

Planta de Boldo: Análisis de los Beneficios y Riesgos como Remedio, Explorando sus Efectos Terapéuticos y Consecuencias Adversas Potenciales

Jecson Esa Sevilla Espinoza

Universidad Martín Lutero

Asesores

Instituciones

Fecha de presentación mes\_\_ Dia\_\_\_\_Año

Notas del Autor:

Jecson Esau Sevilla Espinoza, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Martín Lutero.

Este trabajo ha sido financiado por UML

La correspondencia relacionada con esta investigación debe ser dirigida a nombre de Jecson Esau Sevilla Espinoza, Universidad Martín Lutero,

Planta Potabilizadora de ENACAL, 200mts. al NorOeste. Ocotal, Nueva Segovia, Nicaragua.

# Introducción.

A lo largo de los siglos, diferentes culturas han desarrollado muchos métodos curativos diferentes basados ​​en plantas, animales, hongos y minerales. El conocimiento tradicional de las propiedades medicinales de las plantas ha permitido la identificación de compuestos activos con potencial terapéutico, que pueden servir como punto de partida para el desarrollo de medicinas modernas. Además, la colaboración entre investigadores y pueblos indígenas y comunidades locales lo cual ayuda a valorar y proteger los recursos naturales y culturales, contribuyendo así a la preservación de la biodiversidad y los conocimientos tradicionales para las generaciones futuras.

SIN TERMINAR

# Capítulo I. Planteamiento del Problema de investigación

## Identificación del Problema de Investigación (Antecedentes y Contexto)

El boldo, de nombre científico Peumus Boldus, es una planta originaria de Chile y pertenece a la familia Monimiaceae. Por sus propiedades medicinales, ha sido muy utilizado en la medicina tradicional de América Latina y otras partes del mundo. En el contexto social y cultural, Burdeos se ha transmitido de generación en generación como remedio natural para diversas dolencias. Esta se utiliza tradicionalmente como complemento digestivo y hepático. Las hojas de boldo se han utilizado en infusiones o extractos para aliviar dolencias estomacales como indigestión, gases y acidez de estómago. Además, tiene propiedades diuréticas y antioxidantes. El uso de Burdeos en la medicina tradicional todavía está incluido en la cultura de varias sociedades y se transmite de generación en generación. Esto ha llevado a que la planta sea ampliamente reconocida y popular como remedio natural para los problemas digestivos y hepáticos. Desde una perspectiva científica, varios estudios han investigado los posibles beneficios del Burdeos para la salud. Se ha demostrado que contiene compuestos bioactivos como Boltin, que tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y hepatoprotectoras. Estas propiedades han despertado el interés por el estudio científico del Boldo y su posible uso en el tratamiento de enfermedades como la hepatitis y la cirrosis, así como la indigestión.Sin embargo, es importante recordar que, aunque las hojas de este arbusto se utilizan tradicionalmente como remedio natural, se debe utilizar con moderación y consulta con un profesional de la salud, ya que su uso excesivo o en personas con determinadas condiciones médicas puede provocar efectos no deseados. “En caso de obstrucción de las vías biliares y enfermedades hepáticas graves, está prohibido utilizar diversas formas de Burdeos, ya que en estos casos se recomienda reposo digestivo. Tampoco se recomienda para personas diagnosticadas con enfermedad renal, ya que a veces puede irritar los riñones. Por su contenido en alcaloides, no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente en los primeros tres meses de gestación, ya que puede provocar aborto o provocar anomalías en el feto, la lactancia y el niño. Como ocurre con muchas hierbas medicinales, las propiedades y efectos del boldo pueden cambiar o incluso reducir su efectividad cuando interactúan con ciertos medicamentos. La mayor interacción se produce con los anticoagulantes orales. Esto se debe a una sustancia llamada cumarina, que es un anticoagulante natural y puede aumentar considerablemente el riesgo de hemorragia. Cabe señalar que el tratamiento que dure más de cuatro semanas está contraindicado”. (Huerta, 2023) Según (VILLAR DEL FRESNO & GÓMEZ-SERRANILLOS, 2006) Afirma que “A las dosis recomendadas en terapéutica, se considera que la hoja de boldo carece de efectos tóxicos. Las dosis necesarias para inducir toxicidad, letalidad o efectos secundarios en animales son relativamente altas. La DL50 de boldina en ratón y cobayo es, respectivamente, de 500 y 1.000 mg/kg, tras administración oral. La administración a ratas de extracto hidroalcohólico a dosis de 3 g/kg no puso de manifiesto efectos tóxicos. Dosis muy elevadas del extracto etanólico (800 mg/kg/día), administradas a animales de experimentación en los primeros días de gestación, dieron como resultado abortos y efectos teratogénicos, por lo que no debe ser usado en embarazo y lactancia sin control médico. El aceite esencial, como ocurre con otros muchos, es tóxico, habiéndose establecido la DL50 en 0,13 g/kg en rata y provocando convulsiones con dosis de 0,07 g/kg. Dosis excesivas de boldo pueden causar irritación renal, debido al aceite esencial; asimismo, el ascaridol, uno de los principales constituyentes del aceite esencial, es tóxico y su no está recomendado” p 77.

Es importantes recalcar que esta investigación con lleva un enfoque cualitativo la cual tendrá una duración de 6 meses en donde se buscara comprender el grado de conocimiento de los consumidores de este arbusto sobre los efectos terapéuticos del mismo y las posibles consecuencias adversas potenciales para la salud ya que su uso con fines de remedio es bastante popular en la población del municipio de Mozonte Departamento de Nueva Segovia en donde su cultura aborigen permanece y se refleja en los restos de la cultura material, los conocimientos, prácticas y saberes de la medicina tradicional aun se practican en algunos lugares de esta comuna por lo cual resulta muy necesario indagar sobre la implicaciones que tiene hacia la salud el uso de el boldo como fuente medicinal y natural ya que ellos lo desconocen al creer que el hecho de que es natural no posee efectos negativos y para ellos no es solo un conjunto de prácticas para tratar enfermedades, sino que está profundamente entrelazada con su cosmovisión, su relación con la naturaleza y su identidad cultural. Es importante recalcar el rol del curandero o chamán: el cual es un punto central en la práctica de este tipo de medicina. Estos individuos poseen un conocimiento profundo de las plantas medicinales, las técnicas de sanación y la cosmovisión de su pueblo en donde la flora local juega un papel fundamental porque través de la observación y la experiencia, han descubierto las propiedades curativas de una gran variedad de plantas, que utilizan para tratar diversos males entre ellas las hojas de boldo.

Por lo cual al adentrarnos en la comunidad trataremos de ser los mas transparentes posibles en cuanto a la confidencialidad de los datos obtenidos, respetando el grado de consentimiento de los participantes.

El enfoque que se utilizara será la Investigación cualitativa participativa el cual mediante entrevistas que se aplicara a los habitantes de este municipio se recopilara información útil y necesaria sobre conocimientos claros de los riesgos y beneficios del uso de la planta antes mencionada para tratar diferentes molestias y así poder educarlos en cuanto al consumo correcto de la misma una vez publicada la investigación.

Dentro de las posibles limitaciones de esta investigación tomamos en cuenta las siguientes:

1. El grado de aceptación y el impacto ya sea positivo o negativo que tendrá en algunos lugareños por lo que sentirán reacios a no querer colaborar, debido a que pensaran que estamos invadiendo su espacio o contradiciendo sus creencias.
2. El nivel de compromiso por parte de los entrevistadores de recoger información objetiva que este acorde a la problemática planteada.
3. El estado emocional del entrevistador al presentarse cualquier sobre salto durante el desarrollo de la entrevista con el habitante del lugar determinado.
4. El grado de la honestidad del entrevistado.
5. El tiempo determinado para la entrevista.
6. Falta de acceso de la comuna a compartir información en físico relevante en cuanto a accidentes relacionados con la planta de estudio.
7. Falta de información sobre el tema a abordar en diferentes sitios web enfocándonos en el municipio en específico.

Estas barreras las sobrellevaremos paso a paso usando lenguajes asertivos, una cultura de paz y amor propio, analizando detalladamente cada paso que demos ya que, como todo, se requiere un enorme sacrificio para poder conseguir lo esperado.

Dentro de los beneficios esperados tenemos los siguientes:  
Acceso a opciones de tratamiento alternativas: la investigación de Boldo amplía el acceso a opciones de tratamiento alternativas y complementarias, especialmente en comunidades donde la medicina tradicional y herbaria son una parte integral del sistema de atención médica.

Promover la autonomía del paciente: al proporcionar información sobre los beneficios y riesgos de Boldo, los pacientes pueden tomar decisiones informadas sobre su salud y bienestar, promoviendo la autonomía del paciente y la participación activa en su atención médica. Conservación de los recursos naturales: la investigación de Burdeos también puede crear conciencia sobre la importancia de la conservación de los recursos naturales, ya que promueve prácticas sostenibles en la recolección, el cultivo y el uso de plantas medicinales, contribuyendo así a proteger el medio ambiente y la biodiversidad.

El análisis de los beneficios y riesgos del Boldo como terapia tiene amplios beneficios para el mundo académico, la práctica médica y la sociedad en general, contribuyendo al avance del conocimiento científico y al desarrollo de nuevas terapias y opciones de tratamiento. Salud y Bienestar.

## Antecedentes y contexto del problema

El boldo es una especie medicinal, perteneciente a la familia Monimiaceae, originaria de Chile y descrita por Molina en 1782 con el nombre de Peumus boldus. Unos años más tarde, en 1794, Ruiz y Pavón la denominan Ruizia fragans, tras efectuar también su descripción, y es H. Baillon quien, en 1869, en su Histoire des plantes, presenta un estudio completo del boldo, al que llama Peumus boldus. (VILLAR DEL FRESNO & GÓMEZ-SERRANILLOS, 2006)

La Real Farmacopea Española aporta la siguiente definición: «La hoja de boldo consiste en la hoja desecada, entera o fragmentada de Peumus boldus Molina». Precisa, además, que «la droga entera contiene no menos de 20 ml/kg y no más de 40 ml/kg y la droga fragmentada no menos de 15 ml/kg de aceite esencial. Contiene no menos del 0,1 por ciento de alcaloides totales, expresado como boldina (C19 H21 NO4; Mr327,4), calculado respecto a la droga anhidra».

También se utiliza la corteza para la extracción de boldina.

Composición química

La droga desecada contiene principalmente aceite esencial, flavonoides y alcaloides.

El aceite esencial está constituido por hidrocarburos monoterpénicos (limoneno, · y -pineno, p-cimeno) y monoterpenos oxigenados (ascaridol, alcanfor, cineol, linalol)3,4. Se han identificado hasta 46 componentes del aceite esencial, 22 de los cuales fueron descritos por primera vez en Peumus boldus.

En cuanto a los flavonoides, contiene heterósidos (glucosa, ramnosa y arabinosa) de flavonoles comunes, derivados del ramnetol, isoramnetol y kaenferol. Los enlaces heterosídicos se establecen entre los hidroxilos de la posición 3 y 7 de las geninas 6.

Los principios activos más destacados son alcaloides isoquinoleínicos (tabla I), derivados de aporfina y noraporfina, de los que se han aislado más de 20, de los cuales el mayoritario es boldina (representa aproximadamente un tercio de los alcaloides totales). Contiene, además, glaucina (forma 0-dimetilada de boldina), isoboldina, isocoridina, laurolitsina, laurotetanina y su derivado N-metilado, etc. La droga contiene también (+) reticulina, precursor de estos compuestos tetracíclicos (tabla I).

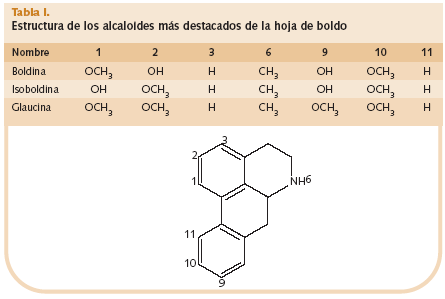


Tabla 1

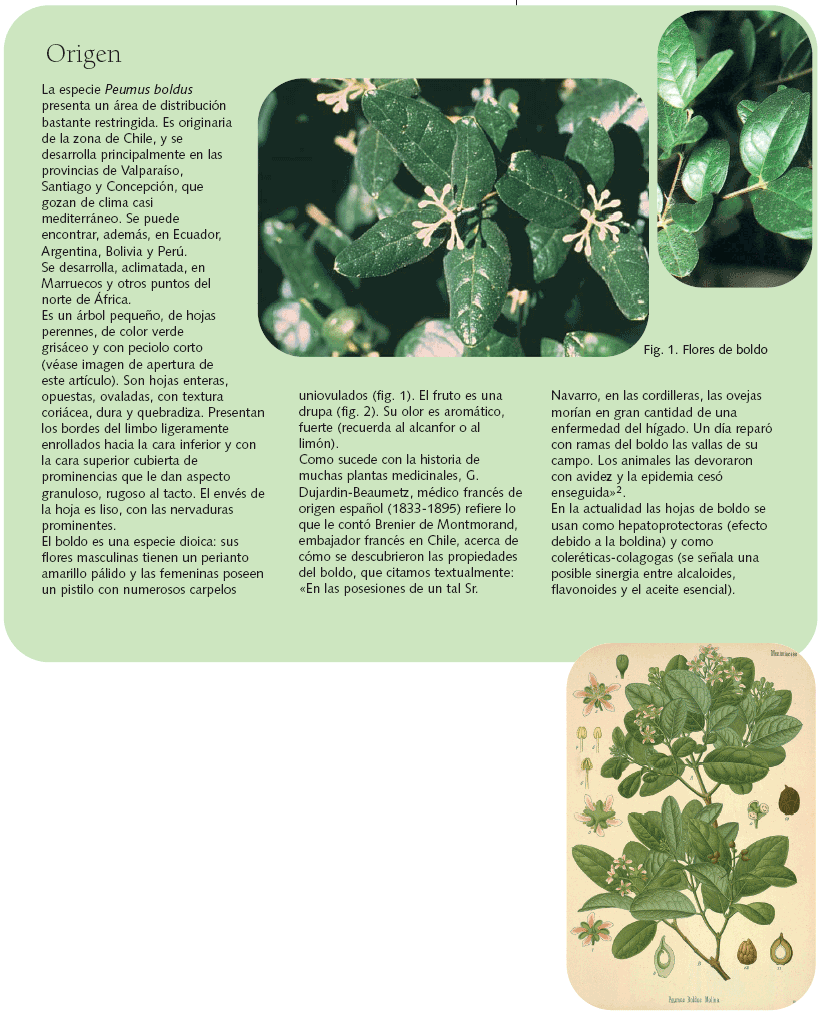


Fig. 2. Peumus boldus Molina

Estudios genéticos sobre la influencia en el contenido en alcaloides han demostrado que no existen diferencias significativas en la concentración de boldina en muestras procedentes del norte, centro o sur de Chile. Respecto al aceite esencial, las muestras procedentes del norte presentan mayor contenido en ascaridol, mientras que el p-cimeno es el constituyente mayoritario de aquellas que proceden del sur del país.

La planta también contiene taninos y resina.

Actividad farmacológica

Según diversas farmacopeas y tratados de plantas medicinales, los extractos obtenidos a partir de hoja de boldo se han usado para el tratamiento de muy diversas afecciones, como dolor de cabeza, reumatismo, dispepsia, alteraciones nerviosas, dolores menstruales, inflamaciones del tracto urinario e incluso como sedante e hipnótico suave. No obstante, las propiedades atribuidas tradicionalmente a la hoja de boldo son coleréticas, colagogas, diuréticas y estomáquicas .

Estudios in vitro

La investigación realizada in vitro ha permitido atribuir al boldo distintas acciones farmacológicas: desde la antioxidante hasta la relajante de la musculatura lisa, pasando por actividad sobre el sistema musculosquelético, sobre el sistema nervioso central o antimicrobiana.

Actividad antioxidante. Estudios recientes, centrados en la búsqueda de antioxidantes naturales procedentes de plantas medicinales tradicionalmente utilizadas en el tratamiento de afecciones relacionadas con el estrés oxidativo, como enfermedades inflamatorias hepáticas, han profundizado en la actividad antioxidante del boldo y su principio activo, la boldina, en sistemas biológicos y no biológicos. Uno de los primeros trabajos que determinó la actividad antioxidante de la boldina, junto con la de otros alcaloides bencilisoquinoleínicos, fue el realizado por Rios el al., mediante el empleo de un sistema inducido por Fe3+-EDTA en presencia de peróxido de hidrógeno.

Poco después, Bannach et al10 comprobaron, en un estudio realizado en hepatocitos de rata, cómo la boldina inhibía de forma dosis dependiente el daño celular inducido por hidroperóxido de tertbutilo; en el estudio, la preincubación con boldina o la adición simultánea de boldina e hidroperóxido de tertbutilo protegieron completamente la viabilidad celular.

Las mismas propiedades captadoras de radicales libres y antioxidantes de la boldina han sido estudiadas por Jiménez et al usando una metodología basada en la lisis de eritrocitos de rata inducida por radicales libres. Los autores comprobaron sus propiedades protectoras dosis dependientes frente al daño inducido por el iniciador de radicales libres 2, 2'-azo-bis(2amidinopropano) (AAPH); además del efecto antioxidante también se apreció un efecto citoprotector frente al daño hemolítico inducido químicamente.

Se ha demostrado que la presencia de boldina disminuye los efectos letales en cultivos de Escherichia coli provocados por productores de especies reactivas de oxígeno. Los autores sugieren que la protección observada con boldina se puede explicar por su mecanismo de acción antioxidante.

La capacidad de boldina de proteger in vitro los sistemas biológicos frente a la acción peroxidativa de los radicales libres ha sido confirmada por otros autores sobre un homogeneizado de cerebro de rata y otros test con distintos valores de IC50, dependiendo del ensayo realizado.

Al ser muchos los trabajos que demuestran la actividad antioxidante de la boldina, son también numerosos los estudios existentes dirigidos a dilucidar su mecanismo de acción, y han permitido establecer que actúa como captador de radicales libres, sobre todo del radical hidroxilo. La actividad antioxidante de la boldina ha sido atribuida a la presencia del grupo bifenilo en la estructura aporfinoide. Investigaciones recientes han observado que boldina también inhibe la producción de oxido nítrico en la mitocondria, y otros autores sugieren que, además de su actividad captadora de radicales libres, la boldina podría proteger algunos componentes vitales de la célula, no sólo disminuyendo la activación metabólica de xenobióticos potencialmente tóxicos, sino también aumentando su eliminación. Todo ello contribuye a su actividad antioxidante.

Por otra parte, Schmeda-Hirschmann et al16, acertadamente, han estudiado la relación entre la composición química y la actividad antioxidante de Peumus boldus e indican que la capacidad captadora de radicales libres de la hoja de boldo puede ser debida no sólo a su contenido en boldina, sino también a la presencia de compuestos fenólicos, basándose en el elevado contenido del extracto en catequinas en relación con boldina (37:1) y en los valores obtenidos para ambos compuestos en ensayos de inhibición de la peroxidación lipídica (75,6 y 12,5 µg/ml, respectivamente).

Actividad relajante. Otro de los efectos producidos por la boldina, comprobado experimentalmente, ha sido el relajante sobre musculatura lisa. La boldina actúa, de manera dosisdependiente, en contracciones inducidas por la acetilcolina en íleon aislado de rata. El mecanismo de acción es un antagonismo competitivo.

Actividad sobre músculo esquelético. Se han estudiado los efectos de boldina sobre músculo esquelético en diafragma de ratón. A bajas concentraciones este alcaloide potencia la contracción inducida por rianodina, de forma dosisdependiente. Los resultados obtenidos al administrar concentraciones superiores permitieron a los autores concluir que la boldina podría provocar sensibilización del receptor e inducir la liberación de Ca2+ almacenado.

Actividad sobre el sistema nervioso central. También se ha estudiado el efecto inhibidor sobre sistema nervioso central de la boldina, incluyendo acciones neurolépticas, anticonvulsivantes y antinociceptivas, mediadas por receptores dopaminérgicos D2; no obstante, estas acciones comprobadas in vitro, serían poco relevantes en sistemas in vivo, posiblemente debido al difícil acceso de la molécula a ciertas regiones del sistema nervioso central.

Actividad antimicrobiana. Por otra parte, se ha estudiado la actividad antimicrobiana del aceite esencial obtenido por hidrodestilación a partir de hojas de Peumus boldus. El ensayo se ha realizado determinando la concentración mínima bactericida y fungicida frente a diversos microorganismos, y han resultado ser los más sensibles Streptococcus pyogenes, Micrococcus sp. y Candida sp .

Estudios in vivo

La propiedades coleréticas, colagogas, diuréticas y estomáquicas atribuidas tradicionalmente al boldo ha sido comprobadas mediante experimentación animal en estudios realizados principalmente en los años 70 y 80. La acción colerética del boldo ha sido demostrada en diversos estudios de experimentación animal.

Actividad colerética. En rata se ha demostrado una actividad colerética importante, medida por la secreción de bilis, tras administración intraduodenal del extracto etanólico purificado (250 y 500 mg/ml), del extracto etanólico bruto y de una infusión de hojas de boldo. Esta actividad del extracto ha sido comprobada también con la boldina pura, que provocó un aumento en la secreción de bilis en ratas a dosis comprendidas entre 5 y 20 mg/kg, si bien diversos autores apuntan la posibilidad de que el efecto colerético sea debido a un sinergismo de acción entre los alcaloides y los flavonoides (no sólo a los alcaloides), teoría basada en el hecho de que el extracto de la hoja mostró más actividad que el alcaloide aislado20; si bien existen algunos ensayos que ponen en duda esta actividad colerética

Actividad hepatoprotectora. También se ha establecido experimentalmente la actividad hepatoprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de boldo (con un contenido en boldina de 0,06-0,115%) frente a la toxicidad inducida por tetracloruro de carbono. La actividad del extracto resultó superior (70% de protección) a la de la boldina (49% de protección)21.

Actividad antiinflamatoria. Tanto el extracto purificado de hojas de boldo como la boldina, administrados a animales de experimentación, han manifestado una importante actividad antiinflamatoria, evaluada mediante el test de reducción del edema plantar inducido por carragenina. Se observó también una prevención en el aumento de temperatura rectal en conejos tratados con pirógenos. Se ha observado que boldina inhibe la síntesis de prostaglandinas. Estas propiedades antiinflamatorias, junto con la actividad citoprotectora de boldina, se han confirmado en un modelo experimental de colitis aguda.

Actividad antiaterosclerótica. Se ha demostrado que la boldina disminuye el desarrollo de aterosclerosis (reduce las lesiones hasta en un 40% en relación con el control).

Indicaciones terapéuticas y posología

La Comisión E alemana recoge únicamente los empleos de la hoja de boldo (fig. 3) derivados de su actividad espasmolítica, colerética y estimulante de la secreción gástrica: «dispepsia suave y espasmos gastrointestinales». Recomienda la dosis, salvo modificación por prescripción, de 3 g de droga al día e indica que no debe ser usada en enfermedades hepáticas graves ni cuando existe obstrucción de conductos biliares.

Fig. 3. Hojas de boldo

Por otra parte, ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytoterapy) incluye las siguientes indicaciones: tratamiento de alteraciones hepatobiliares menores y tratatamiento sintomático de alteraciones digestivas suaves. Se administran diversas formas farmacéuticas orales. La dosis que recomienda para adultos es de 2 a 5 g de la droga en infusión; 0,2-0,6 g de droga o el equivalente del extracto hidroalcohólico; 1 a 3 ml de tintura (1:5, 80% etanol) o entre 0,5 y 1 ml de extracto fluido (1:1, 80% etanol). Indica que no debe ser usada de forma continua durante más de 4 semanas y añade que está contraindicada en situaciones de obstrucción biliar.

Otras indicaciones recogidas en bibliografía son: colagogo, estimulante hepático, diurético, antiséptico urinario suave y en el tratamiento de cálculos biliares, reumatismo, dolores hepáticos o de vejiga, trastornos gastrointestinales como el estreñimiento y específicamente en colelitiasis dolorosas.

Toxicidad y efectos adversos

A las dosis recomendadas en terapéutica, se considera que la hoja de boldo carece de efectos tóxicos. Las dosis necesarias para inducir toxicidad, letalidad o efectos secundarios en animales son relativamente altas. La DL50 de boldina en ratón y cobayo es, respectivamente, de 500 y 1.000 mg/kg, tras administración oral. La administración a ratas de extracto hidroalcohólico a dosis de 3 g/kg no puso de manifiesto efectos tóxicos20.

Dosis muy elevadas del extracto etanólico (800 mg/kg/día), administradas a animales de experimentación en los primeros días de gestación, dieron como resultado abortos y efectos teratogénicos, por lo que no debe ser usado en embarazo y lactancia sin control médico25.

El aceite esencial, como ocurre con otros muchos, es tóxico, habiéndose establecido la DL50 en 0,13 g/kg en rata y provocando convulsiones con dosis de 0,07 g/kg.4

Dosis excesivas de boldo pueden causar irritación renal, debido al aceite esencial; asimismo, el ascaridol, uno de los principales constituyentes del aceite esencial, es tóxico y su uso no está recomendado.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo debido a una pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestrial, cuyas manifestaciones clínicas principales son la bradicinesia, la rigidez y el tremor (1). Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo, y afecta a cerca del 3% de la población mayor de 65 años y a casi un 10% de los mayores de 80 años (2). Además, se ha estimado que el número de personas con EP mayores de 50 años en los cinco países más poblados de Europa occidental y en los diez países más poblados del mundo, fue de 4,1 a 4,6 millones en el 2005 y que este valor se duplicaría para el año 2030. Sobre su patogenia, se conoce que, al menos, un 90% es idiopática; sin embargo, se ha descrito que el estrés oxidativo estaría fuertemente relacionado. Esto ha dado lugar a la búsqueda de opciones terapéuticas con antioxidantes neuroprotectores que retrasen la muerte neuronal. (Mejía-Dolores et al. , 2014)

El Peumus boldus (boldo) pertenece a la familia Monimiácea y es propia de las regiones andinas de Chile, Perú y Ecuador. Sus hojas son comúnmente empleadas en la medicina tradicional para problemas asociados al hígado. Presenta entre sus componentes la boldina, flavonoides y catequinas las cuales han demostrado efectos benéficos, sobre todo, como antiinflamatorios y antioxidantes, por lo cual podrían influir en el estrés oxidativo presente en la EP . Sin embargo, también presenta cantidades considerables de tetrahidroisoquinolonas , una neurotoxina que se encuentra en pesticidas y que ha sido firmemente asociada al desarrollo de EP

Según la Organización Mundial de la Salud, más de 80% de la población mundial usa preparaciones botánicas como medicina tradicional, dentro de ellas el Peumus boldus. Evidentemente, este uso se hace sin conocer los efectos negativos en el ámbito neurológico que esta produciría. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto neurotóxico que produce el Peumus boldus en ratas.

El estudio experimental se llevó a cabo en los ambientes de la Facultad de Medicina y de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) y en el Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) durante los meses de octubre a diciembre de 2011.

PREPARACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE BOLDO

Las plantas de Peumus boldus L. fueron adquiridas en un mercado mayorista. La certificación taxonómica de ellas fue realizada por el Museo de Historia Natural de la UNMSM (Constancia 154 USM-2011). Para la preparación del extracto acuoso de boldo (EAB) se secaron las hojas de Peumus boldus L. en una cámara de secado durante cinco días, para luego pulverizarlas en molino eléctrico. El material resultante fue diluido en agua a 100 °C y macerado por 6 h. Para eliminar el posible detritus existente, la disolución fue filtrada, luego de lo cual fue colocada en un recipiente en una estufa a 37 °C, para retirar el solvente. La película fina obtenida fue separada del recipiente, luego diluida en suero salino y almacenada en un frasco ámbar. La determinación cualitativa de alcaloides se realizó con los reactivos de Dragendorf; la de alcaloides, con la de Mayer, y la de flavonoides, con la de Shinoda.

MODELO ANIMAL

Se emplearon veinte ratas macho Holztman de 3 meses de edad, con un peso de 250 ± 15 g, procedentes del bioterio de la Universidad Nacional Agraria La Molina, las cuales fueron mantenidas a 22 ± 1 °C, en un ciclo de 12 h luz/oscuridad, y recibieron agua y alimento ad libitum. Ellas fueron aclimatadas por 7 días, sin ser sometidas a ningún tipo de intervención. Luego de la aclimatación, las ratas fueron distribuidas aleatoriamente en cuatro grupos y recibieron el siguiente tratamiento: el primer grupo, el control blanco, recibió solución salina (SS) por vía oral (VO) durante 21 días; el segundo grupo, control positivo, recibió 6-hidroxidopamina (6-OHDA) a razón de 2 ug/uL por vía intracraneal (VIC) por cirugía estereotáxica y SS por VO por 21 días; el tercer grupo, o experimental 1, recibió EAB a razón de de 200 mg/kg/día por VO por 21 días; y el cuarto grupo, experimental 2, recibió 6-OHDA a razón de 2 ug/uL por VIC por cirugía estereotáxica y EAB a razón de 200 mg/kg/día por VO por 21 días. Para la administración del suero salino y del EAB se empleó una cánula orogástrica, esta se inició dos días después de realizada la cirugía estereotáxica, por 21 días.

Cirugía estereotáxica para inyección intracraneal de 6-OHDA. Las ratas fueron anestesiadas con inyección intraperitoneal de clorhidrato de ketamina 5mg/kg, clorhidrato de xilazina 1mg/kg y sulfato de atropina 0,05 mg/kg (Ketaxyl® 0,25 ml/kg); y colocadas en el estereotáxico. Previa administración de atropina vía tópica (para evitar sangrado) se rasuró la zona frontal de la cabeza de las ratas y se hizo una incisión anteroposterior hasta exponer el cráneo. Para la determinación del área de punción se ubicaron las coordenadas de la pars compacta derecha de la sustancia negra conforme al atlas de Paxinos y Watson: bregma anteroposterior -5,0 mm; lateral 2,1 mm; y 7,7 mm de profundidad desde la duramadre. Se taladró el cráneo hasta la duramadre y con una jeringa Hammilton se inyectó unilateralmente (lado derecho) 4 μg de 6-OHDA (Sigma-Aldrich) disuelta en 2 μl de ácido ascórbico 0,2 mg/mL, a una frecuencia de 0,5 μL/min. Finalmente, se aplicó metil metacrilato vía tópica para cubrir el cráneo y, una vez secado, se suturó .

EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

Para evaluar con la mayor amplitud un posible daño dopaminérgico, la evaluación neurológica incluyó tres componentes: a) componente clínico, el cual fue evaluado con el test de rotarod que correlaciona el déficit motor con el tamaño de la lesión ; el componente bioquímico, el cual fue evaluado a través de la determinación de ácido úrico sérico, el cual es un marcador oxidativo que, se ha visto, se encuentra disminuido en la EP , y c) el componente histopatológico, que fue evaluado con inmunohistoquímica para neuronas dopaminérgicas positivas a tirosin hidroxilasa (TH+) y permite la correcta evaluación histopatológica de la sustancia negra. Las consideraciones tomadas durante estas evaluaciones se detallan a continuación.

Test de rotarod. Las mediciones se realizaron los días 7 y 19, luego del inicio de la administración del EAB. El dispositivo cuenta con un eje de rotación de 7,3 cm de diámetro y un carril de rodillos que gira a 20 revoluciones por minuto. Se contabilizó el tiempo desde que es colocada la rata en el rodillo hasta que cae de este, los datos se presentan como de tiempo de latencia de caída (segundos).

Medición sérica de ácido úrico. Las mediciones se realizaron los días 11 y 19, luego del inicio de la administración de EAB; se aplicó a la rata anestesia inhalatoria con éter y se obtuvo muestras de sangre, por método de punción cardiaca. Esta muestra se centrifugó y se trabajó con el suero. A 0,025 mL del suero se agregó 1 mL de reactivo líquido para determinación enzimática de ácido úrico en suero (Baltex); se incubó por 5 min a 37 °C y se llevó a lectura de absorbancias en espectrofotómetro. Con ello se hizo el cálculo de concentración de ácido úrico sérico. Los datos se presentaron en miligramos por decilitro (mg/dL).

Inmunohistoquímica. Al finalizar la administración de los solutos. Una rata de cada grupo fue anestesiada con pentobarbital sódico, el cual fue administrado por vía intraperitoneal a razón de 0,6 mL/kg, y perfundida transcardialmente con 150 mL de solución salina, seguido por 240 mL de paraformaldehído al 4% durante 30 min. Tras lo cual, los cerebros fueron removidos, fijados en formol al 10% por 2 semanas y posfijados por inmersión en formol al 10%. Las secciones de parafina de 5 um de espesor, obtenidas con micrótomo, fueron lavadas tres veces por 5 min en tampón fosfato salino (10 mM, pH=7,4) y se trataron con H2O2 por 5 min. Siguió la preincubación de 30 min con suero normal de cabra al 10%. Luego, las secciones fueron incubadas con anticuerpo anti-TH (1:200), incluyendo Tritón X-100 al 0,3% en la noche a 4 ºC. Después de un enjuague en tampón fosfato salino (10 mM, pH=7,4) por 15 min, las secciones se incubaron con anticuerpo secundario avidine-biotinperoxidasa por 30 min a temperatura ambiente. Finalmente, la inmunorreactividad fue detectada mediante el kit Vectastain Elite ABC (PROLAB, Chile) y diaminobencidina. Las microfotografías fueron tomadas con lente objetivo de 10x, en microscopio óptico. Se contabilizó el número de neuronas dopaminérgicas TH+ con la versión libre del software JMicrovision ® versión 1.2.7.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de variables se realizó con medianas y rango intercuartílico. Para la comparación estadística entre grupos se usó la prueba de Kruskal Wallis, y la prueba pos hoc test de Dunn para saber entre qué grupos hay diferencia. Se consideró un valor p<0,05 como significativo. Se usó el software estadístico SPSS Versión 20.0 (Trial).

ASPECTOS ÉTICOS

Los animales fueron manejados de acuerdo con la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (22). Se utilizó Ketaxyl®, una combinación de ketamina, xilazina y atropina, que brinda una adecuada inducción de la anestesia, anestésico, tranquilizante y anticolinérgico en procedimientos quirúrgicos de animales de experimentación.

RESULTADOS

Con relación a la evaluación clínica, los resultados expresados, como el tiempo de latencia (segundos) en el test de rotarod, se presentan en la Figura 1, en donde se observa un tiempo de latencia disminuido luego de la administración del EAB. Durante la segunda medición del test de rotarod, se encontró diferencias al comparar las medianas del tiempo de latencia (p=0,04, Kruskal Wallis). Se encontró diferencias entre el control negativo y el control positivo (p<0,01, test de Dunn), entre el control negativo y el grupo experimental 1 (p=0,09, test de Dunn), entre el control negativo y el grupo experimental 2 (p<0,01, test de Dunn), y entre el grupo experimental 1 y el grupo experimental 2 (p=0,09, test de Dunn).

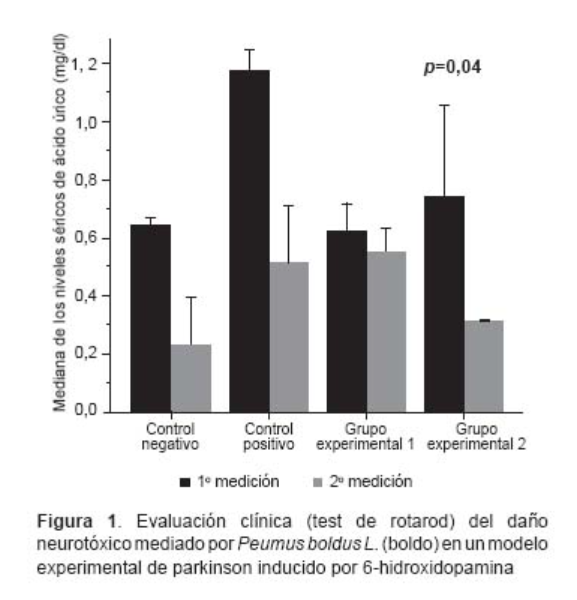
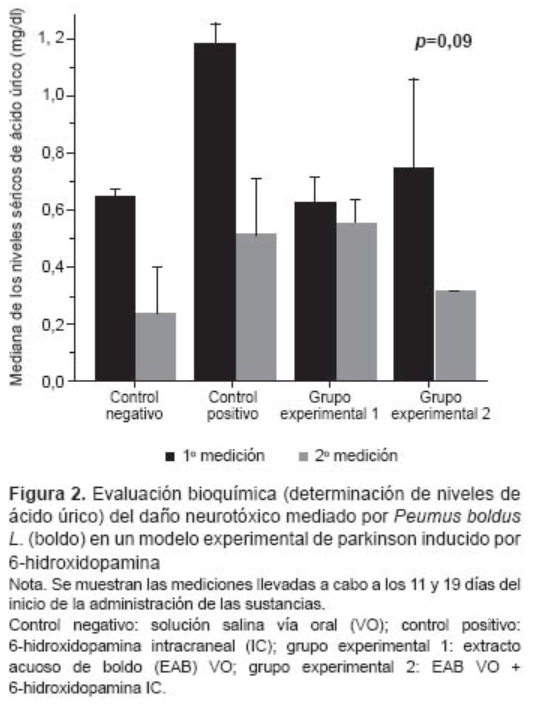


Figura 1

El test de rotarod, que es ampliamente utilizado para evaluar el déficit motor en modelos de enfermedades neurodegenerativas en roedores, correlaciona los efectos de la coordinación motora con la disfunción de la dopamina y el tamaño de la lesión cerebral. Por ello, las ratas que reporten menores tiempos de latencia indicarán mayor pérdida neuronal. Como se reporta en estudios anteriores, observamos que las ratas que recibieron la neurotoxina (6-OHDA) tuvieron un menor tiempo de latencia que el grupo control negativo, lo cual sería consecuencia del daño dopaminérgico producido por esta neurotoxina. Los tiempos de latencia obtenidos, luego de la administración de EAB, aunque no son significativos, muestran una existencia de daño en la coordinación motora en el grupo que solo recibió el EAB, comparado con el control negativo. Similar relación se encuentra entre los grupos que recibieron el EAB y el 6-OHDA, lo que indicaría que el daño producido por ambos es similar. Es probable que esta diferencia se vea influida por el tamaño de la muestra. A pesar de ello, la tendencia observada en la Figura 2,

sugiere un probable efecto neurotóxico del boldo, el cual consideramos sería más evidente si la exposición al boldo hubiese sido más prolongada.



Estudios anteriores indican la presencia en las hojas del boldo, de tetrahidroisoquinolonas, sustancias fuertemente asociadas con neurotoxicidad. Estas sustancias, según DeCuypere , estarían involucradas en el proceso de muerte celular monoaminérgica estudiado en modelos de EP inducido. En otro estudio, Scholz indica que las tetrahidroisoquinolonas endógenas logran ligarse al hierro del centro catalítico de la tirosina hidroxilasa, enzima clave en la síntesis de dopamina a nivel neuronal, de una forma mimética a las catecolaminas en el proceso de regulación dopaminérgica por feedback, logrando así la inhibición de esta enzima y, por ende, la disminución de producción de dopamina neuronal.

Por otro lado, el ácido úrico (AU) es un conocido antioxidante natural presente en la sangre y el tejido cerebral, sus acciones como antioxidante pueden regular el daño cerebral inducido por el estrés oxidativo, y esto puede explicar por qué se encuentra bajos niveles de esta sustancia en el suero de pacientes con EP. Zhu et al. demostraron que el AU, como pretratamiento, era capaz de proteger las células PC12 contra la lesión inducida por 6-OHDA in vitro. Asimismo, Gong L. et al.también sostienen que el aumento de los niveles del antioxidante urato puede proteger contra la EP, y aseguran que los ratones con una mutación genética, que condicionaba el incremento en los niveles de ácido úrico, fueron protegidos contra el tipo de neurodegeneración que subyace a la EP, mientras que este tipo de daño fue más notorio en animales con ácido úrico anormalmente bajo. Toda esta evidencia coloca actualmente al ácido úrico como un importante biomarcador del estrés oxidativo relacionado con la patogenia de la EP . Si bien en nuestro estudio no se encontraron diferencias en los niveles de ácido úrico entre los grupos en ambas mediciones, se puede observar, en la primera medición, que el grupo que recibió solo el EAB presentó menores niveles de AU que el grupo control negativo, lo cual se atribuiría a un mayor estrés oxidativo por la administración del extracto acuoso de boldo. También apoya a un posible efecto neurotóxico del boldo el hecho que se obtuvieran menores niveles de AU en ambos grupos experimentales, es decir, en aquellos animales que recibieron el EAB –ya sea solo, o de manera conjunto con el 6-OHDA- al comparar la segunda medición con respecto a la primera.

Con relación a la evaluación inmunohistoquímica, la depleción de células TH+ en el control positivo con respecto al negativo, mostró una muerte neuronal atribuible al efecto neurotóxico de la 6-OHDA, con una menor intensidad vista en el estudio de Thornton , esta misma situación ocurre al comparar con el hemisferio contralateral no lesionado de dicho grupo, lo que puede ser atribuible a la menor cantidad de neurotóxico administrado. La pérdida del 37,9% de neuronas dopaminérgicas observado en las microfotografías del grupo que recibió el EAB, con respecto al control negativo, sugiere también un efecto neurotóxico del extracto. Más aun, la mayor pérdida de neuronas dopaminérgicas observada en el grupo que recibió tanto EAB como la 6-OHDA, comparada con los grupos que recibieron estas sustancias de manera independiente, sugiere que estas sustancias podrían presentar sinergismo para generar daño neurotóxico, por lo que tampoco se descarta la posibilidad de que estas presenten mecanismos de acción similares.

Algunas limitaciones deben ser reconocidas. En primer lugar, el no haber realizado una medición basal del AU previa a la administración del EAB o del 6-OHDA, de haberlo realizado se podría haber analizado la caída del ácido úrico en el control negativo en la segunda medición. Sin embargo, esta caída refleja la baja especificidad de esta prueba, y es que los nivel de AU, al ser un antioxidante, pueden alterarse por muchas otras situaciones oxidantes diferentes a la administración de 6-OHDA o de boldo. Otra limitación importante es la cantidad de ratas a la que se realizó la técnica de inmunohistoquímica, ello se debió básicamente a motivos económicos y administrativos, su existencia no permite inferir conclusiones más profundas en este aspecto por ello, deberá ser evaluado en posteriores estudios.

En conclusión, en condiciones experimentales se evidencia un efecto neurotóxico del extracto acuoso de boldo en ratas macho de la cepa Holtzman, el cual se encuentra presente únicamente en la evaluación clínica. Se requiere futuros estudios que evalúen el daño neurotóxico de una exposición más prolongada al Peumus boldus.

Diciembre, 2009. Los compuestos extraídos de este árbol chileno y los nuevos compuestos sintéticos que generen, serán de utilidad en el tratamiento de patologías de alto impacto sanitario, tales como la diabetes y la enfermedad reumática. (CONICYT, 2009)

Después de dos años de trabajo en el área de la respuesta inflamatoria de la célula, un grupo de investigadores del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile, descubrió un nuevo blanco molecular, es decir, una molécula en la membrana de la célula que, en condiciones patológicas, aumenta su actividad. El hallazgo condujo a buscar una molécula que inhibiera esa actividad, de modo de poder corregir la alteración. El resultado llegó, como en muchos otros hitos científicos, en forma fortuita. El grupo de profesores Juan Carlos Sáez, Victoria Velarde, Kurt Schalper y Mauricio Boric trabajaba con distintas moléculas que pudieran actuar en ese sentido cuando dieron con una molécula derivada del boldo que bloquea la actividad inflamatoria y que, además, salva de morir a la célula. Estudiaron sus efectos y hoy día ya tienen claro que se trata de un bloqueador del nuevo blanco molecular que ayuda al problema.

Fue un paso importante, porque prácticamente todas las enfermedades, en diferente magnitud, son causadas o causan respuesta inflamatoria, la que, en forma aguda, por lo general produce falla funcional orgánica o ataca órganos específicos, y en forma tardía o crónica, es responsable de consecuencias degenerativas de los tejidos.

El boldo, un árbol nativo chileno, que crece en casi todo el territorio, presenta propiedades anti-inflamatorias poco estudiadas. Gracias a un reciente proyecto Fondef, el grupo de investigadores está evaluando estas propiedades cuyo mecanismo de acción es diferente los utilizados por los anti-inflamatorios que hoy se comercializan, como los corticoides y los anti-inflamatorios no esteroidales. Estos tratamientos disponibles previenen o reducen la respuesta inflamatoria con eficiencia parcial y causan efectos adversos al utilizarse en forma crónica o prolongada en enfermedades como la diabetes y la artritis reumatoídea.

Se plantea estudiar la actividad anti-inflamatoria de los compuestos del boldo en modelos animales y los mecanismos moleculares de estos productos naturales. Esto, según el profesor Sáez, con el objetivo de generar derivados sintéticos con mayor especificidad y potencia que los productos naturales, lo que además evitaría la sobreexplotación del árbol chileno. Por ello, dice, la idea es formular un producto natural para ponerlo en el mercado lo antes posible, y al mismo tiempo generar una molécula sintética que evite la dependencia de la natural, de manera de producir el producto en grandes cantidades sin afectar un solo árbol.

Claramente, indica el profesor Sáez, estos productos no curarán la diabetes ni la enfermedad reumática, pero sí prevendrán los efectos degenerativos de ellas, como son la insuficiencia renal, la hipertensión, el pie diabético y la degeneración de la retina, entre otros. En Chile alrededor de cinco millones de personas podrían beneficiarse con los productos generados por este proyecto, en el que también participan Härting S.A. y Laboratorio Pasteur (Chile), en la producción industrial y comercialización de los compuestos anti-inflamatorios que se caractericen.

Infusiones de alta demanda

El boldo (Peumus boldus Mol.) es un recurso forestal nativo y endémico, que tiene un alto potencial en la obtención de productos medicinales. Se encuentra desde Fray Jorge, en la IV Región, hasta Osorno, abarcando una superficie aproximada de 135 mil hectáreas. Especie rústica, muy ramificada y de denso follaje, crece en laderas de cerro asoleadas y con poca humedad. Sus hojas verde oscuro brillantes y ásperas, son explotadas por recolectores y yerbateros para luego entregarlas a empresas procesadoras que las deshidratan y exportan, principalmente a Argentina, Brasil, Paraguay, Perú y México, entre otros 26 países.

## Objetivo General.

Analizar de manera integral los beneficios y riesgos asociados con el uso de la planta de boldo como remedio, centrándose en la exploración de sus efectos terapéuticos potenciales y las posibles consecuencias adversas, con el fin de proporcionar una comprensión más profunda y fundamentada sobre su utilidad en la práctica médica y su impacto en la salud pública."

## Objetivos específicos.

1. Investigar y documentar de manera exhaustiva los beneficios terapéuticos reportados del uso de la planta de boldo en diversas condiciones de salud, incluyendo trastornos digestivos, hepáticos y biliares, mediante una revisión sistemática de la literatura científica y médica disponible.
2. Evaluar los posibles riesgos y efectos adversos asociados con el consumo de boldo como remedio, identificando y analizando los datos disponibles sobre toxicidad, interacciones medicamentosas y otros efectos secundarios potenciales mediante estudios experimentales y revisión de casos clínicos.
3. Explorar las percepciones, creencias y prácticas relacionadas con el uso de la planta de boldo como remedio en diferentes comunidades y culturas, mediante la realización de entrevistas cualitativas y encuestas estructuradas, con el fin de comprender mejor su aceptación, uso tradicional y posibles barreras para su adopción en entornos de atención médica convencionales.

## Pregunta Central de Investigación

"¿Cuál es el balance de beneficios y riesgos del Boldo como remedio natural, analizando los efectos terapéuticos en la salud y posibles efectos negativos para comprender mejor su uso en la medicina tradicional y su posible uso en el tratamiento de enfermedades del sistema digestivo y del Higado?

## Justificación.

En un mundo donde la atención médica convencional domina gran parte del panorama de la salud, los remedios naturales han emergido como alternativas populares y complementarias en la búsqueda de bienestar y tratamiento de diversas dolencias. Desde tiempos antiguos, las culturas de todo el mundo han recurrido a la naturaleza para encontrar soluciones a sus males, confiando en las propiedades curativas de plantas, hierbas, minerales y otros recursos naturales.

El presente estudio surge ante la necesidad de comprender los diversos usos que la población de atribuye a la planta de boldo como remedio para múltiples afecciones en donde se realizara un análisis exhaustivo de beneficios y riesgos como remedio, explorando sus efectos terapéuticos y consecuencias adversas potenciales, este arbusto comúnmente conocido como boldina ha sido utilizado durante siglos en la medicina tradicional de diversas culturas para tratar una amplia gama de afecciones, especialmente relacionadas con el sistema digestivo y hepático. Investigar su eficacia y seguridad desde una perspectiva científica puede validar su uso tradicional y proporcionar una base sólida para su integración en la práctica médica contemporánea lo que generaría un interés creciente en las terapias alternativas y complementarias, incluidas las plantas medicinales, como opciones de tratamiento más naturales y holísticas. Este estudio responde a esta demanda y contribuye a ampliar las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes. A pesar de su uso extendido, la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del boldo es limitada y a menudo contradictoria. Por lo tanto, llevar a cabo un análisis completo de sus beneficios y riesgos es fundamental para proporcionar información precisa y confiable a profesionales de la salud y pacientes. La investigación del boldo no solo puede confirmar sus beneficios terapéuticos conocidos, sino que también puede revelar nuevos usos potenciales y mecanismos de acción, lo que podría conducir al desarrollo de nuevos tratamientos para diversas enfermedades y afecciones.

Dado que todas las terapias tienen el potencial de causar efectos secundarios y complicaciones, es crucial evaluar rigurosamente los riesgos asociados a esta planta.

A pesar de su larga historia de uso en la medicina tradicional, el estudio del boldo como remedio aún presenta áreas poco exploradas que podrían ser objeto de investigación adicional. Algunas de estas áreas incluyen:

Mecanismos de acción molecular: Aunque se han identificado algunos componentes activos del boldo y se han estudiado sus posibles efectos fisiológicos, todavía queda mucho por descubrir sobre los mecanismos moleculares exactos mediante los cuales la boldina ejerce sus efectos terapéuticos. Investigar estos mecanismos podría proporcionar una comprensión más completa de cómo esta infusión interactúa con el cuerpo humano y podría conducir al desarrollo de nuevas terapias.

Efectos sobre el microbiota intestinal: Dada la creciente comprensión de la importancia del microbiota intestinal para la salud humana, sería interesante investigar cómo el boldo afecta la composición y la función del microbiota intestinal. Esto podría proporcionar información sobre posibles beneficios del boldo para la salud digestiva más allá de sus efectos directos sobre el sistema digestivo.

Interacciones con otros medicamentos: Aunque se sabe que el boldo puede tener interacciones con ciertos medicamentos, la naturaleza y el alcance de estas interacciones no están completamente claros. Investigar las interacciones potenciales del boldo con una variedad de medicamentos comunes podría ayudar a prevenir efectos secundarios no deseados y mejorar la seguridad del uso del boldo como remedio.

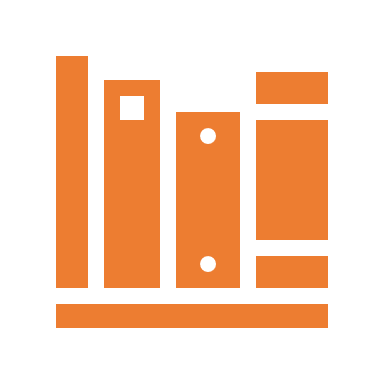
Variabilidad en la composición química: La composición química del boldo puede variar según factores como la especie, la región de cultivo y el método de procesamiento. Investigar esta variabilidad y su impacto en la eficacia y seguridad del boldo podría ayudar a estandarizar los productos a base de boldo y garantizar su calidad y consistencia.

Efectos en poblaciones específicas: La mayoría de los estudios sobre el boldo se han realizado en poblaciones adultas sanas o con ciertas condiciones de salud. Sería importante investigar los efectos del boldo en poblaciones específicas, como niños, mujeres embarazadas o lactantes, y adultos mayores, para comprender mejor su seguridad y eficacia en estos grupos.

Por los cual esta investigación está dirigida especialmente a grupos específicos de la población como los son los agricultores, las amas de casa, los emprendedores y todas aquellas personas que son amantes de las medicinas alternativas y que creen fielmente en sus efectos terapéuticos ya que estas costumbres están arraigadas a su forma de vivir.

Considero que esta investigación es factible y viable en términos de recursos disponibles, metodología adecuada y acceso a datos o participantes por lo que se cuenta con un recurso muy valioso que es apoyo directo de la universidad así como de su estudiantado los cuales participaran en la recolección de datos facilitándonos la información para luego ser interpretada en base a los objetivos planteados ya que al ser de carácter cualitativa los que se busca es comprender los efectos , beneficios y riesgo de la plantas antes mencionada como remedio para un sinnúmero de molestias relacionadas a las salud, tomando en cuenta aspectos subjetivos y contextuales de la experiencia humana .

## Limitaciones.

ACLARACIÓN SOBRE LAS LIMITACIONES EN EL PROTOCOLO

En un protocolo de investigación, la sección de limitaciones es fundamental incluso antes de comenzar el estudio. Aunque aún no hayas llevado a cabo la investigación, es posible anticipar ciertas limitaciones basadas en el diseño del estudio, las metodologías seleccionadas y el contexto en el que se desarrollará la investigación. Aquí te explico qué puedes incluir en esa sección:

### 1. \*\*Limitaciones Metodológicas\*\*

Estas se refieren a las posibles debilidades en el diseño del estudio o en los métodos de recolección de datos que podrían afectar la interpretación de los resultados. Por ejemplo:

- Si utilizas una encuesta, podrías mencionar la posibilidad de sesgos en las respuestas debido a la formulación de las preguntas o la auto-selección de los participantes.

- En estudios experimentales, las limitaciones podrían incluir la incapacidad para controlar completamente todas las variables que podrían influir en los resultados.

### 2. \*\*Limitaciones de Recursos\*\*

Estas incluyen cualquier restricción relacionada con el presupuesto, el tiempo, o la disponibilidad de equipamiento o tecnología que podría afectar cómo se lleva a cabo la investigación. Por ejemplo:

- Limitaciones de tiempo que podrían impedir un seguimiento a largo plazo de los participantes.

- Recursos financieros limitados que restringen la escala del estudio o el acceso a tecnologías avanzadas.

### 3. \*\*Limitaciones del Alcance del Estudio\*\*

Estas se refieren a las restricciones en los temas o áreas que la investigación puede cubrir. Por ejemplo:

- El enfoque del estudio puede ser muy específico, lo que podría limitar la generalización de los resultados a otros contextos o poblaciones.

- La elección del grupo de estudio puede limitar la aplicación de los hallazgos a otros grupos demográficos.

### 4. \*\*Limitaciones de Datos\*\*

Relacionadas con la calidad y la cantidad de datos que puedes recolectar. Por ejemplo:

- La disponibilidad de datos secundarios que podrían no ser completamente relevantes o actuales para tu investigación.

- La posibilidad de que los datos primarios recolectados no sean suficientemente robustos para soportar análisis estadísticos complejos.

### 5. \*\*Limitaciones Éticas\*\*

Cualquier aspecto ético que podría restringir las formas en las que se recopilan o utilizan los datos. Por ejemplo:

- Restricciones sobre la interacción con ciertos grupos de población vulnerable.

- Problemas relacionados con el consentimiento informado o la privacidad de los datos.

### Escritura de la Sección de Limitaciones

Al escribir sobre las limitaciones, es importante ser honesto y transparente. El reconocimiento de estas limitaciones no solo muestra rigor científico y ético, sino que también ayuda a los lectores y revisores a entender los contextos en los cuales los resultados del estudio son más aplicables. Además, discutir las limitaciones puede ayudar a plantear recomendaciones para futuras investigaciones que aborden estas áreas problemáticas.

## Supuestos Básicos.

## Entrada al Campo (Definición del Contexto del Estudio)

## Mapeo del Contexto

# Capítulo II. Perspectiva teórica

## Revisión de literatura

## Estado del arte

## Perspectiva teórica asumida

# Capítulo III. Metodología

## Enfoque cualitativo asumido y su justificación

## Muestra teórica y sujetos del estudio

## Métodos y técnicas de recolección de datos

## Métodos y técnicas para el procesamiento de datos y análisis de información

## Criterios de calidad: credibilidad, confiabilidad, conformabilidad, transferibilidad y triangulación.

# Capítulo IV. Aspectos administrativos

## Cronograma de actividades

## Recursos: humanos, materiales y financieros

## Referencias

## Anexos o Apéndices