3. Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud (AGEMED).....48
4.11.4. Servicios Departamentales de Salud (SEDES) de Oruro.....49
4.11.5. Productores y Distribuidores de Materias Primas.....50
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....50

5.1. CONCLUSIONES GENERALES....50
5.2. RECOMENDACIONES....51
6. APORTE CIENTIFICO Y SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN....51
6.1. Aporte Científico y Social de la Investigación....51
6.2. Aporte Científico....51
6.3. Aporte Social....52
7. BIBLIOGRAFÍA....55

INDICE CUADRO

CUADTO No1. PROPORCIONES DE LOS COMPONENTES PARA LA FORMULACIÓN MAGISTRAL CAPSULA DURAS PARA LA ARTRITIS……59

## RESUMEN

**Palabras clave:** Artritis, inflamación, capsula, formulación magistral

La artritis es una enfermedad inflamatoria crónica que impacta en la calidad de vida a nivel global y, en Oruro, Bolivia, representa una afección prevalente con alta morbilidad. A pesar de los tratamientos farmacológicos convencionales, su uso prolongado conlleva efectos adversos considerables (gastrointestinales, cardiovasculares, renales), lo que impulsa la búsqueda de alternativas más seguras y efectivas. En este contexto, diversas plantas medicinales han emergido como opciones prometedoras.

Esta monografía se centra en el desarrollo de una formulación magistral de cápsulas duras que combina cúrcuma, noni, pimienta y linaza. La cúrcuma (Curcuma longa), con su principio activo curcumina, es reconocida por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, aunque su baja biodisponibilidad se mejora significativamente con la piperina de la pimienta negra (Piper nigrum). El noni (Morinda citrifolia) aporta propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, y la linaza (Linum usitatissimum) es una rica fuente de ácidos grasos omega-3 con potentes efectos antiinflamatorios.

El estudio aborda el problema de la baja efectividad de los tratamientos naturales existentes para la artritis, debido a la falta de formulaciones optimizadas que garanticen la biodisponibilidad y sinergia de sus componentes. Se investigará la eficacia y seguridad de esta combinación en la reducción de síntomas (dolor, inflamación, rigidez) y mejorar la calidad de vida en pacientes adultos con artritis en Oruro, Bolivia. El plan incluye reclutamiento, administración controlada, seguimiento periódico de síntomas y efectos adversos, y análisis estadístico. El objetivo general es desarrollar una formulación que optimice la biodisponibilidad y sinergia de los componentes para el alivio sintomático de la artritis. Los objetivos específicos incluyen seleccionar extractos estandarizados con perfiles de seguridad adecuados, determinar las proporciones óptimas para maximizar el efecto sinérgico y la biodisponibilidad de la curcumina, e investigar la efectividad

terapéutica en individuos con artritis. El estado del arte respalda las propiedades individuales de estos componentes y la importancia de la piperina para la biodisponibilidad de la curcumina, justificando la relevancia de esta formulación combinada.

## ABSTRAC

**Keywords:** Arthritis, Inflammation, Capsule, Master formulation

Arthritis is a chronic inflammatory disease that significantly impacts global quality of life and is highly prevalent in Oruro, Bolivia. While conventional pharmacological treatments offer symptomatic relief, their prolonged use often leads to considerable adverse effects (gastrointestinal, cardiovascular, renal). This drives the search for safer, more effective complementary alternatives, with various medicinal plants showing promise.

This monograph focuses on developing a master formulation of hard capsules that combines turmeric (*Curcuma longa*), noni (*Morinda citrifolia*), black pepper (*Piper nigrum*), and flaxseed (*Linum usitatissimum*). Turmeric's active compound, curcumin, offers potent anti-inflammatory and antioxidant properties, with its low bioavailability significantly enhanced by piperine from black pepper. Noni contributes immunomodulatory and anti-inflammatory benefits, while flaxseed is a rich source of anti-inflammatory omega-3 fatty acids.

The study addresses the limited effectiveness of current natural arthritis treatments due to a lack of optimized formulations that ensure component bioavailability and synergy. We will investigate the efficacy and safety of this specific combination in reducing pain, inflammation, and stiffness, and improving the quality of life of adult arthritis patients in Oruro, Bolivia. The research plan includes patient recruitment, controlled capsule administration, periodic monitoring of symptoms and adverse effects, and statistical analysis. Our general objective is to develop a formulation that optimizes the bioavailability and synergy of these components for symptomatic arthritis relief. Specific objectives involve selecting standardized extracts with appropriate safety profiles, determining optimal ingredient proportions to maximize synergistic effects and curcumin's bioavailability, and investigating the therapeutic effectiveness of the capsules in individuals with arthritis. Existing literature supports the individual properties of

these components and piperine's role in enhancing curcumin's absorption, thereby justifying the relevance of this innovative combined formulation.

## INTRODUCCIÓN

La artritis, es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las articulaciones y por tanto a millones de personas a nivel mundial, caracterizándose por el dolor, rigidez e hinchazón articular, lo que conduce a una disminución significativa en la calidad de vida y la funcionalidad (Organización Mundial de la Salud, 2021, 2023). En Bolivia, y específicamente en la región de Oruro, esta afección representa una de las enfermedades crónicas más prevalentes, impactando considerablemente el bienestar de la población debido al dolor persistente, la inflamación y la limitación funcional que provoca.

A pesar de los avances en los tratamientos farmacológicos convencionales, como los fármacos antiinflamatorios no esteroides y los modificadores de la enfermedad, su uso prolongado puede estar asociado con una gama de efectos adversos significativos, incluyendo problemas gastrointestinales, cardiovasculares y renales (Singh et al., 2017). Estas limitaciones impulsan a muchos pacientes a buscar alternativas complementarias para el manejo de sus síntomas, dada la necesidad de explorar terapias que ofrezcan un perfil de seguridad más favorable y que puedan mejorar su calidad de vida (Smith & Jones, 2022).

En este contexto, diversas plantas medicinales han ganado atención por sus potenciales propiedades antiinflamatorias y analgésicas. La creciente prevalencia de la artritis y la búsqueda de tratamientos más seguros y efectivos han impulsado la identificación y el estudio de estas alternativas. A través de la revisión de literatura científica y la observación de prácticas populares, se ha evidenciado un interés considerable en el uso de Noni (*Morinda citrifolia*), Cúrcuma (*Curcuma longa*) Pimienta (Piper nigrum) y Linaza (*Linum usitatissimum*) por sus componentes bioactivos que podrían ofrecer beneficios en el contexto de la artritis (González et al., 2021; García et al., 2019; Pérez & Rodríguez, 2020).

La cúrcuma (*Curcuma longa*), con su principio activo principal la curcumina, ha sido ampliamente estudiada por sus potentes efectos antiinflamatorios y antioxidantes (Hewlings & Kalman, 2017). Sin embargo, un desafío notable en su aplicación ha sido su baja biodisponibilidad, un problema que se ha demostrado que puede ser significativamente

mejorado por la adición de piperina, un compuesto presente en la pimienta negra (*Piper nigrum*) (Shoba et al., 1998).

Adicionalmente, el noni (*Morinda citrifolia*) ha ganado atención por sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, atribuidas a una variedad de fitoquímicos presentes en su fruto (Wang et al., 2021). Por su parte, la linaza (*Linum usitatissimum*) es reconocida por ser una fuente rica en ácidos grasos omega-3, particularmente ácido alfa-linolénico (ALA), los cuales poseen importantes propiedades antiinflamatorias que pueden contribuir al manejo de condiciones como la artritis (Mokgehle & Mabelebele, 2021).

Por tanto, la farmacia magistral emerge como una herramienta valiosa en este escenario, al permitir la preparación de medicamentos personalizados ajustados a las necesidades específicas de cada paciente, a partir de ingredientes de calidad controlada (López et al., 2019). Esta aproximación es particularmente relevante en el contexto boliviano, donde la integración estructurada de los conocimientos sobre la eficacia y seguridad de estas plantas aún es limitada.

Considerando las limitaciones de los tratamientos convencionales y el potencial terapéutico de estos ingredientes naturales, la presente monografía se enfoca en la formulación magistral de cápsulas duras que combinan cúrcuma, noni, pimienta y linaza, buscando ofrecer una alternativa complementaria para el manejo de la artritis.

La creciente prevalencia de la artritis y la búsqueda de tratamientos más seguros y efectivos impulsaron la identificación del problema. A través de la revisión de literatura científica y la observación de prácticas populares, se evidenció un interés considerable en el uso de estas plantas. No obstante, la integración de estos conocimientos en un marco estructurado que evalúe su eficacia y seguridad en el contexto boliviano es limitada.

Sin embargo, se plantea la pregunta de investigación que es: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso combinado de noni, cúrcuma, pimienta y linaza como tratamiento complementario en la reducción de los síntomas y la mejora de la calidad de vida en pacientes con artritis en la población adulta de Oruro, Bolivia?

Cuyo objeto de estudio es el efecto del uso combinado de Noni, Cúrcuma, Pimienta y Linaza en el manejo de la artritis. Se buscará comprender cómo estas plantas, utilizadas de forma conjunta, influyen en los parámetros clínicos y subjetivos de la enfermedad.

Donde se va evaluar la eficacia y seguridad de la capsula dura de Noni, Cúrcuma, Pimienta y Linaza en la reducción de los síntomas (dolor, inflamación, rigidez) y la mejora de la calidad de vida en pacientes adultos con artritis en Oruro, Bolivia, durante un período de seis meses.

Para abordar esta investigación, se ha establecido un plan de trabajo riguroso. Este incluirá una fase inicial de reclutamiento de participantes con diagnóstico de artritis, seguido de la administración controlada de las capsulas de Noni, Cúrcuma Pimienta y Linaza. Se realizará un seguimiento periódico para monitorear la evolución de los síntomas a través de escalas de dolor y cuestionarios de calidad de vida, así como para registrar cualquier efecto adverso. Los datos recopilados serán analizados estadísticamente para determinar la significancia de los hallazgos. Finalmente, se elaborará un informe con las conclusiones y recomendaciones derivadas del estudio.

## 1. JUSTIFICACION

La artritis, es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta las articulaciones, representa un problema de salud pública significativo, impactando negativamente la calidad de vida de millones de personas en todo el mundo. Caracterizada por dolor, rigidez, inflamación y, en etapas avanzadas, deformidad articular, la artritis limita la movilidad y reduce la capacidad de los pacientes para realizar actividades cotidianas, generando un considerable impacto socioeconómico y una dependencia de tratamientos farmacológicos que, si bien alivian los síntomas, a menudo conllevan efectos secundarios indeseables a largo plazo.

La presente investigación se propone resolver la necesidad de alternativas terapéuticas más naturales y con menos efectos adversos para el manejo de la artritis. Se busca ofrecer una opción complementaria o coadyuvante a los tratamientos convencionales, mejorando la calidad de vida

de los pacientes y reduciendo su dependencia de fármacos con perfiles de seguridad menos favorables.

La investigación es pertinente y necesaria debido al creciente interés en la medicina natural y en la búsqueda de soluciones integrales para enfermedades crónicas. La cúrcuma, el noni, la pimienta y la linaza son reconocidos por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras, respaldadas por estudios científicos preliminares. Sin embargo, su aplicación en una formulación magistral específica para la artritis, combinando sus sinergias, no ha sido explorada exhaustivamente. Efectuar esta investigación permitirá validar y optimizar la combinación de estos componentes naturales en una formulación farmacéutica adecuada, como son las cápsulas duras, garantizando su dosificación precisa y biodisponibilidad.

El estudio se realizará con el fin de desarrollar una formulación magistral estandarizada y segura que combine las propiedades beneficiosas de la cúrcuma, noni, pimienta y linaza. Esto permitirá ofrecer una alternativa terapéutica basada en la evidencia científica, proporcionando alivio sintomático y, potencialmente, mejorando el pronóstico a largo plazo de los pacientes con artritis.

La importancia de esta investigación radica en su potencial para contribuir al desarrollo de nuevas opciones de tratamiento para la artritis, una enfermedad que impone una carga significativa a los sistemas de salud y a los individuos. Al explorar el potencial de ingredientes naturales con propiedades farmacológicas conocidas, se abre una vía para la innovación en el campo de la fitoterapia y la medicina complementaria.

La conveniencia de esta investigación es evidente desde múltiples perspectivas. Desde el punto de vista del paciente, ofrece una opción menos invasiva y potencialmente con menos efectos secundarios que los tratamientos farmacológicos actuales. Desde el punto de vista farmacéutico, representa una oportunidad para el desarrollo de formulaciones magistrales personalizadas y de alta calidad. Desde el punto de vista económico, podría reducir los costos asociados a los tratamientos a largo plazo y las complicaciones de la artritis. Además, al enfocarse en componentes naturales, se promueve un enfoque más holístico de la salud.

El aporte principal de esta investigación será la formulación magistral optimizada de cápsulas duras que integren cúrcuma, noni, pimienta y linaza, validando su estabilidad, dosificación y potencial eficacia. Además, se generará conocimiento científico sobre la sinergia de estos componentes en el contexto de la artritis, lo que podría sentar las bases para futuros estudios clínicos más amplios. Se establecerá una metodología para la preparación de estas cápsulas, facilitando su replicabilidad y control de calidad.

Los beneficios de la investigación serán múltiples. Los pacientes con artritis podrán acceder a una alternativa natural que les permita mejorar su calidad de vida, reducir el dolor y la inflamación, y potencialmente disminuir la necesidad de medicamentos convencionales. Los profesionales de la salud contarán con una nueva herramienta terapéutica para ofrecer a sus pacientes. La industria farmacéutica y de productos naturales se beneficiará de la información generada para el desarrollo de nuevos productos. A nivel social, se promoverá un mayor conocimiento sobre el potencial de los productos naturales en el manejo de enfermedades crónicas.

La investigación servirá como una base sólida para la aplicación práctica de esta formulación en la práctica clínica magistral. Los resultados permitirán a los farmacéuticos magistrales elaborar estas cápsulas con confianza y calidad, brindando una opción terapéutica innovadora. Asimismo, los hallazgos podrían impulsar estudios clínicos futuros para evaluar la eficacia y seguridad de esta formulación a gran escala. En última instancia, servirá como un catalizador para una mayor integración de la fitoterapia en el manejo integral de la artritis.

Uno de los beneficios más significativos de esta investigación es coadyuvar en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con artritis. Nuestra formulación magistral busca ofrecer una alternativa que no solo alivie los síntomas, sino que también minimice la dependencia de fármacos convencionales, los cuales a menudo conllevan efectos adversos gastrointestinales, cardiológicos y renales. Al reducir la exposición a estos efectos negativos, se espera que los pacientes experimenten un alivio más seguro y sostenible, promoviendo una mejor salud general.

Los beneficiarios directos de esta investigación serán principalmente los pacientes diagnosticados con artritis que buscan opciones de tratamiento más naturales y con menos efectos secundarios. Adicionalmente, los farmacéuticos magistrales se beneficiarán al contar con una formulación validada y documentada para ofrecer a sus pacientes. Los médicos y otros profesionales de la salud también se beneficiarán al disponer de una nueva alternativa terapéutica para considerar en sus planes de tratamiento. Finalmente, la comunidad científica se beneficiará del conocimiento generado, abriendo nuevas líneas de investigación en el campo de la fitoterapia para enfermedades inflamatorias crónicas.

## 2. EL PROBLEMA A INVESTIGAR

Determinar la eficacia de la formulación magistral de cápsulas duras a base de cúrcuma, noni, pimienta y linaza como tratamiento complementario para la reducción de los síntomas (dolor, inflamación y rigidez) y la mejora de la calidad de vida en pacientes con artritis en Oruro.

### 2.1. DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

La artritis, es una enfermedad reumática crónica caracterizada por inflamación y dolor articular, constituye un desafío significativo para la salud pública a nivel global, regional y local. Su naturaleza progresiva impacta drásticamente la calidad de vida de los pacientes, causando limitaciones funcionales, discapacidad y una considerable carga económica para los sistemas de salud y las familias (Woolf & Pfleger, 2003; Cross et al., 2014). Esta realidad compleja y multidimensional resalta la urgencia de buscar soluciones que aborden de manera efectiva las necesidades insatisfechas de los pacientes.

La incidencia y prevalencia de la artritis son fenómenos crecientes y preocupantes a nivel mundial. La osteoartritis (OA), la forma más común, afecta a millones de personas, con una prevalencia que aumenta exponencialmente con la edad (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020). Se estima que la OA impacta a más de 500 millones de individuos globalmente, posicionándose como una de las principales causas de discapacidad (Cross et al., 2014; GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020).

En América Latina, la situación es similar; datos epidemiológicos sugieren una alta prevalencia de enfermedades reumáticas, incluida la artritis, con un impacto considerable en la población adulta mayor (Pelaez-Ballestas et al., 2011). En Bolivia, aunque las estadísticas precisas pueden ser limitadas, la observación empírica en centros de salud de Oruro y centros de atención primaria revela un número creciente de pacientes que buscan atención por dolor articular crónico y síntomas de artritis, lo que indica una incidencia y prevalencia notables dentro de la población, especialmente en grupos de edad avanzada y aquellos con actividades físicas exigentes o predisposición genética.

Específicamente en relación con la artritis reumatoide, datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicados en 2020, reportan que las muertes causadas por esta enfermedad en Bolivia ascendieron a 111 por año, lo que representa el 0.15% de todas las muertes. La tasa de mortalidad por edad fue de 1.00 por cada 100,000 habitantes, ubicando a Bolivia en el séptimo lugar a nivel mundial en este indicador (UPDS, 2022; World Life Expectancy, 2020). Si bien estas cifras se refieren a la mortalidad por artritis reumatoide y no directamente a la prevalencia general de todos los tipos de artritis, un artículo sobre la prevalencia de la artritis reumatoide en pacientes asegurados a la Caja Nacional de Salud en Camargo (Bolivia) estima que "en Bolivia afecta entre el 0.5 y 1% de las personas, eso significa que hay 100.000 afectados con este mal, y, sobre todo, son individuos que se encuentran en la etapa productiva de la vida, cuyas edades oscilan entre los 25 y 45 años" (Bio Scientia, 2018, p. 7). Otros estudios y referencias globales indican que la artritis reumatoide afecta aproximadamente entre el 0.3% y el 1.2% de la población mundial, con variaciones por país y etnia (PMC - PubMed Central, n.d.). En Latinoamérica, la prevalencia se ha estimado entre 0.2% y 0.5% en población mayor de 16 años (PMC - PubMed Central, n.d.). Estas cifras, aunque no exhaustivas para todos los tipos de artritis en Bolivia, señalan una problemática de salud pública considerable y en crecimiento.

Históricamente, el manejo de la artritis ha evolucionado desde remedios tradicionales hasta enfoques farmacológicos complejos. A nivel mundial, el tratamiento estándar incluye analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoides y, en casos específicos, fármacos modificadores de la enfermedad (Singh et al., 2008). Sin embargo, el uso prolongado

de AINEs y corticoides está asociado con efectos secundarios gastrointestinales, cardiovasculares y renales (Bhala et al., 2013; Da Costa et al., 2017), lo que impulsa la búsqueda de terapias complementarias y alternativas con un perfil de riesgo más favorable.

En América Latina, la prevalencia de enfermedades crónicas, incluida la artritis, ha llevado a un interés creciente en la medicina tradicional y los remedios naturales. No obstante, estos a menudo carecen de formulaciones estandarizadas y respaldo científico riguroso (Montenegro, 2016). En Bolivia, las comunidades andinas han utilizado plantas medicinales durante siglos para aliviar dolores y afecciones inflamatorias, lo que demuestra una arraigada tradición local en la búsqueda de soluciones naturales para problemas como la artritis (Bourdy et al., 2000). Sin embargo, estas prácticas no siempre se integran con enfoques científicos modernos para optimizar su eficacia y seguridad, creando una oportunidad para el desarrollo de formulaciones magistrales que conjuguen la sabiduría ancestral con la evidencia científica.

La lógica del problema radica en la persistencia del dolor y la inflamación en pacientes con artritis, a pesar de los tratamientos convencionales, y la creciente necesidad de alternativas más seguras y efectivas. Si bien las terapias farmacológicas existentes ofrecen alivio, sus limitaciones, especialmente en términos de efectos secundarios a largo plazo, generan una demanda insatisfecha de opciones complementarias y naturales que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes sin comprometer su salud general.

La curcumina, el principal componente activo de la cúrcuma, es reconocida por su potente efecto antiinflamatorio y antioxidante (Hewlings & Kalman, 2017). Sin embargo, su baja biodisponibilidad en el cuerpo humano limita significativamente su efecto terapéutico cuando se consume de forma aislada o en preparaciones simples (Anand et al., 2007). Esto significa que, a pesar de sus propiedades beneficiosas, una gran parte de la curcumina ingerida no es absorbida ni utilizada eficazmente por el organismo. Otros componentes naturales como la pimienta (Piper nigrum) que activa a la curcumina, el noni (*Morinda citrifolia*) y la linaza (*Linum usitatissimum*) también poseen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes prometedoras (Wang et al., 1999; Parikh et al., 2016).

Sin una formulación adecuada que optimice la absorción (como la inclusión de piperina de la pimienta para mejorar la biodisponibilidad de la curcumina) y combine sinérgicamente estos ingredientes, gran parte de su potencial terapéutico se pierde. Esto genera una brecha significativa entre el conocimiento científico sobre los beneficios individuales de estos ingredientes naturales y su aplicación práctica y efectiva para aliviar los síntomas de la artritis. Dicha brecha se traduce en un sufrimiento continuo para los pacientes debido a la falta de opciones efectivas y bien toleradas, y una sobrecarga para los sistemas de salud que no siempre pueden ofrecer soluciones definitivas sin efectos adversos significativos. La situación actual exige la investigación y el desarrollo de formulaciones magistrales innovadoras que superen estas limitaciones, aprovechando el potencial de los compuestos naturales para brindar un alivio real y sostenible a los pacientes con artritis en Oruro.

## 2.2. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

De la compleja situación problemática descrita, el problema más trascendental y que nos interesa abordar es la baja efectividad de los tratamientos naturales existentes para la artritis debido a la falta de formulaciones optimizadas que garanticen la biodisponibilidad y sinergia de sus componentes activos. La evidencia sugiere que, a pesar de las propiedades individuales de la cúrcuma, noni y linaza, su impacto es limitado si no se mejora su absorción y se combinan adecuadamente.

El contexto de estudio es la población de Oruro, Bolivia, particularmente aquellos individuos que padecen artritis y buscan opciones terapéuticas para gestionar sus síntomas. Nos centraremos en el desarrollo de una formulación específica que pueda ser accesible y replicable en el ámbito de la formulación magistral farmacéutica.

El objeto de estudio como problema es la ineficacia o subutilización de los principios activos de la cúrcuma, pimienta, noni y linaza para el alivio de la artritis, específicamente la baja biodisponibilidad de la curcumina y la ausencia de una formulación sinérgica estandarizada que maximice el potencial antiinflamatorio y analgésico de estos ingredientes naturales.

Principalmente, los adultos mayores y personas de mediana edad son los más afectados por la artritis, tanto de áreas urbanas y periurbanas de Oruro, Bolivia. Estas poblaciones a menudo recurren a remedios naturales por tradición o por limitaciones económicas en el acceso a fármacos convencionales, lo que hace crucial optimizar la eficacia de estas alternativas.

Las causas del problema son: Baja biodisponibilidad inherente de la curcumina, donde el cuerpo la absorbe y metaboliza rápidamente, reduciendo su concentración activa. Falta de estandarización en el uso de plantas medicinales, siendo las preparaciones tradicionales a menudo carecen de dosis y combinaciones precisas. Ausencia de vehículos o potenciadores de absorción, no se emplean coadyuvantes que mejoren la asimilación de los principios activos. Conocimiento limitado sobre la sinergia entre componentes naturales, no se aprovecha al máximo el efecto combinado de los ingredientes.

Las consecuencias son: Persistencia del dolor y la inflamación, donde los pacientes no logran un alivio efectivo de sus síntomas. Los pacientes gastan recursos en productos que no ofrecen el beneficio esperado. Al no haber formulaciones estandarizadas, el riesgo de dosificaciones incorrectas o combinaciones inapropiadas aumenta. La artritis sigue impactando negativamente la movilidad y el bienestar general. Las personas con artritis a menudo recurren a fármacos para controlar el dolor, pero su uso prolongado afecta negativamente los sistemas digestivo, cardiovascular y renal.

Hasta ahora, la solución para la artritis se ha centrado en tratamientos farmacológicos (AINEs, corticoides, etc.). En el ámbito de la medicina natural, se han comercializado suplementos individuales de cúrcuma o noni, y se ha promovido el consumo de linaza. Sin embargo, la investigación ha demostrado que la adición de piperina (de la pimienta) mejora la biodisponibilidad de la curcumina, lo cual es un avance importante. No obstante, existe una brecha en la formulación magistral específica que combine estos cuatro ingredientes (cúrcuma, noni, pimienta y linaza) en una cápsula dura con dosis óptimas y garantizando su sinergia para maximizar el efecto antiartrítico, especialmente para la población boliviana.

## 2.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA CIENTÍFICO

¿Cómo una formulación magistral de cápsulas duras a base de cúrcuma, noni, pimienta y linaza puede optimizar el alivio de los síntomas de la artritis mediante la mejora de la biodisponibilidad y el efecto sinérgico de sus componentes?

## 2.4. DEFINICIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO

El objeto de estudio de esta monografía es la formulación, de cápsulas duras que contienen cúrcuma, noni, pimienta y linaza, destinadas la artritis. Este estudio se centrará en las propiedades fisicoquímicas, la composición óptima y el potencial terapéutico de esta combinación de ingredientes naturales, con el fin de desarrollar un producto farmacéutico individualizado que complemente las opciones de tratamiento existentes para los pacientes con artritis en Oruro, Bolivia.

# 3. OBJETIVOS

## 3.1. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una formulación magistral de cápsulas duras a base de cúrcuma, noni, pimienta y linaza para el alivio sintomático de la artritis, optimizando la biodisponibilidad y la sinergia de sus componentes activos.

## 3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

Seleccionar los extractos y/o polvos estandarizados de cúrcuma, noni, pimienta y linaza con las características fitoquímicas y perfiles de seguridad adecuados para su inclusión en la formulación.

Determinar las proporciones óptimas de cada ingrediente (cúrcuma, noni, pimienta y linaza) que maximicen el efecto sinérgico antiinflamatorio y la biodisponibilidad de la curcumina en la formulación final.

Investigar la efectividad terapéutica de las cápsulas duras en base a curcuma, noni, pimienta y linaza en individuos con artritis.

## 4. SUSTENTO TEÓRICO, DEBATE Y REFLEXIÓN

### 4.1. Elaboración de capsulas duras

La elaboración de cápsulas duras a base de cúrcuma, noni, linaza y pimienta, para el manejo de la artritis implica una revisión crítica y sistemática de la literatura científica existente. Esta sección no solo identifica lo que ya se sabe sobre cada componente y su acción en la artritis, sino que también resalta las metodologías empleadas, los resultados obtenidos, las controversias, los vacíos de conocimiento y las oportunidades para una nueva investigación. Al hacerlo, se justifica la relevancia y originalidad del presente proyecto.

Para poder sustentar el trabajo de investigación se revisó textos, artículos científicos sin embargo no existe material bibliográfico respecto al tema planteado, sin embargo se tiene material bibliográfico de forma separada que coadyuba al trabajo propuesto.

#### 4.1.1. Cúrcuma (*Curcuma longa* L.) y sus Efectos en la Artritis

La cúrcuma, específicamente su principal compuesto bioactivo, la curcumina, ha sido extensamente estudiada por sus potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Estas características la hacen un candidato prometedor para el tratamiento de diversas formas de artritis, como la osteoartritis (OA) y la artritis reumatoide (AR).

#### 4.1.1.1. Mecanismos de Acción y Evidencia Preclínica

La curcumina ejerce sus efectos antiinflamatorios al modular múltiples vías de señalización intracelular implicadas en la inflamación. Se ha demostrado que inhibe el factor nuclear kappa B (NF-κB), un regulador maestro de la inflamación, lo que a su vez reduce la expresión de citocinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α), la Interleucina-1 beta (IL-1β) y la Interleucina-6 (IL-6) (Gupta et al., 2013).

También se ha observado que la curcumina suprime la actividad de enzimas como la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la 5-lipoxigenasa (5-LOX), claves en la producción de mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y los leucotrienos (Aggarwal & Harikumar, 2008).

A nivel antioxidante, la curcumina es un potente eliminador de radicales libres y puede aumentar la actividad de enzimas antioxidantes endógenas, protegiendo así las células del daño oxidativo, un factor importante en la progresión de la artritis (Ak & Gülçin, 2008).

#### 4.1.1.2. Evidencia Clínica y Ensayos en Humanos

Numerosos ensayos clínicos y metaanálisis han evaluado la eficacia de la curcumina en pacientes con artritis. Una revisión sistemática y metaanálisis publicada en *Frontiers in Immunology* (2022) concluyó que "la curcumina y el extracto de *Curcuma longa* pueden mejorar significativamente los síntomas clínicos y reducir los niveles de marcadores inflamatorios (como la Proteína C Reactiva y el TNF-α) en personas con artritis" (Hao et al., 2022).

Otro metaanálisis de ensayos controlados aleatorios (2016) encontró que "la suplementación con curcumina fue efectiva para reducir el dolor y mejorar la función física en pacientes con osteoartritis, con un perfil de seguridad comparable al de los AINEs" (Wang et al., 2016).

#### 4.1.1.3. Desafío de Biodisponibilidad

A pesar de sus prometedores efectos, la principal limitación de la curcumina es su baja biodisponibilidad oral, debido a su rápida metabolización y eliminación (Anand et al., 2007). Esto ha impulsado el desarrollo de formulaciones mejoradas, como complejos con piperina (que inhibe la glucuronidación hepática), liposomas, nanopartículas y fitosomas, para aumentar su absorción y eficacia terapéutica (Hewlings & Kalman, 2017; Shoba et al., 1998).

### 4.1.2. Noni (*Morinda citrifolia*) y su potencial en la Artritis

El noni, es una fruta tropical con una larga historia de uso en la medicina tradicional polinesia, ha ganado atención por sus supuestas propiedades antiinflamatorias, analgésicas e inmunomoduladoras.

#### 4.1.2.1. Compuestos Bioactivos y Mecanismos Preclínicos

Los principales compuestos bioactivos identificados en el noni incluyen iridoides, polisacáridos, antraquinonas y ácidos grasos (Wang et al., 2021). Se ha sugerido que estos compuestos actúan de forma sinérgica.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que extractos de noni pueden reducir la producción de citocinas proinflamatorias (como TNF-α, IL-1β) y óxido nítrico (NO) en macrófagos, lo que indica un efecto antiinflamatorio (Almeida et al., 2018).

Algunas investigaciones sugieren que el noni puede modular la respuesta inmune, lo cual es relevante en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (Liu et al., 2014).

#### 4.1.2.2. Evidencia Clínica y Necesidad de Investigación Rigurosa

Aunque hay numerosos informes anecdóticos y estudios preclínicos prometedores, la evidencia clínica rigurosa y a gran escala sobre la eficacia directa del noni en pacientes con artritis es más limitada en comparación con la cúrcuma (West et al., 2006).

Algunos estudios piloto y observacionales han reportado mejoras en el dolor y la movilidad en pacientes con artritis que consumen jugo de noni, pero se requiere una mayor investigación con ensayos controlados aleatorios bien diseñados para confirmar estos beneficios (Palanisamy et al., 2015). Este vacío resalta la importancia de incluir el noni en una formulación combinada que pueda potenciar sus efectos.

### 4.1.3. La pimienta (Piper nigrum)

La pimienta negra (*Piper nigrum*) es una especia ampliamente utilizada en la gastronomía y la medicina tradicional. Su principal compuesto bioactivo es la piperina, un alcaloide que le confiere su sabor picante característico y, más relevantemente para esta investigación, sus diversas propiedades farmacológicas.

#### 4.1.3.1. La Pimienta y sus Efectos en la Artritis

En el contexto de la artritis, la pimienta, a través de su principio activo la piperina, juega un papel crucial por dos vías principales:

Mejora de la Biodisponibilidad de la Curcumina: Este es su efecto más conocido y estudiado. La curcumina, el principal compuesto activo de la cúrcuma, posee una biodisponibilidad oral intrínsecamente baja debido a su pobre absorción y rápido metabolismo. La piperina actúa como un potente inhibidor de las enzimas hepáticas (como la UDP-glucuronosiltransferasa) y de eflujo (como la glicoproteína P) que metabolizan y expulsan la curcumina del cuerpo, respectivamente. Al inhibir estas vías, la piperina puede aumentar significativamente la absorción y la

concentración plasmática de la curcumina, multiplicando así sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes.

Propiedades Antiinflamatorias y Antioxidantes Intrínsecas: Además de su papel como "potenciador" de la curcumina, la piperina por sí misma exhibe actividades antiinflamatorias y antioxidantes que contribuyen directamente al manejo de la artritis.

#### 4.1.3.2. Principios Activos

El principal principio activo de la pimienta negra con relevancia para la artritis es: la Piperina: un alcaloide que constituye entre el 5% y el 9% del peso seco de la pimienta negra. Es responsable de la mayoría de sus propiedades farmacológicas. Los mecanismos de acción y evidencia preclínica, es que la piperina ejerce sus efectos beneficiosos en la artritis, y la evidencia que los respalda en estudios preclínicos, son los siguientes:

**a) Inhibición de Vías Inflamatorias (NF-κB, COX-2, iNOS)**

El mecanismo de la piperina ha demostrado inhibir la activación del factor nuclear kappa-B (NF-κB), un complejo proteico que juega un papel central en la regulación de la respuesta inflamatoria y la expresión de genes proinflamatorios. Al suprimir NF-κB, la piperina reduce la producción de mediadores inflamatorios clave.

La evidencia preclínica de los estudios *in vitro* y en modelos animales han mostrado que la piperina puede disminuir la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima crucial en la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, y el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), que produce óxido nítrico, un potente mediador de la inflamación. Por ejemplo, en modelos de artritis inducida en roedores, la administración de piperina ha llevado a una reducción en los marcadores de inflamación y daño articular (Shoba et al., 1998; Wang et al., 2021).

**b) Modulación de Citoquinas Proinflamatorias**

El mecanismo de la piperina puede modular la liberación de diversas citoquinas, que son proteínas que actúan como mensajeros celulares en la respuesta inmune e inflamatoria. Se ha observado que la piperina reduce la producción de citoquinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α) y las Interleucinas (IL-1β, IL-6).

La evidencia preclínica en investigaciones preclínicas ha evidenciado que la piperina disminuye los niveles séricos y tisulares de estas citoquinas en modelos animales de inflamación y artritis. Esta supresión de citoquinas es un mecanismo clave para mitigar la cascada inflamatoria que caracteriza a la artritis (Wang et al., 2021).

**c) Actividad Antioxidante**

El mecanismo de la artritis, especialmente la osteoartritis, está asociada con un aumento del estrés oxidativo en las articulaciones. La piperina posee propiedades antioxidantes que le permiten neutralizar radicales libres y reducir el daño oxidativo a los tejidos.

La evidencia preclínica en estudios in vitro ha demostrado la capacidad de la piperina para barrer radicales libres y aumentar la actividad de enzimas antioxidantes endógenas, lo que sugiere un papel en la protección del cartílago y otros tejidos articulares del daño oxidativo.

**d) Efectos Condroprotectores (Indirectos y Directos)**

Si bien la evidencia directa de la condroprotección de la piperina es menos extensa que la de otros compuestos como la glucosamina o condroitina, su potente efecto antiinflamatorio y antioxidante contribuye indirectamente a la protección del cartílago al reducir el ambiente proinflamatorio y oxidativo que degrada el cartílago. Algunos estudios sugieren que, al mitigar la inflamación crónica, la piperina podría ayudar a preservar la matriz extracelular del cartílago.

La evidencia se infiere principalmente de su capacidad para reducir la degradación de componentes de la matriz extracelular y la producción de metaloproteinasas de matriz (MMPs), enzimas que degradan el cartílago, en condiciones inflamatorias.

### 4.1.4. Linaza (*Linum usitatissimum*) y sus Beneficios para la Artritis

La linaza es reconocida por su alto contenido de ácidos grasos omega-3 (principalmente ácido alfa-linolénico, ALA) y lignanos, componentes que le confieren propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

#### 4.1.4.1. Ácidos Grasos Omega-3 y Antiinflamación

El ácido alfa-linolénico (ALA), un ácido graso esencial, puede ser convertido en el cuerpo en ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), los cuales son conocidos por sus potentes efectos antiinflamatorios (Calder, 2015).

Estos ácidos grasos compiten con el ácido araquidónico (un ácido graso proinflamatorio) por las mismas enzimas ciclooxigenasa y la lipooxigenasa (COX y LOX), resultando en la producción de mediadores lipídicos menos inflamatorios (series 3 de prostaglandinas y series 5 de leucotrienos) y, crucialmente, de resolvinas, protectinas y maresinas, que son lípidos pro-resolución que promueven activamente la terminación de la inflamación (Serhan et al., 2008).

Un metaanálisis de Vibefarma (2023) sobre el omega-3 para la artritis reumatoide afirmó que "se ha comprobado tanto en animales como en humanos que el omega 3 mejora los síntomas de artritis reumatoide, incluso después de una o dos semanas de tratamiento" (Vibefarma, 2023).

#### 4.1.4.2. Lignanos y su Rol Antioxidante/Antiinflamatorio:

Los lignanos son fitoestrógenos que se encuentran abundantemente en la linaza. Poseen propiedades antioxidantes significativas y pueden influir en la modulación del sistema inmune y en la reducción de marcadores de inflamación (Prasad, 2015).

### 4.1.5. Investigaciones sobre Formulación de Cápsulas Duras con Extractos Naturales

La elaboración de cápsulas duras es una forma farmacéutica común y eficaz para la administración oral de extractos vegetales. El estado del arte en esta área se centra en la estabilidad, biodisponibilidad y control de calidad de las formulaciones.

#### 4.1.5.1. Selección de Excipientes y Métodos de Llenado

Estudios han investigado la compatibilidad de diferentes excipientes (diluyentes como lactosa, celulosa microcristalina; lubricantes como estearato de magnesio; desintegrantes como croscarmelosa sódica) con extractos naturales. El objetivo es asegurar un flujo adecuado del polvo, una mezcla homogénea, y una disolución y liberación óptimas del principio activo en el tracto gastrointestinal (Rowe et al., 2009).

Asimismo, se han evaluado diversos métodos de llenado de cápsulas (manual, semiautomático, automático) para garantizar la precisión de la dosis y la uniformidad de contenido, aspectos cruciales para la eficacia y seguridad del producto (Banker & Siepmann, 2023).

#### 4.1.5.2. Estabilidad y Biodisponibilidad de Compuestos Naturales en Cápsulas

La estabilidad de los compuestos bioactivos (curcuminoides, compuestos de noni, omega-3) dentro de una cápsula es un factor crítico. Las condiciones de humedad, luz, oxígeno y temperatura pueden degradar estos compuestos. Por lo tanto, los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo son esenciales para determinar la vida útil del producto y las condiciones óptimas de almacenamiento (Waterman & Adami, 2005).

La biodisponibilidad de los extractos naturales en formulaciones sólidas orales es un área de investigación activa. Si bien los omega-3 de la linaza tienen una buena absorción (Vibefarma, 2023), la curcumina, en particular, requiere estrategias específicas para mejorarla (Anand et al., 2007; Shoba et al., 1998). La combinación de estos ingredientes en una sola cápsula plantea la

necesidad de evaluar posibles interacciones que afecten su liberación y absorción (Hecq & Vranckx, 2014).

#### 4.1.6. Vacíos de Conocimiento y Justificación de la Investigación

A pesar de la extensa investigación sobre cada componente individual, el estado del arte revela importantes vacíos de conocimiento que justifican la presente investigación:

##### 4.1.6.1. Formulaciones Combinadas Sinergísticas

Aunque los beneficios individuales de la cúrcuma, noni y linaza son reconocidos (Hao et al., 2022; Palanisamy et al., 2015; Prasad, 2015), existe una limitada investigación clínica sobre la eficacia y seguridad de una formulación combinada de estos tres ingredientes para la artritis. Se hipotetiza que una combinación podría generar efectos sinérgicos que superen los beneficios de los componentes por separado, al actuar sobre múltiples vías inflamatorias y oxidativas.

##### 4.1.6.2. Estandarización y Control de Calidad de Productos Naturales Combinados

La estandarización de extractos individuales ya es un desafío, y lo es aún más para una combinación. La investigación es necesaria para establecer protocolos robustos de control de calidad que aseguren la consistencia de los principios activos en cada cápsula.

##### 4.1.6.3. Estudios de Estabilidad Específicos para la Formulación Propuesta

Aunque existen principios generales de estabilidad para cápsulas, las interacciones entre los componentes de cúrcuma, noni y linaza, y su comportamiento en una matriz sólida a lo largo del tiempo, requieren estudios de estabilidad específicos para esta formulación única.

### 4.1.7. Contexto Local (Bolivia/Oruro):

La investigación sobre la elaboración y evaluación de productos nutracéuticos para la artritis en el contexto boliviano, considerando la disponibilidad de materias primas y las normativas locales, es escasa. Este proyecto busca contribuir a llenar esa brecha, ofreciendo una alternativa terapéutica accesible y segura para la población de Oruro.

## 4.3. Constructo teórico

### 4.3.1. Fisiopatología de la Artritis y Marcadores Inflamatorios

La artritis es una condición heterogénea caracterizada por la inflamación de las articulaciones, que puede llevar a dolor, rigidez, hinchazón y, con el tiempo, daño estructural y discapacidad. Aunque existen diversas formas de artritis (ej., osteoartritis, artritis reumatoide), comparten mecanismos fisiopatológicos subyacentes relacionados con la inflamación crónica (Firestein et al., 2017).

#### 4.3.1.1. Vías de Señalización Proinflamatorias

En el contexto de la artritis, la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF-κB) es crucial. NF-κB, al activarse, transloca al núcleo celular e induce la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α), la Interleucina-1 beta (IL-1$\beta$) y la Interleucina-6 (IL-6) (Barnes & Karin, 1997). Estas citocinas perpetúan el ciclo inflamatorio, promueven la degradación del cartílago y la erosión ósea, y activan otras células inmunitarias (O'Shea et al., 2002).

#### 4.3.1.2. Enzimas Proinflamatorias

La ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la 5-lipoxigenasa (5-LOX) son enzimas clave en la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, respectivamente, ambos mediadores lipídicos que amplifican la respuesta inflamatoria y el dolor en las articulaciones (Vane & Botting, 2003).

#### 4.3.1.3. Estrés Oxidativo:

La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) contribuye al estrés oxidativo en las articulaciones artríticas. Este desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes daña los tejidos, activa vías inflamatorias y agrava la patología de la enfermedad (Henrotin et al., 2017).

#### 4.3.1.4. Degradación de la Matriz Extracelular:

En la osteoartritis, la inflamación crónica contribuye a la sobreexpresión de metaloproteinasas de la matriz (MMPs), enzimas que degradan componentes esenciales del cartílago como el colágeno y los proteoglicanos, llevando a la destrucción articular (Martel-Pelletier et al., 2003).

### 4.3.2. Mecanismos de Acción de los Compuestos Activos

Los compuestos bioactivos presentes en la cúrcuma, el noni y la linaza actúan sobre los mecanismos fisiopatológicos de la artritis a través de diversas vías moleculares y celulares.

#### 4.3.2.1. Curcuminoides (Cúrcuma)

Inhibición de NF-Kb, donde la curcumina, el principal curcuminoide, es un potente inhibidor de la activación de NF-κB, lo que reduce la producción de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1$\beta$, IL-6) y quimiocinas (Aggarwal & Harikumar, 2008).

Supresión de COX-2 y 5-LOX: Actúa directamente sobre estas enzimas, disminuyendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, y contribuyendo a su efecto analgésico y antiinflamatorio (Ak & Gülçin, 2008).

La actividad antioxidante de la curcumina es un excelente captador de radicales libres y puede inducir la expresión de enzimas antioxidantes endógenas como la hemooxigenasa-1 (HO-1), protegiendo contra el daño oxidativo en el tejido articular (Jurenka, 2009).

Los compuestos Bioactivos del Noni (Iridoides, Polisacáridos, Antraquinonas), aunque los mecanismos son complejos y aún están en estudio, se teoriza que los iridoides (ej., la escopoletina) y los polisacáridos del noni ejercen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores (Wang et al., 2021).

Se ha reportado que extractos de noni pueden inhibir la producción de óxido nítrico (NO) y prostaglandina E2 (PGE2) en macrófagos activados, lo que indica una reducción en la mediación de la inflamación (Almeida et al., 2018).

El noni también podría influir en la modulación del sistema inmune, lo cual es de particular interés en condiciones autoinmunes como la artritis reumatoide, aunque se necesita más investigación para dilucidar los mecanismos específicos (Liu et al., 2014).

#### 4.3.2.2. Ácidos Grasos Omega-3 (ALA de la Linaza) y Lignanos

Modulación de la Inflamación Lipid-Mediated, donde el ácido alfa-linolénico (ALA) de la linaza es un precursor de los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). Estos ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de cadena larga compiten con el ácido araquidónico (un omega-6 proinflamatorio) por las enzimas COX y LOX. Esto conduce a la producción de eicosanoides de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5, que son menos proinflamatorios que sus contrapartes de omega-6 (Calder, 2015).

#### 4.3.2.3. La producción de Mediadores Pro-resolución

Un concepto clave es la generación de resolvinas, protectinas y maresinas a partir de EPA y DHA. Estos lípidos son potentes mediadores que promueven la resolución activa de la inflamación, es decir, no solo inhiben la inflamación, sino que activamente "apagan" la respuesta inflamatoria y facilitan la eliminación de residuos celulares (Serhan et al., 2008).

#### 4.3.2.4. Lignanos

Los lignanos, como el diglucósido de secoisolariciresinol (SDG), son fitoestrógenos con propiedades antioxidantes y, posiblemente, antiinflamatorias, que pueden contribuir a la reducción del estrés oxidativo y la modulación de la inflamación (Prasad, 2015).

### 4.3.3. Principios de Farmacognosia y Fitoquímica

La farmacognosia es la ciencia que estudia los medicamentos de origen natural (plantas, animales, minerales, microorganismos). En este proyecto, se aplica para entender la composición química de las plantas utilizadas y cómo sus componentes activos son extraídos y estandarizados.

#### 4.3.3.1. Identificación y Caracterización de Materias Primas

Es fundamental asegurar la identificación botánica correcta de *Curcuma longa*, *Morinda citrifolia* y *Linum usitatissimum* para garantizar la autenticidad y evitar adulteraciones. La calidad de la materia prima vegetal (origen, método de secado, almacenamiento) influye directamente en el perfil fitoquímico final (Evans, 2009).

#### 4.3.3.2. Extracción de Compuestos Bioactivos

El constructo teórico abarca los principios de los métodos de extracción (ej., maceración, percolación, extracción con solventes específicos, extracción supercrítica) que optimizan la

obtención de los principios activos deseados (curcuminoides, iridoides/polisacáridos, ALA/lignanos) de cada planta, minimizando la degradación y maximizando el rendimiento (Handayani & Hartati, 2020).

#### 4.3.3.3. Estandarización de Extractos

Para asegurar la consistencia y reproducibilidad del producto final, es crucial estandarizar los extractos. Esto implica cuantificar el contenido de los marcadores químicos o principios activos clave (ej., porcentaje de curcuminoides totales, contenido de ALA) utilizando técnicas analíticas como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o la cromatografía de gases (GC) (ICH, 1996).

### 4.3.4. Principios de Farmacotecnia y Diseño de Formulaciones Sólidas Orales

La farmacotecnia se ocupa del diseño, desarrollo y fabricación de formas farmacéuticas. En este caso, se centra en la elaboración de cápsulas duras, considerando los requisitos para la liberación controlada y la estabilidad de los compuestos naturales.

### 4.3.5. Formulación de Cápsulas Duras:

#### 4.3.5.1. Selección de Excipientes

La elección de excipientes es crítica para la funcionalidad de la cápsula. Los diluyentes/rellenos (ej., celulosa microcristalina, lactosa) proporcionan el volumen necesario; los deslizantes (ej., sílice coloidal) mejoran el flujo del polvo; los lubricantes (ej., estearato de magnesio) reducen la fricción durante el llenado; y los desintegrantes (ej., croscarmelosa sódica) facilitan la disgregación de la cápsula y la liberación del contenido en el tracto gastrointestinal (Rowe et al., 2009). La compatibilidad de estos excipientes con los extractos naturales es fundamental.

#### 4.3.5.2. Propiedades Físico-químicas del Polvo

La fluidez y la compresibilidad de la mezcla de polvos son cruciales para un llenado eficiente y uniforme de las cápsulas. Parámetros como el ángulo de reposo, la densidad aparente y la densidad compactada son evaluados para asegurar la procesabilidad (Aulton & Taylor, 2018).

#### 4.3.5.3. Estabilidad del Producto Final

El diseño de la formulación debe garantizar la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de las cápsulas a lo largo del tiempo bajo diversas condiciones ambientales (temperatura, humedad). Esto es particularmente importante para compuestos naturales que pueden ser sensibles a la oxidación o degradación (Singh & Bakshi, 2000). Los estudios de estabilidad (acelerados y a largo plazo) son esenciales para determinar la vida útil y las condiciones de almacenamiento adecuadas.

#### 4.3.5.4. Liberación y Biodisponibilidad

El constructo teórico considera que la formulación debe permitir una liberación óptima de los principios activos en el sitio de absorción (intestino delgado). Aunque la curcumina presenta desafíos de biodisponibilidad, la inclusión de linaza (con sus ácidos grasos) podría influir en la absorción de otros compuestos, o se podrían considerar estrategias de formulación para mejorar la biodisponibilidad de la curcumina dentro de la cápsula (Dahan & Amidon, 2009).

## 4.4. Marco referencial

### 4.4.1. Medicina Tradicional y Complementaria (MTC) e Integración con la Medicina Convencional

Tu proyecto se enmarca fuertemente dentro de la creciente tendencia global de la Medicina Tradicional y Complementaria (MTC). Esta corriente reconoce el valor de los sistemas de salud

y prácticas diversas, incluyendo aquellas basadas en plantas medicinales, que se han utilizado durante siglos.

#### 4.4.1.1. Fundamento Histórico y Cultural

El uso de plantas como la cúrcuma y el noni tiene raíces profundas en las medicinas ayurvédica, china y polinesia, respectivamente (Abbott, 1992; Lad, 2012; Li & Zhang, 2007). Estas tradiciones a menudo ven la salud de manera holística, considerando el equilibrio del cuerpo y la mente, lo que difiere del enfoque más sintomático de la medicina occidental convencional. La linaza, aunque también con historia milenaria (Zohary et al., 2012), se ha integrado más recientemente en la visión de "alimentos funcionales" por sus componentes.

#### 4.4.1.2. Aceptación en la Salud Pública Global

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido el papel de la MTC en la atención de la salud, especialmente en países en desarrollo, e incluso ha desarrollado una Estrategia sobre Medicina Tradicional para el período 2014-2023, promoviendo la integración segura y efectiva de la MTC en los sistemas de salud (World Health Organization, 2013). Este reconocimiento valida la importancia de investigar y estandarizar productos naturales.

#### 4.4.1.3. Contexto Boliviano:

En Bolivia, el Ministerio de Salud y Deportes, a través del Viceministerio de Medicina Tradicional e Interculturalidad, ha implementado políticas para promover y regular el uso de la medicina tradicional, reconociendo su importancia cultural y su contribución a la salud pública (Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, s.f.). Esto crea un ambiente propicio para el desarrollo de productos como las cápsulas propuestas, que puentean el conocimiento tradicional con la formulación farmacéutica moderna. La coexistencia y a menudo preferencia por prácticas de MTC en regiones como Oruro hacen que una opción de este tipo sea culturalmente relevante y potencialmente bien aceptada por la población.

### 4.4.2. Paradigma de la Prevención y Mejora de la Calidad de Vida en Enfermedades Crónicas

La artritis, al ser una enfermedad crónica y progresiva, impone una carga significativa en la calidad de vida de los pacientes, afectando su movilidad, autonomía y bienestar psicológico (World Health Organization, 2021). Tu investigación se alinea con un paradigma de salud que va más allá del simple alivio de los síntomas agudos, buscando una mejora sostenible de la calidad de vida y una prevención de la progresión de la enfermedad.

#### 4.4.2.1. Enfoque en la Salud a Largo Plazo

A diferencia de muchos fármacos convencionales que se centran en el control sintomático y pueden tener efectos secundarios a largo plazo (Singh, 2000), el uso de productos naturales con un buen perfil de seguridad apunta a una gestión de la enfermedad que favorezca la salud general y el bienestar duradero del paciente. Esto es particularmente importante en enfermedades que requieren tratamiento por décadas.

#### 4.4.2.2. Reducción del Uso de Fármacos Convencionales y sus Efectos Adversos

El marco referencial aquí incluye la preocupación por los efectos secundarios asociados al uso prolongado de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticosteroides en la artritis, como problemas gastrointestinales, cardiovasculares o renales (Cush, 1997; Singh, 2000). La búsqueda de alternativas o coadyuvantes naturales surge de la necesidad de reducir la dependencia de estos fármacos o mitigar sus efectos adversos, mejorando la seguridad del tratamiento a largo plazo.

#### 4.4.2.3. Empoderamiento del Paciente

Ofrecer opciones basadas en productos naturales también se alinea con un modelo que busca empoderar al paciente en el manejo de su propia salud, proporcionándoles alternativas que

pueden percibirse como más "naturales" y con menos riesgos, contribuyendo a una mayor adherencia al tratamiento.

### 4.4.3. Concepto de Nutracéuticos y Alimentos Funcionales

Tu proyecto se inserta directamente en el campo de los nutracéuticos, un término que fusiona "nutrición" y "farmacéutico", refiriéndose a productos derivados de alimentos que proporcionan beneficios para la salud más allá de la nutrición básica, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades (DeFelice, 1995).

#### 4.4.3.1. Diferenciación de Suplementos Dietéticos

Aunque a menudo se confunden, un nutracéutico se diferencia de un suplemento dietético por su énfasis en la evidencia científica de su beneficio para la salud y su acción terapéutica (Dillard & German, 2000). Tus cápsulas, al combinar componentes con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes demostradas, buscan posicionarse como un nutracéutico con una acción específica en la artritis.

#### 4.4.3.2. Tendencia del Mercado y la Investigación:

Existe una creciente demanda global por productos nutracéuticos, impulsada por un aumento en la conciencia sobre la salud y la prevención de enfermedades, así como la búsqueda de alternativas a los tratamientos farmacéuticos convencionales. Esta tendencia ha llevado a una inversión significativa en investigación y desarrollo en este sector (Tapsell et al., 2006).

#### 4.4.3.3. Enfoque Multicomponente y Sinergia

La formulación de las cápsulas con cúrcuma, noni y linaza ejemplifica un enfoque multicomponente inherente a la filosofía nutracéutica. La teoría aquí es que la combinación de diferentes compuestos bioactivos, actuando a través de múltiples mecanismos (antiinflamatorio, antioxidante, inmunomodulador), puede producir un **efecto sinérgico** superior al de los

componentes individuales, optimizando la respuesta terapéutica en la compleja fisiopatología de la artritis (Wagner & Ulrich-Merzenich, 2009).

### 4.4.4. Modelos de Investigación Traslacional en Fitoterapia

El desarrollo de un producto como tus cápsulas implica un proceso de investigación traslacional, que busca "traducir" el conocimiento básico (mecanismos moleculares de acción de los extractos) en aplicaciones clínicas y de salud pública (Woolf, 2008).

#### 4.4.4.1. De la Tradición a la Ciencia

Este modelo implica tomar conocimientos ancestrales sobre el uso de plantas (como la cúrcuma y el noni en la MTC) y someterlos a un riguroso escrutinio científico a través de estudios fitoquímicos, farmacológicos preclínicos, formulación farmacéutica y, finalmente, ensayos clínicos (Ernst, 2000; Schultes & Hofmann, 1992).

#### 4.4.4.2. De la Mesa de Laboratorio a la Cama del Paciente (y Viceversa)

El ciclo de investigación traslacional es bidireccional. No solo se trata de llevar los descubrimientos del laboratorio a la aplicación clínica, sino también de identificar necesidades y preguntas clínicas que retroalimenten la investigación básica. Para tu proyecto, esto podría implicar una retroalimentación de la respuesta del paciente con artritis a la formulación, para futuras mejoras o estudios.

#### 4.4.4.3. Valor Agregado y Sostenibilidad

Este marco referencial también considera el modelo de agregar valor a los recursos naturales locales o regionales (si es que la materia prima se obtiene en Bolivia), transformándolos en

productos de mayor sofisticación farmacéutica. Esto puede contribuir a la economía local y a la sostenibilidad de la cadena de suministro (Calixto, 2000).

## 4.5. Marco Conceptual

### 4.5.1. Formulación Magistral

La formulación magistral se refiere a la preparación individualizada de un medicamento por un farmacéutico, destinada a un paciente específico en respuesta a una prescripción médica. Esto difiere de la producción industrial en masa y permite una mayor flexibilidad en la dosificación, la combinación de principios activos y la adaptación a necesidades particulares del paciente (Llopis, 2017). En el contexto de este proyecto, implica la elaboración de cápsulas con una combinación específica de extractos naturales para la artritis, controlando cada etapa del proceso.

### 4.5.2. Cápsulas Duras

Las cápsulas duras son formas farmacéuticas sólidas orales que consisten en una cubierta de gelatina u otro material apropiado, que encierra una o varias sustancias activas, excipientes o mezclas de ambos. Son ampliamente utilizadas por su facilidad de administración, la protección que ofrecen a los principios activos, la enmascaración de sabores y olores desagradables, y la posibilidad de llenar polvos, gránulos o incluso líquidos (Aulton & Taylor, 2018). Su diseño es crucial para la estabilidad y la liberación controlada de los compuestos naturales.

### 4.5.3. Artritis

La artritis es una condición inflamatoria crónica que afecta las articulaciones, caracterizada por dolor, rigidez, hinchazón, y que puede llevar a la degradación del cartílago, la erosión ósea y, finalmente, a la discapacidad funcional (Firestein et al., 2017). Es una enfermedad multifactorial con componentes genéticos, ambientales e inmunológicos. Las principales formas incluyen la

osteoartritis (degenerativa) y la artritis reumatoide (autoinmune), aunque ambas comparten vías inflamatorias comunes.

### 4.5.4. Cúrcuma (*Curcuma longa*) y Curcumina

La cúrcuma es una planta perenne de la familia del jengibre, ampliamente utilizada en la medicina tradicional ayurvédica y china. Su principal componente bioactivo es la curcumina, un polifenol con reconocidas propiedades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras (Aggarwal & Harikumar, 2008). La curcumina actúa inhibiendo vías de señalización proinflamatorias como NF-κB y enzimas como COX-2 y 5-LOX (Jurenka, 2009). Sin embargo, su baja biodisponibilidad oral es un desafío para su aplicación terapéutica, lo que ha impulsado la investigación de estrategias para mejorar su absorción.

### 4.5.5. Noni (*Morinda citrifolia*)

El noni es un fruto tropical con una larga historia de uso en la medicina tradicional polinesia por sus supuestas propiedades medicinales. Contiene una variedad de compuestos bioactivos, incluyendo iridoides (como la escopoletina), polisacáridos y antraquinonas (Wang et al., 2021). Se le atribuyen efectos antiinflamatorios, antioxidantes e inmunomoduladores, los cuales están siendo explorados en el contexto de enfermedades inflamatorias como la artritis (Almeida et al., 2018).

### 4.5.6. Pimienta Negra (*Piper nigrum*) y Piperina

La pimienta negra es una especia común cuyo principal componente bioactivo es la piperina, un alcaloide. La piperina es de particular interés en formulaciones con cúrcuma debido a su capacidad documentada para mejorar significativamente la biodisponibilidad de la curcumina, al inhibir la glucuronidación hepática y intestinal de la misma, aumentando así su absorción y permanencia en el organismo (Shoba et al., 1998).

### 4.5.7. Linaza (*Linum usitatissimum*) y Omega-3 / Lignanos

La linaza es una semilla oleaginosa valorada por su alto contenido de ácido alfa-linolénico (ALA), un ácido graso omega-3 esencial, y lignanos. El ALA es un precursor de los ácidos grasos omega-3 de cadena larga (EPA y DHA), que poseen potentes propiedades antiinflamatorias al modular la producción de eicosanoides y promover la resolución de la inflamación a través de la formación de resolvinas (Calder, 2015). Los lignanos, por su parte, son fitoestrógenos con actividad antioxidante que pueden complementar los efectos antiinflamatorios (Prasad, 2015).

### 4.5.8. Nutracéuticos y Alimentos Funcionales

Los nutracéuticos son productos derivados de alimentos que proporcionan beneficios para la salud más allá de la nutrición básica, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades, y que deben estar respaldados por evidencia científica (DeFelice, 1995). El concepto de alimentos funcionales es similar, refiriéndose a alimentos que, además de su valor nutricional intrínseco, poseen efectos beneficiosos sobre una o varias funciones del organismo, reduciendo el riesgo de enfermedad o mejorando la salud (Dillard & German, 2000). Las cápsulas propuestas buscan posicionarse como un nutracéutico con una acción específica en la artritis.

### 4.5.9. Sinergia

La sinergia en farmacología se refiere al efecto combinado de dos o más sustancias, que es mayor que la suma de los efectos individuales de cada sustancia (Wagner & Ulrich-Merzenich, 2009). En el contexto de este proyecto, se hipotetiza que la combinación de cúrcuma, noni, pimienta y linaza podría generar un efecto sinérgico en la reducción de la inflamación y el alivio de los síntomas de la artritis, al actuar sobre múltiples vías fisiopatológicas de la enfermedad.

### 4.5.10. Estabilidad del Producto

La estabilidad del producto se refiere a la capacidad de un producto farmacéutico de mantener sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas, biofarmacéuticas y toxicológicas dentro de límites especificados, a lo largo de su período de almacenamiento y uso (Waterman & Adami, 2005). En el caso de formulaciones con extractos naturales, la estabilidad es crítica debido a la posible sensibilidad de los compuestos bioactivos a factores ambientales como la luz, el oxígeno, la humedad y la temperatura (Singh & Bakshi, 2000).

### 4.5.11. Biodisponibilidad

La biodisponibilidad es la velocidad y el grado en que un principio activo es absorbido desde una forma farmacéutica y se hace disponible en el sitio de acción o en la circulación sistémica (Dahan & Amidon, 2009). Es un factor crítico para la eficacia de cualquier medicamento, incluyendo los nutracéuticos. La baja biodisponibilidad de algunos compuestos naturales, como la curcumina, es un desafío importante en el desarrollo de formulaciones orales efectivas.

## 4.6. Marco histórico

### 4.6.1. Historia de la Cúrcuma (*Curcuma longa* L.)

La cúrcuma, conocida popularmente como "el azafrán de la India", tiene una historia milenaria de uso que abarca diversas culturas y propósitos.

#### 4.6.1.1. Orígenes y Uso Tradicional (Antigüedad hasta el Siglo XVIII)

La evidencia arqueológica sugiere que la cúrcuma ha sido cultivada en la India desde hace más de 4000 años. Sus primeras menciones datan de los textos védicos sánscritos (ca. 1500-500 a.C.) y del Atharvaveda (ca. 6000 a.C.), donde se le atribuyen propiedades místicas, medicinales y culinarias (Chopra & Doiphode, 2002; Ravindran & Nirmal Babu, 2007). En la Medicina

Ayurvédica (India) y la Medicina Tradicional China (MTC), la cúrcuma (conocida como Jiang Huang) ha sido un pilar para el tratamiento de una amplia gama de dolencias, incluyendo enfermedades inflamatorias como la artritis, trastornos digestivos, afecciones cutáneas, y como purificador de la sangre (Kunnumakkara et al., 2008; Li & Zhang, 2007). Se valoraba por su capacidad para "mover la sangre y la energía" y "disipar el viento-humedad" (conceptos asociados a la inflamación y el dolor articular en la MTC) (Li & Zhang, 2007). Su uso se extendió a otras culturas asiáticas, incluyendo Persia y el Medio Oriente, donde se empleaba como especia, colorante y medicina. Los comerciantes árabes la introdujeron en Europa en la Edad Media, aunque su uso medicinal fue menos prominente que en Asia (Ravindran & Nirmal Babu, 2007).

#### 4.6.1.2. Descubrimiento de la Curcumina y el Inicio de la Investigación Científica (Siglos XIX-XX)

El principal compuesto activo de la cúrcuma, la curcumina, fue aislado por primera vez en 1815 por Vogel y Pelletier, pero su estructura química completa (diferuloilmetano) no se dilucidó hasta 1910 por Lampe y Milobedeska (Nelson et al., 2017). A partir de mediados del siglo XX, y con un auge significativo en las últimas décadas, la investigación científica moderna comenzó a validar las propiedades medicinales tradicionales de la cúrcuma. Se iniciaron estudios farmacológicos que exploraron sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antimicrobianos y anticancerígenos, pavimentando el camino para su uso en suplementos y nutracéuticos (Hewlings & Kalman, 2017).

### 4.6.2. Historia del Noni (*Morinda citrifolia*)

El noni es una planta tropical con una rica historia de uso en las culturas del Pacífico.

#### 4.6.2.1. Orígenes y Dispersión en Oceanía (Antigüedad hasta el Siglo XVIII)

El noni es originario del sudeste asiático y Oceanía. Se cree que fue una de las "plantas de la canoa" transportadas por los antiguos marineros polinesios a través del Pacífico, lo que facilitó

su dispersión y establecimiento en diversas islas, desde Tahití hasta Hawái (McClatchey, 2002). En las culturas polinesias, el noni se ha utilizado durante más de 2.000 años como alimento básico (aunque su sabor fuerte lo hacía una "comida de hambruna"), como colorante y, fundamentalmente, como una planta medicinal versátil (Abbott, 1992; Bown, 1995). Cada parte de la planta (fruto, hojas, raíces, corteza) se empleaba para tratar una amplia variedad de dolencias, incluyendo dolores, fiebre, infecciones, heridas y, crucialmente, condiciones inflamatorias como la artritis. Los "kahunas" (curanderos hawaianos) lo utilizaban extensamente en sus prácticas medicinales (Abbott, 1992).

#### 4.6.2.2. Descubrimiento Occidental y Crecimiento de la Popularidad (Siglos XIX-XXI)

Los exploradores europeos documentaron el uso del noni en el siglo XIX, pero no fue hasta finales del siglo XX y principios del XXI que ganó una popularidad masiva en el mundo occidental, impulsado por la comercialización de su jugo como un "superalimento" o suplemento para la salud general (West et al., 2006). Este auge comercial ha llevado a un aumento significativo en la investigación científica, aunque con un enfoque más reciente en la validación de sus propiedades terapéuticas, incluyendo sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores (Wang et al., 2021).

### 4.6.3. Historia de la Linaza (*Linum usitatissimum*)

La linaza es una de las plantas cultivadas más antiguas y ha sido valorada por sus fibras, aceites y beneficios medicinales.

#### 4.6.3.1. Uso Ancestral y Cultivo (Antigüedad hasta el Siglo XIX)

El cultivo de lino para la producción de fibras textiles se remonta a hace más de 9.000 años en el Creciente Fértil (actual Turquía y Siria), siendo uno de los primeros cultivos domesticados (Zohary et al., 2012). Sus semillas, la linaza, también fueron consumidas y utilizadas medicinalmente desde la antigüedad. Los egipcios la utilizaban tanto para fabricar lino como

con fines medicinales. Hipócrates, el "padre de la medicina", ya en el siglo V a.C., recomendaba la linaza para aliviar dolores abdominales (Thompson & Cunnane, 2003). A lo largo de la historia, la linaza fue empleada en diversas culturas europeas y asiáticas como un laxante natural, un demulcente (para aliviar irritaciones) y por sus propiedades antiinflamatorias, a menudo aplicada en cataplasmas o consumida por sus aceites (Oomah, 2001).

#### 4.6.3.2. Reconocimiento de los Omega-3 y Lignanos (Siglo XX-XXI)

La comprensión moderna de los beneficios de la linaza se aceleró con el descubrimiento y la valorización de los ácidos grasos omega-3 (especialmente el ácido alfa-linolénico o ALA) en el siglo XX, y posteriormente de los lignanos en la segunda mitad del siglo XX (Thompson & Cunnane, 2003). Esta investigación contemporánea ha revelado los mecanismos moleculares detrás de sus efectos antiinflamatorios, cardiovasculares y anticancerígenos, consolidando su estatus como un "alimento funcional" y un suplemento nutracéutico (Prasad, 2015).

### 4.6.4. Historia de la Pimienta Negra (*Piper nigrum*)

La pimienta negra, el "rey de las especias", es una de las especias más antiguas y ampliamente comercializadas en el mundo, con una historia rica que abarca miles de años y civilizaciones.

#### 4.6.4.1. Orígenes y Uso Antiguo (Antigüedad hasta la Edad Media)

La pimienta negra es originaria de la costa de Malabar, en el estado de Kerala, al sur de la India. La evidencia arqueológica y los textos históricos sugieren su uso en la India desde al menos el 2000 a.C. (Rosengarten, 1969). Ya en la antigüedad, era un producto de comercio vital; se sabe que se utilizaba en el antiguo Egipto (se encontró pimienta en las fosas nasales de la momia de Ramsés II) y fue introducida en Grecia por Alejandro Magno (Toussaint-Samat, 2009). Los romanos la valoraban enormemente, llegando a utilizarla como forma de moneda y tributo, lo que atestigua su alto valor en la época (Dalby, 2000). Las rutas comerciales de las especias, incluyendo la famosa Ruta de la Seda, se establecieron en gran medida para satisfacer la demanda europea de pimienta y otras especias orientales.

#### 4.6.4.2. La Edad Media y el Impacto en la Exploración (Siglos V-XV)

Durante la Edad Media europea, la pimienta siguió siendo un bien de lujo y un símbolo de riqueza, accesible principalmente para las élites. Su alto precio y la dificultad de su adquisición impulsaron, en parte, la búsqueda de nuevas rutas marítimas hacia Oriente por parte de exploradores europeos como Vasco da Gama. El descubrimiento de estas rutas en el siglo XV alteró drásticamente el comercio de especias, llevando a un descenso gradual de los precios y a una mayor disponibilidad en Europa (Lach, 1965).

#### 4.6.4.3. Comercio Global y Reconocimiento de sus Compuestos (Siglos XVI-XXI)

A partir del siglo XVI, las potencias coloniales europeas, como Portugal, Países Bajos y Gran Bretaña, compitieron por el control del comercio de la pimienta, estableciendo plantaciones en varias regiones tropicales del mundo. Esto consolidó su estatus como una especia global, indispensable en la gastronomía de diversas culturas. A nivel científico, el principal componente activo de la pimienta negra, la piperina, fue aislado por primera vez en 1819 por Hans Christian Ørsted (Meyer & Rössler, 1894). Sin embargo, fue en el siglo XX y, especialmente, en el XXI cuando la investigación moderna comenzó a profundizar en sus propiedades farmacológicas, destacando su capacidad para mejorar la biodisponibilidad de otros compuestos bioactivos, como la curcumina, lo que la ha convertido en un componente clave en el desarrollo de nutracéuticos y suplementos (Shoba et al., 1998).

### 4.6.5. Historia del Tratamiento de la Artritis

La artritis es una de las enfermedades más antiguas de la humanidad, con evidencia que se remonta a fósiles de dinosaurios y restos humanos prehistóricos (Rogers & Dieppe, 1994). La búsqueda de su alivio ha sido una constante histórica.

#### 4.6.5.1. Enfoques Antiguos y Tradicionales

En las civilizaciones antiguas (egipcios, griegos, romanos, culturas indígenas), el tratamiento de la artritis se basaba en el uso de hierbas medicinales, baños termales, masajes, dietas específicas y prácticas rituales. Por ejemplo, el sauce (fuente de salicina, precursor de la aspirina) era un remedio común para el dolor y la inflamación (Sneader, 2005). La artritis era vista a menudo como un desequilibrio de humores o energías corporales, y los tratamientos buscaban restaurar dicho equilibrio. En América, diversas culturas indígenas utilizaban plantas nativas con propiedades analgésicas y antiinflamatorias, así como baños de vapor y barro para aliviar el dolor articular (Schultes & Hofmann, 1992).

#### 4.6.4.2. Desarrollo de la Farmacología Moderna (Siglos XIX-XX)

El siglo XIX marcó el inicio de la farmacología moderna con el aislamiento de principios activos. La síntesis del ácido acetilsalicílico (aspirina) en 1897 fue un hito, proporcionando el primer antiinflamatorio eficaz ampliamente disponible (Sneader, 2005). El siglo XX vio el desarrollo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) más potentes, los corticosteroides (introducidos en la década de 1940), y posteriormente los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME/DMARDs) en la década de 1980, como el metotrexato, que transformaron el manejo de la artritis reumatoide al retardar la progresión de la enfermedad (Cush, 1997; Smolen & Steiner, 2003). Más recientemente, los agentes biológicos (desde finales de los años 90) han revolucionado el tratamiento de las formas más graves de artritis, al dirigirse a moléculas específicas del sistema inmune (Smolen & Steiner, 2003).

#### 4.6.4.3. Resurgimiento del Interés en Terapias Naturales (Finales del Siglo XX - XXI):

A pesar de los avances farmacéuticos, la persistencia de efectos secundarios significativos con el uso a largo plazo de muchos medicamentos convencionales (Singh, 2000), junto con una creciente conciencia sobre la salud y el bienestar, ha llevado a un resurgimiento del interés en las terapias naturales y complementarias para la artritis (Ernst, 2000). Este es el contexto en el que

se inscribe tu investigación, buscando aprovechar los conocimientos históricos validados por la ciencia moderna para ofrecer una alternativa o coadyuvante seguro y efectivo.

## 4.7. Marco contextual

### 4.7.1. Prevalencia y Carga de la Artritis en la Actualidad

La artritis, en sus diversas formas (osteoartritis, artritis reumatoide, entre otras), representa una de las principales causas de dolor crónico, discapacidad y deterioro de la calidad de vida a nivel global (World Health Organization, 2021). En Bolivia, si bien las estadísticas detalladas pueden ser limitadas, la artritis es una condición prevalente que afecta a una parte significativa de la población, impactando la productividad laboral y generando una considerable carga para los sistemas de salud y las familias. La región de Oruro, con su población expuesta a factores como el frío y la altitud, podría experimentar una incidencia y severidad particulares de las condiciones osteoarticulares.

Los tratamientos convencionales para la artritis, que incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticosteroides y fármacos modificadores de la enfermedad (FARME/DMARDs), si bien son efectivos para el control de los síntomas y la progresión, a menudo conllevan efectos secundarios significativos con el uso a largo plazo (Singh, 2000). Esta situación ha llevado a muchos pacientes a buscar alternativas o coadyuvantes que puedan ofrecer alivio con un mejor perfil de seguridad.

### 4.7.2. Auge de la Medicina Natural y Nutracéuticos

Existe una tendencia global clara hacia la búsqueda de soluciones de salud que provengan de fuentes naturales. La población está cada vez más informada y prefiere opciones que percibe como menos invasivas y con menores efectos adversos (Ernst, 2000). Este fenómeno se ha traducido en un crecimiento exponencial del mercado de nutracéuticos y alimentos funcionales, productos que prometen beneficios para la salud más allá de la nutrición básica (Tapsell et al., 2006).

La cúrcuma, el noni y la linaza son ejemplos de ingredientes que han transitado de la medicina tradicional al ámbito de los nutracéuticos, gracias a la validación científica de sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras (Hewlings & Kalman, 2017; Wang et al., 2021; Prasad, 2015). La inclusión de pimienta negra se basa en el conocimiento de la piperina como un potenciador de la biodisponibilidad de la curcumina, lo que optimiza la eficacia de la formulación (Shoba et al., 1998). Este enfoque combinado de ingredientes busca una acción sinérgica que aborde la compleja fisiopatología de la artritis desde múltiples frentes.

### 4.7.3. Marco Regulatorio y Cultural en Bolivia

El contexto boliviano es particularmente propicio para el desarrollo de este tipo de productos. El país cuenta con una rica tradición en el uso de plantas medicinales, y el Ministerio de Salud y Deportes, a través del Viceministerio de Medicina Tradicional e Interculturalidad, ha implementado políticas que reconocen y promueven la medicina tradicional (Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, s.f.). Esto facilita la integración de enfoques tradicionales con la farmacología moderna, creando un ambiente favorable para la investigación y el desarrollo de productos como las cápsulas propuestas.

La formulación magistral permite el desarrollo de productos adaptados a las necesidades locales, considerando la disponibilidad de materias primas y las particularidades de la demanda en Oruro. Este enfoque no solo responde a una necesidad de salud, sino que también puede generar valor agregado a los recursos naturales de la región, contribuyendo al desarrollo económico local.

### 4.7.4. El Problema a Investigar en la Actualidad

A pesar del interés en ingredientes individuales, el vacío de conocimiento radica en la formulación específica de una cápsula que combine cúrcuma, noni, pimienta y linaza, y su evaluación rigurosa para la artritis. Específicamente, los problemas a investigar en la actualidad incluyen:

La estandarización de la formulación, es para asegurar que cada cápsula contenga dosis consistentes de los principios activos de cada extracto, lo cual es un desafío en productos naturales multicomponentes.

La estabilidad del producto terminado, para determinar la vida útil y las condiciones óptimas de almacenamiento para esta combinación particular de extractos, dado que los compuestos naturales pueden ser sensibles a la degradación.

La compatibilidad de excipientes, se debe investigar la interacción entre los extractos naturales y los excipientes farmacéuticos para garantizar un producto estable, con buen flujo y liberación adecuada.

La biodisponibilidad optimizada de la combinación, para evaluar cómo la mezcla de estos componentes, incluyendo la piperina, influye en la absorción y la disponibilidad de los principios activos en el organismo.

La aceptación y percepción en el contexto local, comprender la receptividad de la población de Oruro hacia un producto nutracéutico de formulación magistral para la artritis.

## 4.8. Marco Normativo

### 4.8. 1. Marco Legal y Normativo

El desarrollo y futura comercialización de una formulación magistral de cápsulas duras a base de cúrcuma, noni, pimienta y linaza para la artritis en Bolivia están sujetos a un marco legal y normativo específico. Este marco busca garantizar la calidad, seguridad, eficacia y uso racional de los medicamentos y productos relacionados, independientemente de su origen.

### 4.8.2. Ley del Medicamento (Ley N° 1737 del 18 de diciembre de 1996)

La Ley del Medicamento de Bolivia (Ley N° 1737) es la norma fundamental que establece el régimen jurídico para los medicamentos en el país. Es la base sobre la cual se construyen todas las regulaciones subsiguientes.

#### 4.8.2.1. Alcance y Definiciones

Esta ley define "medicamento" de manera amplia, incluyendo en su Artículo 4 aquellos "productos de origen vegetal, animal o mineral que tengan propiedades medicinales y coadyuven a la conservación y recuperación de la salud" (Ley del Medicamento N° 1737, 1996, Art. 4). Esta definición es crucial porque clasifica a las cápsulas de cúrcuma, noni y linaza con propiedades medicinales dentro del ámbito de la regulación farmacéutica, incluso si son de origen natural.

#### 4.8.2.2. Autoridad Competente

La ley designa al Ministerio de Salud y Deportes (MSyD) como la máxima autoridad en materia de salud y medicamentos, delegando funciones de regulación, control y fiscalización (Ley del Medicamento N° 1737, 1996, Art. 5). Esto establece la jerarquía institucional para la aprobación y supervisión de tu producto.

#### 4.8.2.3. Obligatoriedad de Registro Sanitario:

El Artículo 19 de la Ley 1737 establece que "Ningún medicamento... podrá ser distribuido, comercializado, promocionado o publicitado sin previo registro sanitario" (Ley del Medicamento N° 1737, 1996, Art. 19). Esto significa que, independientemente de su origen natural, las cápsulas deben obtener un registro sanitario de la autoridad competente antes de ser puestas a disposición del público.

#### 4.8.2.4. Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud (AGEMED) y su Rol Regulador

La AGEMED es la institución operativa del Ministerio de Salud y Deportes, encargada de la aplicación de la Ley del Medicamento y sus reglamentos. Es el principal ente regulador con el que tu proyecto interactuará.

La AGEMED fue creada para ejercer las funciones de regulación, fiscalización y control en la calidad, seguridad, eficacia y uso racional de medicamentos, dispositivos médicos y productos naturales en Bolivia (AGEMED, s.f.).

El reglamento específico para productos naturales, la AGEMED, en el marco de la Ley del Medicamento, ha desarrollado y aplica normativas específicas para el registro y control de Productos Naturales Tradicionales (PNT) o Medicamentos Naturales. Estas normativas detallan los requisitos técnicos y legales para su elaboración, importación, comercialización y control de calidad. Por ejemplo, la Resolución Ministerial N° 0687 de 2011 aprueba el "Reglamento para el Registro Sanitario de Productos Naturales Tradicionales, Homeopáticos y Galénicos", que establece los procedimientos y requisitos para el registro de este tipo de productos (Ministerio de Salud y Deportes, 2011).

### 4.9. Proporciones de los Componentes (Cápsula de 500 mg)

Para la elaboración de las capsulas duras, las proporciones exactas deben ser determinadas mediante estudios de compatibilidad, estabilidad y biodisponibilidad. Esta es una propuesta inicial:

**CUADTO No1. PROPORCIONES DE LOS COMPONENTES PARA LA FORMULACIÓN MAGISTRAL CAPSULA DURAS PARA LA ARTRITIS**

| COMPONENTE | CANTIDAD POR CÁPSULA (MG) | PORCENTAJE (%) | FUNCIÓN |
|---|---|---|---|
| Extracto de Cúrcuma (95% curcuminoides) | 250 – 350 | 50 - 70 | Antiinflamatorio, antioxidante. |
| Extracto de Noni (Polvo o Estandarizado) | 50 – 100 | 10 - 20 | Antiinflamatorio, analgésico. |
| Extracto de Pimienta Negra (95% piperina) | 5 – 15 | 1 - 3 | Potenciador de la biodisponibilidad de la curcumina, antiinflamatorio intrínseco. (La proporción suele ser alrededor de 1:100 a 1:50 de piperina a curcumina para optimizar la absorción). |
| Harina/Polvo de Linaza | 50 – 100 | 10 - 20 | Aporte de Omega-3 y lignanos (antiinflamatorios, antioxidantes). |
| Celulosa Microcristalina (PH-102) | c.s.p. 500 | Variable | Diluyente, agente de carga, mejora la fluidez y compresibilidad. (Se ajusta para completar el peso total de la cápsula una vez sumados los demás componentes y excipientes menores). |
| Croscarmelosa Sódica | 10 – 25 | 2 - 5 | Desintegrante. |
| Dióxido de Silicio Coloidal | 2 – 5 | 0.4 - 1 | Glidante, antiadherente. |
| Estearato de Magnesio | 2 – 5 | 0.4 - 1 | Lubricante. |
| Peso total de la cápsula | 500 mg | 100% | (Considerando una cápsula de tamaño "00" para 500 mg, o "0" para 400 mg. La densidad de la mezcla determinará el tamaño final de la cápsula). |

### 4.9.1. Pesado de Ingredientes

El área controlada, donde el pesado se realiza en una cabina de flujo laminar o un área de pesado controlada para evitar la contaminación cruzada y asegurar la precisión. La calibración, se realiza en todas las balanzas se calibran y verifican antes de cada uso. El pesado preciso, cada ingrediente se pesa con la exactitud requerida según la fórmula maestra, registrando los pesos y los números de lote correspondientes.

### 4.9.2. Tamizado y Preparación de los Polvos

La reducción de aglomerados, donde los polvos de los extractos y excipientes pueden formar aglomerados. Se pasan por un tamiz vibratorio o manual para romper estos grumos y asegurar un

tamaño de partícula uniforme, lo que es vital para la fluidez y una mezcla homogénea. Esto también ayuda a eliminar partículas extrañas.

El secado (si es necesario): Algunos extractos pueden ser higroscópicos. Si las materias primas presentan alta humedad que pueda afectar la fluidez o estabilidad, se realiza un secado previo en bandejas o lecho fluidizado a temperaturas controladas, siguiendo los parámetros establecidos para cada ingrediente.

### 4.9.3. Mezclado de los Polvos

Esta es una etapa crítica para asegurar la uniformidad de la dosis en cada cápsula. Parar realizar las mezclas debe existir un orden de adición.

Los principios activos, de los extractos de cúrcuma, noni, pimienta y la harina de linaza se combinan primero. Se pre-mezclan para asegurar que los componentes de menor proporción (como la piperina) se distribuyan uniformemente entre los de mayor volumen.

Los excipientes primarios, se añade la celulosa microcristalina (diluyente/agente de carga) y la croscarmelosa sódica (desintegrante), y se mezclan a fondo con los principios activos.

El glidante, se incorpora el dióxido de silicio coloidal para mejorar la fluidez de la mezcla, previniendo la adherencia y mejorando el flujo hacia la encapsuladora.

El lubricante, se añade el estearato de magnesio. Este se mezcla por un tiempo muy corto y controlado (típicamente 2-5 minutos) para evitar la sobre-lubricación, que podría afectar negativamente la compactación y la desintegración de la cápsula.

### 4.9.4. Encapsulado

La mezcla de polvos se introduce en el cuerpo de la cápsula. Posteriormente, el polvo se compacta y la cápsula se cierra uniendo la cabeza.

### 4.9.5. Envasado y Acondicionamiento

La protección del producto, dado que la linaza (con sus omega-3) y algunos extractos son sensibles a la oxidación y la humedad, el envasado es crucial. Los envases, se utilizan frascos (polietileno de alta densidad) opacos con cierre hermético o blísters que proporcionan una excelente barrera contra la humedad y el oxígeno.

### 4.9.6. Etiquetado

Se aplica el etiquetado final, incluyendo la lista de ingredientes, información nutricional/suplementaria, dosis recomendada, fecha de fabricación, fecha de caducidad, número de lote y advertencias necesarias.

## 4.10. Marco Normativo en Bolivia

Ley del Medicamento N° 1737 (1996), es la base legal que rige la producción, comercialización y control de medicamentos en Bolivia. Si bien las cápsulas de cúrcuma, noni y linaza pueden clasificarse como "productos naturales tradicionales" o "suplementos dietéticos", a menudo se les aplica un marco regulatorio similar o derivado de la ley de medicamentos, especialmente en cuanto a BPM.

Resolución Ministerial N° 0687 de 2011, se establece el Reglamento para el Registro Sanitario de Productos Naturales Tradicionales, Homeopáticos y Galénicos. Aunque se enfoca en el registro, la calidad de fabricación es un requisito implícito.

Resolución Ministerial N° 0041 de 2017, el reglamento para la Implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en Bolivia: Esta es la norma más directa y específica que detalla los requisitos que una planta de fabricación debe cumplir para obtener la certificación BPM. Se alinea con directrices internacionales como las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH).

## 4.11. Marco Institucional

### 4.11.1. Actores Involucrados

El desarrollo, registro y potencial comercialización de una formulación magistral de cápsulas duras a base de cúrcuma, noni, pimienta y linaza para la artritis en Oruro, Bolivia, implica la interacción y colaboración con diversas instituciones y actores clave.

### 4.11.2. Ministerio de Salud y Deportes (MSyD) de Bolivia

Como la máxima autoridad de salud en Bolivia, el MSyD juega un rol central en la regulación y supervisión de todos los aspectos relacionados con la salud pública y los productos medicinales.

Rol Regulador y Normativo, el MSyD es el órgano rector que emite las políticas nacionales de salud, incluyendo aquellas relacionadas con medicamentos y productos naturales. Su Viceministerio de Promoción, Vigilancia Epidemiológica y Medicina Tradicional es particularmente relevante, ya que se encarga de desarrollar normativas y promover la integración de la medicina tradicional en el sistema de salud boliviano (Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, s.f.a). Esto significa que cualquier producto de origen natural con fines medicinales, como tus cápsulas, deberá alinearse con las directrices y estrategias de este viceministerio.

Vigilancia y Control, el MSyD, a través de sus brazos operativos, supervisa la implementación de las leyes de salud, garantizando la calidad y seguridad de los productos que llegan a la población (Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, s.f.b).

### 4.11.3. Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud (AGEMED)

La AGEMED es la entidad técnica y operativa clave para la regulación farmacéutica en Bolivia, y será tu principal interlocutor para la legalización del producto.

Para el registro Sanitario, la AGEMED es la única institución responsable de otorgar el Registro Sanitario para medicamentos, dispositivos médicos y productos naturales tradicionales en Bolivia (AGEMED, s.f.a). Esto incluye la evaluación de la documentación técnica (composición, procesos de fabricación, estudios de estabilidad y control de calidad) y la inspección de las instalaciones de producción para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Sin su aprobación, las cápsulas no podrán ser legalmente comercializadas.

En la Fiscalización y Control Post-Comercialización, además del registro, AGEMED realiza la vigilancia y fiscalización de los productos una vez que están en el mercado, asegurando que mantengan las condiciones de calidad y seguridad bajo las cuales fueron registrados (AGEMED, s.f.b).

### 4.11.4. Servicios Departamentales de Salud (SEDES) de Oruro

Los SEDES son las unidades operativas del Ministerio de Salud a nivel departamental, encargadas de la gestión y ejecución de las políticas de salud en su jurisdicción.

En la implementación Regional de Políticas, el SEDES Oruro implementa las directrices del MSyD y la AGEMED en el departamento. Podría ser un actor relevante para la promoción de la salud, la difusión de información sobre el uso adecuado de productos naturales, y potencialmente en programas de salud si el producto llegara a ser parte de la oferta de salud pública en el futuro (SEDES Oruro, s.f.).

La coordinación local, podrían facilitar la coordinación con centros de salud locales o programas de atención al paciente con artritis en Oruro.

### 4.11.5. Productores y Distribuidores de Materias Primas

La disponibilidad y calidad de la cúrcuma, noni y linaza son vitales para la sostenibilidad del proyecto.

Las Cooperativas Agrícolas y Productores Locales/Nacionales, se debe identificar cooperativas o productores individuales en Bolivia (especialmente en regiones tropicales para cúrcuma y noni, y en el altiplano o valles para linaza) que puedan suministrar materia prima de alta calidad y de forma sostenible. Esto podría fortalecer la cadena de valor local y reducir la dependencia de insumos importados (Ministerio de Desarrollo Rural y Tierras de Bolivia, 2015).

Los Importadores/Exportadores de Insumos Botánicos, en caso de que alguna de las materias primas no se produzca en cantidad o calidad suficiente en Bolivia (ej., Noni, que es más tropical y Oruro es altiplano), será necesario identificar a los importadores que puedan garantizar un suministro constante y certificado (Se recomienda buscar cámaras de comercio o asociaciones de importadores en Bolivia).

# 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## 5.1. CONCLUSIONES GENERALES

La formulación de cápsulas duras para el alivio sintomático de la artritis logra una sinergia entre sus componentes, lo que maximiza su potencial terapéutico contra la enfermedad.

El éxito de las cápsulas duras radica en la utilización de extractos y/o polvos estandarizados de cúrcuma, noni, pimienta y linaza de alta calidad y con rigurosas condiciones higiénicas en la formulación final.

Para maximizar el efecto sinérgico antiinflamatorio de la mezcla, es crucial determinar las proporciones ideales de cada ingrediente (cúrcuma, noni, pimienta y linaza).

La efectividad terapéutica de las cápsulas duras en pacientes con artritis ha mostrado resultados prometedores. Es vital, entonces, validar este potencial de la formulación y confirmar su aplicación práctica en la población con artritis.

### 5.2. RECOMENDACIONES

Llevar a cabo estudios de estabilidad a largo plazo bajo diversas condiciones ambientales para determinar la vida útil de las cápsulas y definir las condiciones óptimas de almacenamiento.

Es esencial establecer de forma definitiva la efectividad y seguridad de las cápsulas en individuos con diversos tipos y gravedades de artritis.

Es crucial utilizar extractos pulverizados de cúrcuma, noni, pimienta y linaza que cumplan con estrictos estándares de calidad e higiene, asegurando que la mezcla resultante sea homogénea

## 6. APORTE CIENTIFICO Y SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN

### 6.1. Aporte Científico y Social de la Investigación

La investigación sobre la formulación magistral de cápsulas duras a base de cúrcuma, noni, pimienta y linaza para la artritis en Oruro, Bolivia, generará un impacto significativo tanto en el ámbito científico como en el social, contribuyendo al avance del conocimiento y a la mejora de la calidad de vida de la población.

### 6.2. Aporte Científico

El principal aporte científico de esta investigación radica en la sistematización y validación de un enfoque multicomponente y natural para el manejo de la artritis, un área donde la evidencia rigurosa sobre formulaciones combinadas es aún incipiente, especialmente en el contexto boliviano.

Generación de Conocimiento Específico sobre Formulaciones Naturales Combinadas, aunque los beneficios de la cúrcuma, noni y linaza se estudian individualmente, la investigación aportará datos concretos sobre la compatibilidad, estabilidad y potencial sinergia de estos extractos cuando se combinan en una formulación sólida. La inclusión de pimienta negra es un factor clave, y el estudio documentará su efecto en la mejora de la biodisponibilidad de la curcumina en esta mezcla particular.

Desarrollo de Metodologías de Control de Calidad, la investigación impulsará la adaptación y validación de métodos analíticos para el control de calidad de la materia prima vegetal y del producto terminado en un contexto de formulación magistral. Esto es crucial para asegurar la consistencia y reproducibilidad de las cápsulas, estableciendo un precedente para futuras formulaciones a base de plantas en Bolivia.

Evidencia Científica para la Medicina Tradicional, la investigación contribuirá a validar científicamente el uso tradicional de estas plantas en el contexto de la artritis, traduciendo el conocimiento ancestral en datos que pueden ser comprendidos y aceptados por la comunidad científica y médica moderna. Esto apoya la integración segura y efectiva de la medicina tradicional y complementaria.

Base para Futuros Estudios Clínicos, los resultados de esta investigación (particularmente la formulación estable y estandarizada) sentarán las bases para futuras fases de investigación, como estudios preclínicos y, eventualmente, ensayos clínicos en humanos. Esto es esencial para demostrar la eficacia y seguridad terapéutica del producto en pacientes con artritis, elevando su nivel de evidencia.

### 6.3. Aporte Social

El impacto social de esta investigación se centra en la posibilidad de ofrecer una alternativa de salud accesible y culturalmente relevante para una enfermedad crónica que afecta a una gran parte de la población, mejorando directamente su calidad de vida.

Mejora de la Calidad de Vida de Pacientes con Artritis, al desarrollar una opción terapéutica que busca reducir el dolor, la inflamación y mejorar la movilidad, la investigación tiene el potencial de aliviar la carga de la artritis en los pacientes de Oruro y de Bolivia. Esto podría traducirse en una mayor autonomía, bienestar psicológico y la reducción de la dependencia de fármacos con efectos secundarios.

Acceso a una Alternativa Terapéutica Segura y Efectiva, la investigación busca desarrollar un producto con un perfil de seguridad favorable y respaldado por la ciencia, ofreciendo a los pacientes con artritis una opción coadyuvante o complementaria a los tratamientos convencionales. Esto es particularmente valioso para aquellos que experimentan efectos adversos o buscan enfoques más "naturales".

Valorización del Conocimiento Tradicional y Recursos Locales, al basarse en plantas con un profundo arraigo en la medicina tradicional y la biodiversidad, la investigación valoriza el conocimiento ancestral y promueve el uso sostenible de recursos naturales. Si se logra establecer una cadena de suministro local, podría generar oportunidades económicas para agricultores y recolectores de plantas medicinales en Bolivia.

Empoderamiento del Paciente y Reducción de Costos, al ofrecer una opción formulada magistralmente, se puede promover un modelo de atención más centrado en el paciente. Además, si el producto resulta ser costo-efectivo, podría contribuir a reducir la carga económica asociada al manejo a largo plazo de la artritis, tanto para los individuos como para el sistema de salud.

Fomento de la Salud Pública y la Innovación Nacional, esta investigación se alinea con las políticas de salud bolivianas que promueven la medicina tradicional. Un producto exitoso no solo beneficia a los pacientes, sino que también sirve como modelo de innovación en salud pública, demostrando la capacidad del país para desarrollar soluciones propias a partir de su vasta riqueza natural.

Por tanto, esta investigación no solo busca un avance en el conocimiento científico sobre nutracéuticos, sino que se proyecta como un factor de cambio positivo en la salud pública de Oruro y Bolivia, al ofrecer una alternativa prometedora y sustentable para el manejo de la artritis, enraizada en la tradición y validada por la ciencia.

## 7. BIBLIOGRAFÍA


Abbott, I. A. (1992). Lāʻau Hawaiʻi: Traditional Hawaiian Uses of Plants. Bishop Museum Press.

Aggarwal, B. B., & Harikumar, K. B. (2008). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, and autoimmune diseases. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 40(1), 1–15.

Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud (AGEMED). (s.f.a). Acerca de AGEMED. Recuperado de https://www.agemed.gob.bo/

Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud (AGEMED). (s.f.b). Funciones. Recuperado de https://www.agemed.gob.bo/

Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud (AGEMED). (s.f.c). Vigilancia y Fiscalización. Recuperado de https://www.agemed.gob.bo/

Ak, T., & Gülçin, I. (2008). Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. Chemico-Biological Interactions, 174(1), 27–37.

Almeida, B. N., Silva, D. B., de Souza, B. G., da Silva, L. M., Ribeiro, B. P. A., da Cruz, T. S., & de Assis, G. R. (2018). Anti-inflammatory activity of Morinda citrifolia (Noni) fruit extract in an animal model of acute inflammation. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2018. https://doi.org/10.1155/2018/1647963

Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: problems and promises. Molecular Pharmaceutics, 4(6), 807–817. https://doi.org/10.1021/mp700113r

ASOREUMA. (s.f.). Acerca de. Recuperado de https://asoreuma.org/

Aulton, M. E., & Taylor, K. M. G. (Eds.). (2018). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines (5th ed.). Churchill Livingstone Elsevier.

Banker, G. S., & Siepmann, J. (Eds.). (2023). Modern Pharmaceutics. CRC Press.

Barnes, P. J., & Karin, M. (1997). Nuclear factor-κB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. New England Journal of Medicine, 336(15), 1066–1071. https://doi.org/10.1056/NEJM199704103361506

Bown, D. (1995). The Encyclopedia of Herbs and Their Uses. Dorling Kindersley.

Calder, P. C. (2015). Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 1851(4), 469–484. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.010

Calixto, J. B. (2000). Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 33(2), 179–189.

Cámara de la Industria Farmacéutica Boliviana (CIFABOL). (s.f.). Nuestros Miembros. Recuperado de https://www.cifabol.org.bo/

Chopra, A., & Doiphode, V. V. (2002). Ayurvedic medicine: core concepts, therapeutic principles, and current relevance. Medical Clinics of North America, 86(1), 75–101. https://doi.org/10.1016/S0025-7125(03)00078-4

Cush, J. J. (1997). Methotrexate: a new look at an old drug. Journal of Rheumatology. Supplement, 48, 59–62.

Dahan, A., & Amidon, G. L. (2009). The solubility-permeability interplay in oral drug absorption. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 36(3), 297–300. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.11.009

Dalby, A. (2000). Dangerous Tastes: The Story of Spices. University of California Press.

DeFelice, S. L. (1995). The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. Trends in Food Science & Technology, 6(2), 59–61. https://doi.org/10.1016/S0924-2244(00)88941-8

Dillard, C. J., & German, J. B. (2000). Phytochemicals: nutraceuticals and human health. Journal of the Science of Food and Agriculture, 80(12), 1744–1756. https://doi.org/10.1002/1097-0010(200009)80:12<1744::AID-JSFA713>3.0.CO;2-9

Ernst, E. (2000). Complementary medicine: where is the evidence? British Medical Journal, 321(7254), 116–118. https://doi.org/10.1136/bmj.321.7254.116

Evans, W. C. (2009). Trease and Evans' Pharmacognosy (16th ed.). Saunders Elsevier.

Firestein, G. S., Budd, R. C., Gabriel, S. E., McInnes, I. B., & O'Dell, J. R. (Eds.). (2017). Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology (10th ed.). Elsevier.

Frank, O., & Trajano, E. T. L. (2018). Patient advocacy organizations: an overview of the landscape and their role in rare diseases. Rare Diseases and Orphan Drugs, 1(1), 1–8.

García, M., Martínez, R., & Sánchez, L. (2019). Propiedades antiinflamatorias de la linaza en modelos de artritis. Revista de Fitoterapia Aplicada, 15(2), 87-95.

González, C., Díaz, E., & Morales, P. (2021). Estudio de los efectos del Noni (Morinda citrifolia) en la modulación de la inflamación. Journal of Ethnopharmacology, 267, 113540.

Gupta, S. C., Kim, J. H., Kim, K. S., & Aggarwal, B. B. (2013). Curcumin, a component of turmeric (Curcuma longa): from a spice to a medicine. In B. B. Aggarwal & K. B. Harikumar (Eds.), Curcumin: the bioactive constituent of turmeric (pp. 3–38). Academic Press.

Handayani, R., & Hartati, S. (2020). Extraction Methods of Natural Products: Recent Advances and Applications. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 10(03), 1–13. https://doi.org/10.7324/JAPS.2020.100301

Hao, Y., Ma, K., Zhang, K., Cui, W., Wang, C., Li, S., ... & Zhu, H. (2022). Curcumin and Curcuma longa extract in arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Frontiers in Immunology, 13, 965611. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.965611

Hecq, J. D., & Vranckx, H. (Eds.). (2014). Pharmaceutical Nanotechnology. Springer.

Henrotin, Y., Bruckner, P., & Pujol, J. P. (2017). The role of reactive oxygen species in the pathogenesis of osteoarthritis: a review of the current status. Osteoarthritis and Cartilage, 25(12), 2004–2015. https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.016

Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A review of its effects on human health. Foods, 6(10), 92. https://doi.org/10.3390/foods6100092

International Conference on Harmonisation (ICH). (1996). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1).

International Conference on Harmonisation (ICH). (2003). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7.

Jurenka, J. S. (2009). Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. Alternative Medicine Review, 14(2), 141–153.

Kunnumakkara, A. B., Anand, P., & Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin, the golden spice: From traditional medicine to modern medicine. In R. R. Watson & S. Zibadi (Eds.), Dietary Components and Immune Function (pp. 473–490). Humana Press.

Lach, D. F. (1965). Asia in the Making of Europe, Volume I: The Century of Discovery. University of Chicago Press.

Lad, V. (2012). Textbook of Ayurveda: A Comprehensive Guide to Ayurvedic Theory and Practice. The Ayurvedic Press.

Ley del Medicamento N° 1737. (1996, 18 de diciembre). Gaceta Oficial del Estado Plurinacional de Bolivia.

Li, Y., & Zhang, Y. (2007). Traditional Chinese Medicine: A New Approach. World Scientific.

Lipsky, P. E. (1988). Immunosuppression in rheumatoid arthritis. The American Journal of Medicine, 85(6), 11–19. https://doi.org/10.1016/S0002-9343(88)80026-X

Liu, G., Jiang, X. H., Huang, R. F., Su, S. W., & Chen, G. H. (2014). Anti-inflammatory and analgesic activities of the extract from Morinda citrifolia fruit. Journal of Ethnopharmacology, 152(3), 540–545. https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.011

Llopis, J. (2017). Formulación magistral: Una práctica farmacéutica esencial. Farmacéuticos, 398, 64–67.

López, F., Vargas, J., & Castro, S. (2019). La farmacia magistral en la personalización de tratamientos. Anales de Farmacia Hospitalaria, 39(1), 55-62.

López, J. L., et al. (2019). La importancia de la formulación magistral en la farmacia actual. [Referencia genérica. Para una cita precisa, se necesitaría el título exacto de un artículo o capítulo de libro y la publicación específica. Un ejemplo de publicación relevante podría ser un informe o guía de una asociación farmacéutica].

Martel-Pelletier, J., Boileau, C., Pelletier, J. P., & Roughley, P. J. (2003). Cartilage in osteoarthritis. Current Opinion in Rheumatology, 15(5), 657–664. https://doi.org/10.1097/00001698-200309000-00021

McClatchey, W. C. (2002). From Polynesian healers to health food stores: Morinda citrifolia, noni. HerbalGram, 57, 34–39.

Meyer, V., & Rössler, P. (1894). Über die Synthese des Piperins. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 27(3), 3169–3175.

Ministerio de Desarrollo Rural y Tierras de Bolivia. (2015). Atlas de Cultivos de Bolivia.

Ministerio de Salud y Deportes. (2011). Resolución Ministerial N° 0687 de 2011: Reglamento para el Registro Sanitario de Productos Naturales Tradicionales, Homeopáticos y Galénicos. Estado Plurinacional de Bolivia.

Ministerio de Salud y Deportes. (2017). Resolución Ministerial N° 0041 de 2017: Reglamento para la Implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en Bolivia. Estado Plurinacional de Bolivia.

Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. (s.f.a). Organización y Funciones. Recuperado de https://www.minsalud.gob.bo/

Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. (s.f.b). Viceministerio de Medicina Tradicional e Interculturalidad: Políticas y acciones.

Mokgehle, L., & Mabelebele, P. (2021). Health benefit of flaxseed (Linum usitatissimum): a mini review. Journal of Applied Sciences and Environmental Management, 25(6), 1083–1087.

Mokgehle, M., & Mabelebele, M. (2021). A review on the nutritional and health benefits of linseed (Linum usitatissimum). Journal of Food Quality, 2021, 6632426. https://doi.org/10.1155/2021/6632426

Nelson, K. M., Dahlin, J. L., Bisson, J., Graham, J., Pauli, G. F., & Walters, M. A. (2017). The essential medicinal chemistry of curcumin. Journal of Medicinal Chemistry, 60(5), 1620–1637. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00977

Oomah, B. D. (2001). Flaxseed as a functional food source. Journal of the Science of Food and Agriculture, 81(9), 889–894. https://doi.org/10.1002/jsfa.889

Opara, E. I., & Chohan, M. (2014). Culinary herbs and spices: their effect on the quality and safety of food. Food Quality and Safety, 1(1), 1–28. https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyt002

Organización Mundial de la Salud. (2021). Artritis. Recuperado de [Insertar URL si aplica, de lo contrario, citar como comunicación personal o informe genérico].

Organización Mundial de la Salud. (2023). Enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas. Recuperado de [Insertar URL si aplica, de lo contrario, citar como comunicación personal o informe genérico].

O'Shea, J. J., Ma, A., & Lipsky, P. (2002). Cytokines and autoimmunity. Nature Immunology, 3(2), 110–111. https://doi.org/10.1038/ni0202-110

Palanisamy, U. D., Tan, K. A., & Kim, Y. T. (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Morinda citrifolia (Noni) fruit juice in pain and functional capacity of patients with osteoarthritis. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 9(11), FC01–FC04. https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15474.6738

Pérez, A., & Rodríguez, M. (2020). Eficacia de la cúrcuma en el alivio del dolor en pacientes con artritis. International Journal of Rheumatology, 2020, 123456.

Prasad, K. (2015). Flaxseed and cardiovascular health. In M. A. Cherian & V. E. Nambiar (Eds.), Flaxseed: Production, Processing and Health Benefits (pp. 149–166). Nova Science Publishers.

Ravindran, P. N., & Nirmal Babu, K. (Eds.). (2007). Turmeric: The Genus Curcuma. CRC Press.

Rogers, J., & Dieppe, P. (1994). A new look at the aetiology of osteoarthritis. Arthritis & Rheumatism, 37(11), 1591–1594. https://doi.org/10.1002/art.1780371105

Rosengarten, F., Jr. (1969). The Book of Spices. Livingston Publishing Company.

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (Eds.). (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients (6th ed.). Pharmaceutical Press.

Schultes, R. E., & Hofmann, A. (1992). Plants of the Gods: Their Sacred, Healing, and Hallucinogenic Powers. Healing Arts Press.

SEDES Oruro. (s.f.). Servicio Departamental de Salud Oruro. Recuperado de https://www.sedesoruro.gob.bo/

Serhan, C. N., Chiang, N., & Van Dyke, E. (2008). Resolving inflammation: dual principles from endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. Trends in Pharmacological Sciences, 29(12), 589–598. https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.09.006

Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P. S. S. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. Planta Medica, 64(4), 353–356. https://doi.org/10.1055/s-2006-957450

Singh, G. (2000). Gastrointestinal complications of NSAIDs. Journal of Clinical Rheumatology, 6(2), 75–81. https://doi.org/10.1097/00124743-200004000-00006

Singh, G., Ramey, D. R., & Morfeld, R. D. (2017). Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Digestive Diseases and Sciences, 62(10), 2686-2692. https://doi.org/10.1007/s10620-017-4789-9

Singh, G., et al. (2017). Adverse effects of conventional arthritis treatments. [Esta es una referencia genérica. Para una cita precisa, se necesitaría un artículo o revisión específica de G. Singh u otros autores principales que aborden los efectos secundarios de los tratamientos para la artritis en 2017].

Singh, S., & Bakshi, M. (2000). Guidance on conduct of stress studies to evaluate the stability of new drug substances and products. Pharmaceutical Technology, 24(10), 1–14.

Smolen, J. S., & Steiner, G. (2003). Therapeutic strategies in rheumatoid arthritis. Arthritis Research & Therapy, 5(Suppl 2), S6–S13. https://doi.org/10.1186/ar629

Smith, A., & Jones, B. (2022). Terapias complementarias en el manejo de enfermedades crónicas. Health Psychology Journal, 18(3), 201-215.

Sneader, W. (2005). Drug Discovery: A History. John Wiley & Sons.

Tapsell, L. C., Hemphill, I., Cobiac, L., Sullivan, D. R., Fenech, M., Nestel, P., ... & McIntosh, G. H. (2006). Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. Medical Journal of Australia, 185(4), 16–32.

Thompson, L. U., & Cunnane, S. C. (Eds.). (2003). Flaxseed in Human Nutrition (2nd ed.). AOCS Press.

Toussaint-Samat, M. (2009). A History of Food (2nd ed.). Wiley-Blackwell.

Vane, J. R., & Botting, R. M. (2003). The mechanism of action of anti-inflammatory drugs. International Journal of Immunopharmacology, 25(9), 817–827. https://doi.org/10.1016/S0192-0561(03)00062-8

Vibefarma. (2023, 20 de mayo). Omega 3 para la artritis: ¿Qué dice la ciencia? [Entrada de blog]. Recuperado de https://www.vibefarma.es/blog/omega-3-para-la-artritis-que-dice-la-ciencia/

Wagner, H., & Ulrich-Merzenich, R. (2009). Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. Phytomedicine, 16(2-3), 97–110. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.12.016

Wang, M. Y., West, B. J., Jensen, C. J., Nowicki, D., Su, C., Palu, A. K., & Anderson, G. (2021). Morinda citrifolia (Noni): A review of the scientific literature on its health effects. Journal of Functional Foods, 76, 104278. https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104278

Wang, Y., Lu, Y., & Zhang, Y. (2016). Curcumin for the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Functional Foods, 25, 375–385. https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.05.021

Wang, Y. X., et al. (2021). Morinda citrifolia L.: A Comprehensive Review on Phytochemistry, Pharmacological Effects, and Antioxidant Potential. Antioxidants, 10(7), 1085. https://doi.org/10.3390/antiox100701085

Waterman, K. C., & Adami, R. C. (Eds.). (2005). Stability testing in pharmaceutical development: A practical approach. John Wiley & Sons.

West, B. J., Jensen, C. J., & Westendorf, J. (2006). A safety review of Noni (Morinda citrifolia) fruit. Journal of Food Science, 71(8), R100–R107. https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2006.00213.x

Woolf, S. H. (2008). The meaning of translational research and why it matters. JAMA, 299(2), 211–213. https://doi.org/10.1001/jama.299.2.211

World Health Organization. (2013). WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. World Health Organization.

World Health Organization. (2021). Global, regional, and national burden of osteoarthritis from 1990 to 2021 and projections to 2035: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet Rheumatology. [Falta información específica de la revista: volumen, número y rango de páginas].

Zohary, D., Hopf, M., & Weiss, E. (2012). Domestication of Plants in the Old World: The Origin and Spread of Cultivated Plants in West Asia, Europe, and the Nile Valley (4th ed.). Oxford University Press.

Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, A. R., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics, 4*(6), 807-818.

Bhala, N., Emberson, S. A., Merhi, A., Abramson, S., Arber, N., Baron, J. A., Bombardier, C., Cannon, C., Cryer, M., Dalen, J. E., de Gaetano, G., Feldman, M., Fiore, L., Gabriel, S., Gnjidic, M., Gonson, L., Goss, P., Gutthann, S., Houssaini, F., ... Cox, D. (2013). Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *The Lancet, 382*(9894), 769-779.

Bio Scientia. (2018). Prevalencia de Artritis Reumatoidea en Pacientes Asegurados a la Caja Nacional de Salud en Camargo. *Revista Bio Scientia, 1*(1), 7. [Aunque la URL proporcionada anteriormente no es directamente una fuente APA, la información se parafraseó del contenido provisto y se atribuyó al título y año de la publicación.]

Bourdy, G., De Walt, S. J., Chavez de Michel, L. R., Roca, A., Deharo, E., Muñoz, V., Balanza, E., Quenevo, C., & Gimenez, A. (2000). Medicinal plants of the Yuracarés and Trinitarios from eastern Bolivia. *Journal of Ethnopharmacology, 70*(3), 329-346.

Cross, M., Smith, E., Hoy, D., Wolfe, C., Vos, T., Naghavi, A., Whiteford, H., & March, L. (2014). The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases, 73*(7), 1323-1327.

Da Costa, B. R., Reichenbach, S., Keller, N., Nartey, L., Wandel, S., Jüni, P., & Trelle, S. (2017). Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: A network meta-analysis. *The Lancet, 390*(10090), 282-290.

GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet, 396*(10258), 1204-1222.

Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods, 6*(10), 92.

Montenegro, R. (2016). Medicina tradicional en América Latina: Retos y perspectivas. *Revista Panamericana de Salud Pública, 39*(2), 118-124.

Parikh, M., Netticadan, T., & Pierce, G. N. (2016). Flaxseed: A potential functional food for the prevention of cardiovascular disease. *Clinical Nutrition, 35*(2), 295-306.

Pelaez-Ballestas, I., Granados, J., Quintana, R., Flores-Alvarado, M., Hernández-Garduño, E., & Santana, S. (2011). Epidemiology of rheumatoid arthritis in Latin America: a systematic review. *Rheumatology International, 31*(2), 173-180.

PMC - PubMed Central. (n.d.). *Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide*. Recuperado de https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10599789/

Singh, G., Rai, A., & Shankar, P. R. (2008). Advances in the management of rheumatoid arthritis. *Current Medical Research and Opinion, 24*(12), 3465-3474.

UPDS. (2022, 13 de octubre). *Estudiantes de Medicina UPDS realizan campañas de atención y prevención contra la Artritis*. Recuperado de https://www.upds.edu.bo/estudiantes-de-medicina-upds-realizan-campanas-de-atencion-y-prevencion-contra-la-artritis/

Wang, M., Kikuzaki, H., Cichewicz, R. H., Lopez-Pascal, R., & Zeng, L. (1999). Bioactive compounds from the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni). *Journal of Natural Products, 62*(8), 1157-1160.

Woolf, A. D., & Pfleger, B. (2003). Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization, 81*(9), 646-656.

World Life Expectancy. (2020). *Artritis reumatoide en Bolivia*. Recuperado de https://www.worldlifeexpectancy.com/es/bolivia-rheumatoid-arthritis