

Evaluación de parámetros de calidad en tabletas de ibuprofeno que se consumen en Costa Rica

Evaluation of quality parameters in ibuprofen tablets consumed in Costa Rica

Esteban Pérez López¹

Josué Cordero Guerrero²

Hellen Bastos Zamora³

Fecha de recepción: 2-9-2019

Fecha de aprobación: 3-02-2020

Resumen

Basado en las condiciones de alta demanda y alto consumo del ibuprofeno, así como algunas noticias que alarman sobre problemas generados por este fármaco, el presente manuscrito contiene la evidencia del estudio y los resultados obtenidos para las pruebas de calidad fisicoquímicas, ensayadas a tabletas de ibuprofeno de diferentes marcas y potencias que se consumen en Costa Rica; cuyo muestreo se realizó en el año 2018 directamente en comercios y farmacias de la región centro-occidental del país, con miras a monitorear las condiciones del fármaco durante la vida de anaquel del producto, y brindar información veraz a la ciudadanía sobre el estado real del medicamento. Las pruebas se aplicaron en el laboratorio de química de la Universidad de Costa Rica en el Recinto de Grecia, para las cuales se implementaron metodologías oficiales según la USP 39. Los resultados obtenidos para las pruebas de valoración, uniformidad de unidades de dosificación y ensayo de disolución, reflejaron excelentes condiciones para todos y cada uno de los productos implicados en el estudio, al encontrarse estos dentro de las especificaciones establecidas a nivel farmacopeico.

Palabras clave: ibuprofeno, fármacos, disolución, uniformidad, variación de peso, determinación de contenido, calidad.

Abstract

Based on the conditions of high demand and high consumption of ibuprofen, as well as some news that alarms about problems generated by this drug; the present manuscript contains the evidence of the study and the results obtained for physicochemical quality tests on ibuprofen tablets of different brands and doses that are consumed in Costa Rica; whose sampling in 2018 was carried out directly in shops and pharmacies in the central-western region of the country, with a view to monitoring the drug's conditions during the shelf life of the product, and providing truthful information to the public about the real state of the drug. The laboratory tests were applied in the chemistry laboratory of the University of Costa Rica in the Grecia campus, for which official methodologies were implemented according to USP 39. The results obtained for the evaluation tests, uniformity of dosage units and Dissolution test, reflected excellent conditions for each and every one of the products involved in the study, since these are within the specifications established at the pharmacopoeial level.

Key words: ibuprofen, drugs, dissolution, uniformity, weight variation, content determination, quality.

1 Máster en Sistemas Modernos de Manufactura y Bach. en Laboratorista Químico. Docente-investigador Universidad de Costa Rica, Sede de Occidente-Recinto de Grecia, Costa Rica. Correo electrónico: esteban.perezlopez@ucr.ac.cr

2 Estudiante de Bach. y Lic. en Laboratorista Químico. Universidad de Costa Rica, Sede de Occidente-Recinto de Grecia, Costa Rica. Correo electrónico: josuecorderoguerrero@gmail.com

3 Estudiante de Bach. y Lic. en Laboratorista Químico. Universidad de Costa Rica, Sede de Occidente-Recinto de Grecia, Costa Rica. Correo electrónico: hellenbastos32669@gmail.com

I. Introducción

El ibuprofeno es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), presentado en forma de tabletas o suspensión oral, consumido para el tratamiento de fiebre, dolor de cabeza de intensidad leve y moderada (como migraña), artritis, artrosis, inflamación no reumática y dismenorrea primaria. Se recomienda mantener a temperaturas inferiores a 25 C° (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016; Garrigós, 2017), utilizado también en dolores menstruales, entre otros (Álamo, 2005).

Su mecanismo de acción consiste en el refrenamiento de la síntesis de prostaglandinas, las cuales son sustancias de carácter lipídico que tienen una importante participación en el surgimiento de síntomas como el dolor, la fiebre y la inflamación; este procedimiento se da por medio de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, que es la encargada de catalizar la síntesis de prostaglandinas (Garrigós, 2017).

Al categorizarse como AINE, es un analgésico que no requiere receta médica para adquirirse (Analgésicos de venta libre, s.f.) y, actualmente, es distribuido en supermercados y farmacias. Incluso se ha contabilizado que se encuentra generalmente entre los dos AINE más consumidos (Vivar, 2002).

En Costa Rica, se reporta entre los seis AINE con mayor DHD (dosis de habitante por día) y CTD (coste de tratamiento diario) mostrando un crecimiento en años anteriores (Barber, Morera, Aparicio & Xirinachs, 2007). Ya que provee el pronto alivio a una serie de dolores rutinarios y es de fácil acceso, ha aumentado su popularidad y se ha posicionado entre las primeras opciones por comprar para combatir estos malestares. Los AINE son medicamentos que generan un bienestar para el paciente, sin embargo, su uso indebido puede producir daños a la salud. El principal sistema afectado es el digestivo, generando irritación del tracto gastrointestinal al inhibir la producción de prostaglandinas, las cual es protegen la mucosa, independientemente de la vía de administración (oral, inyectable, rectal). Existe incidencia de los analgésicos que afecta en mayor grado a los ancianos

(Pérez, 2012). Además, se han realizado investigaciones que contemplan una serie de riesgos, especialmente cardiovasculares y accidentes cerebro-vasculares por el consumo de AINE (Monge, 2014).

Este tipo de información debería persuadir a la población a preocuparse por el tipo, cantidad y calidad del fármaco que ingiere, ya que su exceso, en muchos casos por automedicación, e inconsistencias en el medicamento, generarían perjuicios a la salud. Según Rojas, Vásquez, Pérez & Rodríguez (2018), el ibuprofeno es el analgésico más consumido por los costarricenses, seguido del acetaminofén y el diclofenaco, en orden respectivo de mayor a menor consumo.

El ibuprofeno es un medicamento muy eficaz, popular y ampliamente utilizado pero no exento de efectos adversos, algo que la mayoría de los pacientes desconoce (Noguera & García, 2008). Estudios sugieren un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio e, inclusive, de muerte (Makanjuola & Bultitude, 2012).

En términos de asegurar la calidad de los medicamentos, en Europa desde el año 830 se empezó a realizar recopilaciones sobre los conocimientos farmacéuticos de la época, donde se ejecutó 20 años después la primera farmacopea y, al paso de los años, se escribieron también otros documentos de esta misma índole. Por su parte, en Estados Unidos apareció la primera farmacopea en el año 1920. Actualmente, esta recopilación de Estados Unidos (USP) trabaja en conjunto con la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) y con científicos de alto nivel, con el objetivo de que los productos cumplan con una calidad óptima (Jácome, 2003).

Como parte de la evidencia de algunos estudios aplicados al ibuprofeno, Matkovic, Valle, Galle & Briand (2004) realizaron un estudio en Argentina, donde se desarrolló y validó un análisis cuantitativo de ibuprofeno en comprimidos por medio de Espectroscopia Infrarroja, el cual es un método diferente al que se establece en la farmacopea, puesto que en esta se establece que la prueba de contenido se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución (USP 39), la cual es de las técnicas más populares por su efectividad (Raza, Alothman

& Rahman, 2017). El método en estudio consistió en una extracción del principio activo por disolución en cloroformo y la determinación del área de la banda infrarroja del grupo carbonilo. Se investigó, además, los parámetros respectivos para la validación del método analítico (Matkovic et al, 2004).

Una investigación que contempló tabletas de ibuprofeno de 600 mg se llevó a cabo en El Salvador en el 2012. Se realizaron pruebas farmacopeicas: identificación, disolución, uniformidad de unidades de dosificación, valoración de principio activo, friabilidad y parámetros físicos no farmacopeicos: apariencia, color, forma, dimensiones y dureza, en tabletas de tres marcas distintas. Se determinó que solo la marca de mayor precio cumplió con las especificaciones fisicoquímicas, la marca con precio intermedio no cumplió con valoración de principio activo, homogeneidad y color, mientras la marca más barata no superó las pruebas de brillantez, homogeneidad y color. A su vez, no se encontró correlación entre calidad y precio (Albanes & Valiente, 2012).

Durante el mismo año (2012) en Bangladesh, se analizaron seis marcas de ibuprofeno de 400 mg de venta comercial. Se aplicaron las pruebas farmacopeicas (USP-NF) variación de peso, friabilidad, uniformidad de contenido, tiempo de disolución y perfiles de disolución *in vitro*. Se concluyó que todas las presentaciones cumplieron satisfactoriamente las especificaciones de la USP, sin embargo, se encuentran diferencias considerables entre cada marca (Rahman, Alam & Koushik, 2012).

Tauguinas, Báez & Gruszycki (s.f) realizaron en Argentina un estudio comparativo de las características de liberación *in vitro* de comprimidos de ibuprofeno, lo cual realizaron por medio de pruebas fisicoquímicas, tales como la prueba de disolución, pruebas de identificación, uniformidad de peso, entre otros. En este estudio, se concluyó que no había diferencias significativas entre los diferentes lotes que se analizaron. Por otra parte, un estudio similar de Tauguinas & Báez (s.f), en el que se estudia la calidad farmacéutica de comprimidos de ibuprofeno de 400 mg, se llega a la conclusión de que los comprimidos ensayados cumplen con las especificidades que se establecen.

Okhuelegbe, Ikhuoria, Ngozi & Amara (2015), por su parte, realizaron un estudio comparativo de HPLC-UV de diez marcas de tabletas de ibuprofeno, el cual se llevó a cabo en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Benin en Nigeria. Los resultados obtenidos demuestran que la calidad farmacéutica en este país varía, por ejemplo, se obtuvo que para la cantidad de ibuprofeno liberada en una hora existe una variación entre 18% y 102%, además, dos marcas fallaron el contenido de ingrediente activo en el método UV de ensayo.

En Colombia, durante el 2017, se analizaron 10 marcas de tabletas de ibuprofeno de 400 mg de venta comercial. En dicho trabajo, se estudió la variación de peso, dureza, desintegración, pruebas de disolución, perfil de disolución, eficiencia de la disolución y valoración de principio activo a partir de metodologías establecidas en la USP-39. Se determinó que los productos cumplen las especificaciones; sin embargo, solo tres cumplieron con equivalencia biofarmacéutica con el producto nuevo (Matiz, Osorio & Rodríguez, 2017).

En el continente africano, en Zimbabue, se midieron parámetros fisicoquímicos de 14 presentaciones formales e informales de ibuprofeno de 200 mg y 400 mg, aplicando pruebas como: apariencia, uniformidad de masa, disolución *in vitro*, friabilidad, desintegración. Los resultados muestran diferencias considerables, especialmente las informales, incluso entre la misma casa farmacéutica en aspectos físicos e incumplimiento en parámetros fisicoquímicos, por lo que se presenta un riesgo a la salud pública debido a la falta de control de calidad en la producción, distribución y almacenaje de estos medicamentos (Gwaziwa, Dzomba, & Mupa, 2017).

Por tanto, se considera de gran importancia realizar monitoreos de calidad a los fármacos de alto consumo, puesto que, aunque sea un medicamento tan regulado mundialmente, puede suceder que no cumplan con el contenido de manera adecuada, tal como se presenta en el estudio realizado en Nigeria. Además de que, en Costa Rica, este medicamento se utiliza de manera masiva, y se puede adquirir en farmacias, supermercados y pulperías sin necesidad de una receta médica.

Recientemente ha existido un aumento significativo en la producción de medicamentos genéricos (Albanes & Valiente, 2012), lo cual propicia cierta incertidumbre al consumidor en relación con la calidad de estos, en comparación a las presentaciones más conocidas. Evidentemente, generará mayor duda en los comprimidos más utilizados.

En Costa Rica, desde el año 1986, se cuenta con el Reglamento de Inscripciones y Propaganda de Medicamentos y Cosméticos; este índice señala que se deben registrar todos los medicamentos que se producen en el país y además se requieren etiquetas en los productos, en donde se establezca la información médica con la composición química de las pastillas, con el fin de evidenciar realmente el contenido de los fármacos (Salazar & Zuñiga, 1989).

Por su parte, la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) posee el Laboratorio de Normas y Calidad, el cual es el que se encarga de asegurar la eficacia de los medicamentos que distribuyen, por medio de pruebas fisicoquímicas de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos. Este laboratorio recibió la acreditación ISO: 17025, en agosto de 2016 y esta certificación fue emitida por el Ente Costarricense de Acreditación (ECA) (Montero, 2016).

Asimismo, desde 1997 el Laboratorio de Análisis y Asesoría Farmacéutica (LAYAFA®) de la Universidad de Costa Rica es declarado como laboratorio oficial de control de calidad de medicamentos por decreto ejecutivo No.26727-S y este contribuye, a su vez, con el Ministerio de Salud en la tarea de garantizar la calidad y la seguridad de los fármacos que se registran y comercializan en el marco del Reglamento de Control Estatal de Medicamentos en Costa Rica (LAYAFA, 2016).

A pesar de todos los esfuerzos que se realizan por garantizar la calidad de los medicamentos, se ha descubierto que se realizan ventas ilegales de comprimidos falsificados en San José (Recio, 2013), situación preocupante debido a que las personas compran estos productos sin tener conocimiento de su calidad.

En Costa Rica aún no se registran estudios comparativos de calidad al ibuprofeno en tabletas, sin embargo, se han iniciado los esfuerzos desde entes académicos, como la Universidad de Costa Rica, al aplicar estas evaluaciones a fármacos también ampliamente consumidos en el país. En esta línea de investigación, un estudio en 2013 presenta la comparación de la prueba de uniformidad de contenido en tabletas de teofilina 150 mg distribuidas por la Caja Costarricense del Seguro Social y las comercializadas por Laboratorios Lisan. En las conclusiones se señala que obtuvieron resultados dentro de las especificaciones establecidas en las farmacopeas oficiales (Pérez-López, Morales-Alfaro, Rojas-Hernández & Vargas-Vargas, 2013).

Por otra parte, Pérez (2014) realizó la prueba de disolución a tabletas de 500 mg de acetaminofén, y obtuvo resultados que evidenciaron la correcta disolución del fármaco según las especificaciones de la USP. También, según un estudio de este autor en 2014, se realizó la comparación de la prueba de uniformidad de contenido a tabletas de sildenafil de 50 mg de un producto genérico versus el innovador. Se aplicó una prueba de hipótesis para la diferencia de dos medias, la cual reflejó que no hay suficiente evidencia estadística para afirmar que las medias de los resultados obtenidos diferentes, además de que los desvíos relativos reflejaron baja variabilidad en el contenido individual por tableta en los dos productos analizados, donde ambos productos estuvieron dentro de las especificaciones farmacopeicas.

También, Pérez & Rojas (2016) aplicaron la prueba de uniformidad de unidades de dosificación a nueve marcas de comprimidos de 500 mg de acetaminofén, y hallaron una correlación directa entre el peso del comprimido y el contenido de principio activo, así como el cumplimiento de las especificaciones, lo que da confianza al consumidor final.

Por último, Pérez & Rojas (2017), en su estudio aplicado a diferentes marcas de tabletas de acetaminofén 500 mg, obtuvieron que: todas las marcas analizadas arrojaron datos favorables con respecto a las especificaciones establecidas según USP para la prueba de uniformidad de contenido, lo que dio como resultado un valor de aceptación (AV) no mayor a 15,0 para cada marca indagada

en ambos años de estudio. Sin embargo, estadísticamente se demuestra que hay diferencia significativa para lo obtenido en el contenido de principio activo en el año uno con respecto al año dos, para seis de las marcas consideradas, donde solo tres de las marcas presentaron resultados homogéneos entre ambos años del estudio. Además, el análisis Anova evidencia afectación en los resultados por los factores de marca, año y su interacción.

De este modo, se debe seguir ampliando la base de información pertinente que asegure a la población en general la calidad de distintos medicamentos en las condiciones de venta. Para lo que, en este caso, se evaluarán parámetros de calidad fisicoquímicos, aplicados a comprimidos de ibuprofeno que se comercializan en Costa Rica, basado en lo dispuesto en la Farmacopea oficial de los Estados Unidos (USP 39).

II. Metodología

2.1. Muestreo: en primera instancia, a inicios del año 2018 se efectuó la compra y adquisición de al menos 50 tabletas de cada marca de ibuprofeno de un mismo lote, disponibles en farmacias y centros de comercio del Sector Central y de Occidente del país, con el fin de someterlas a las pruebas aquí definidas. El muestreo se realizó totalmente al azar, visitando locales comerciales para llevar a cabo la adquisición del fármaco, hasta lograr la representatividad deseada en cuanto a marcas del producto incluidas en el estudio, así como las potencias definidas para el alcance de este proyecto. Se incluyeron solo tabletas que contengan únicamente el ibuprofeno como principio activo, en potencias de 200, 400 y 600 mg. Con respecto a las tabletas que distribuye la Caja Costarricense de Seguro Social, se adquirieron por medio del sector Salud del cantón de Grecia.

2.2. Etapa pre-analítica: para garantizar el buen funcionamiento en las pruebas por ensayar, se realizó la verificación de algunos parámetros de desempeño analítico en el espectrofotómetro UV-Vis. Para este fin se ejecutó la evaluación de la linealidad con tres curvas de calibración entre 2 y 12 mg/l, para lo cual se esperaba coeficientes de determinación no menores a 0,995. También se evaluó la repetibilidad del método con un estándar de

concentración intermedia, y se verificó un desvío estándar relativo (DSR%) no mayor al 2%. Asimismo, se verificó la precisión intermedia por UV-Vis, variando el factor instrumento (4 equipos) de cuantificación en vista de la disponibilidad de varios espectrofotómetros UV-Vis en el laboratorio; en este caso, la prueba t de Student aplicada para $n=12$ (4 equipos y 3 muestras por equipo) no debe ser mayor a 2,23 con un 95% de confianza.

2.3. Etapa analítica según USP 39: Prueba de valoración de contenido: en la preparación de fase móvil se disuelven 4,0 g de ácido cloroacético en 400 ml de agua y se ajusta con hidróxido de amonio a un pH de 3,0. Se añaden 600 ml de acetonitrilo, se filtra y se desgasifica (se hacen ajustes si es necesario). En la preparación de estándar: se pesó una cantidad con precisión del estándar de ibuprofeno y se disolvió en fase móvil para obtener una solución con una cantidad conocida de aproximadamente 12 mg/ml. En la preparación de la muestra: se pesaron y se pulverizaron finamente no menos de 20 tabletas. Seguidamente, se transfiere el equivalente a 1200 mg de ibuprofeno en un recipiente y se añaden 100,00 ml de fase móvil y se agita durante 10 minutos. Posteriormente, se efectúa la dilución necesaria para llevar a una concentración teórica similar a la del estándar. Las condiciones del HPLC marca Agilent 1100 Series fueron las siguientes:

- Fase Móvil: Ácido Cloroacético 40% y Acetonitrilo 60%
- Detector UV: 254 nm
- Columna: 4,6 mm x 25 cm que contiene empaque L1 (C-18, marca Phenomenex)
- Flujo: 2 ml/min
- Inyección: 5 μ L

La especificación USP para la prueba de valoración del contenido establece de 90,0-110,0% de lo etiquetado.

Prueba de uniformidad de unidades de dosificación: se procedió según lo establecido en el capítulo general 905 de la USP 39. La variación de peso consistió en el pesaje individual de diez comprimidos para establecer su relación porcentual de contenido de ibuprofeno,

esto según lo obtenido en la prueba de determinación. Si correspondía por uniformidad de contenido según criterios farmacopeicos, se ensayarán diez dosis individuales con las condiciones analíticas establecidas para lograr dicha determinación. Las especificaciones se detallan en el mismo capítulo general de la USP y se indica que el AV no debe ser mayor a 15,0 (con diez dosis ensayadas).

Prueba de disolución: se determinó la cantidad de ibuprofeno disuelta por espectrofotometría UV-Vis, luego de someter seis unidades a disolución en el equipo marca Logan Instrument UDT-814, bajo las condiciones aquí descritas:

- Medio: buffer de Fosfato (pH 7,2) 0,2 M
- Volumen: 900 ml
- Aparato: 2 (paletas) a 50 rpm
- Tiempo: 60 minutos

La cuantificación de la cantidad de ibuprofeno disuelta se determinó con porciones filtradas de la solución bajo ensayo (diluido adecuadamente con el medio de disolución) mediante espectrofotometría UV en el equipo marca Shimadzu UV-1800, con una longitud de onda de absorbancia máxima de 221 nm. A su vez, se compara con una solución estándar de concentración conocida en el mismo medio. La especificación de la monografía individual para tabletas de ibuprofeno dice que no menos del 80% (Q) de la cantidad marcada de $C_{13}H_{18}O_2$ se disuelve en 60 minutos. A esto el capítulo general 711 de la USP añade (establece) que debe cumplir con Q+5%. Los criterios de aceptación, las posibles fases de la prueba y la cantidad de tabletas a ensayar se establecen también en el mismo capítulo general de la USP 39.

Los resultados obtenidos para las diferentes pruebas se tabularon y analizaron de manera que evidenciaran el comportamiento entre pruebas y marcas consideradas, según se determinó lo más idóneo para demostrar los resultados y su impacto a nivel país. Para garantía de las pruebas aplicadas en el estudio, se empleó un estándar secundario de ibuprofeno como material de referencia

certificado con una pureza del 100,0% de la marca SIGMA-ALDRICH PHR1004.

III. Resultados

Al realizar los recorridos en comercios y farmacias para efectos del muestreo, se lograron ubicar y adquirir los productos descritos en el Cuadro 1.

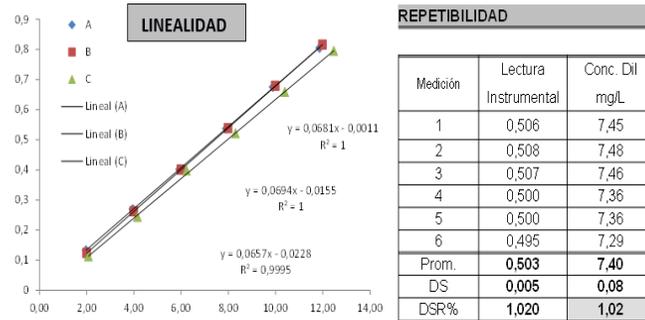
Cuadro 1. Tablet de ibuprofeno incluidas en el estudio.

Tabletas de ibuprofeno			
Producto	Dosis (mg)	Lote	Vencimiento
Genfar	400	7GC3808D	Ago-2019
Genfar	600	7GC3809C	Ago-2019
MK	400	SVF2181	Set-2019
MK	600	SVF1927	Jun-2019
CCSS	400	173122130	Jul-2020
Dorival	200	GU768V	Jun-2019
La Santé	400	3195126	Oct-2019

Fuente: Elaboración propia.

Seguidamente, se ejecutaron las pruebas preanalíticas con el fin de garantizar el buen desempeño analítico a nivel de laboratorio, para lo cual la Figura 1 evidencia el comportamiento de la linealidad con coeficientes de determinación no menores a 0,995; la repetibilidad con desvíos estándar relativos alrededor del 1,0%; y la precisión intermedia variando el instrumento de medición (4 instrumentos, 3 muestras por equipo, n=12), con valores para la prueba t de Student aplicada por debajo de 0,164 en todos los casos.

Figura 1. Verificación analítica previa.

PRECISIÓN INTERMEDIA (SEGÚN ESPECTRÓMETROS UV)
Concentraciones en mg/L

Muestra	Shimadzu	Jasco	P&G	Perkin Elmer	Promedio	DS	CV%	Prueba T 95%
1	7,67	7,12	7,18	7,20	7,29	0,255	3,49	0,164
2	7,70	7,25	7,27	7,27	7,37	0,220	2,98	0,141
3	7,69	7,18	7,24	7,25	7,34	0,234	3,18	0,150
4	7,58	7,08	7,15	7,21	7,26	0,225	3,10	0,145
5	7,58	7,04	7,13	7,14	7,22	0,242	3,36	0,156
6	7,51	7,02	7,11	7,09	7,18	0,221	3,07	0,142

Prueba T: resultado no mayor a 2,73 para n=12 con 95% de confianza

Fuente: Elaboración propia.

Ya propiamente en la etapa analítica del estudio, luego de aplicar las pruebas de calidad a las tabletas de ibuprofeno incluidas en la investigación el Cuadro 2 presenta los resultados obtenidos para la prueba de valoración de contenido, en la cual se obtuvieron porcentajes de lo

etiquetado entre 97,2% y 99,5% para las diferentes marcas involucradas en el estudio, con desviaciones estándar relativas desde 0,7% hasta 1,4%, y con resultados de la prueba t aplicada (al 95% de confianza) que oscilaron entre 1,2 y 2,2.

Cuadro 2. Contenido de ibuprofeno en tabletas, expresado como porcentaje de lo etiquetado.

Muestra	Genfar 400 mg	Genfar 600 mg	MK 400 mg	MK 600 mg	CCSS 400 mg	Dorival 200 mg	La Santé 400 mg
1	99,7	100,2	97,0	96,7	99,7	99,0	95,3
2	98,7	99,9	96,4	99,5	99,0	97,2	97,7
3	99,0	99,2	97,1	98,1	99,3	99,1	97,5
4	97,4	98,6	98,3	96,9	97,7	98,8	98,5
Prom. % de lo etiquetado	98,7	99,5	97,2	97,8	98,9	98,5	97,2
DSR%	1,0	0,7	0,8	1,3	0,9	0,9	1,4
Prueba t al 95%	1,5	1,2	1,3	2,1	1,4	1,4	2,2

Fuente: Elaboración propia

* Especificación: 90-110% de lo etiquetado; y la prueba t-Student no debe ser mayor a 3,18 para n=4 con un 95% de confianza.

También, según se incluye en el Cuadro 3, para la prueba de uniformidad de unidades de dosificación, los resultados obtenidos se encuentran entre 97,2% y 99,5% para el contenido estimado, con valores de aceptación (AV) entre 2,1 y 2,9. Estos datos se obtuvieron con desviaciones

estándar relativas entre 0,4% y 1,3%, siendo la muestra tres de la presentación Genfar de 600 mg la que presentó mayor contenido estimado (100,7%), y la muestra ocho de La Santé de 400 mg la que presentó menor contenido estimado (96,3%).

Cuadro 3.
Resultados de la prueba de uniformidad de unidades de dosificación en las tabletas de ibuprofeno, expresado como porcentaje de lo etiquetado.

Tableta	Genfar 400 mg	Genfar 600 mg	MK 400 mg	MK 600 mg	CCSS 400 mg	Dorival 200 mg	LaSanté 400 mg
1	100,6	99,1	96,8	98,9	98,0	96,9	96,9
2	99,2	100,5	96,7	98,0	98,1	98,2	97,9
3	97,5	100,7	97,5	96,7	99,9	99,1	97,2
4	99,2	100,0	97,3	98,1	98,1	98,6	98,0
5	98,1	99,2	97,1	97,5	97,7	99,2	96,5
6	99,4	99,6	97,3	97,7	99,1	100,5	97,4
7	98,3	98,1	97,7	97,4	99,2	97,7	97,0
8	98,5	100,0	96,8	97,8	99,0	99,9	96,3
9	98,0	100,2	97,4	98,1	100,5	96,7	97,6
10	98,5	97,3	97,5	97,4	99,5	98,6	97,5
Prom. % de lo etiquetado	98,7	99,5	97,2	97,8	98,9	98,5	97,2
DSR%	0,9	1,1	0,3	0,6	0,9	1,3	0,6
Min	97,5	97,3	96,7	96,7	97,7	96,7	96,3
Max	100,6	100,7	97,7	98,9	100,5	100,5	98,0
AV (valor aceptación)	2,1	2,5	2,1	2,1	2,2	2,9	2,6

* Especificación: AV ≤ 15
Elaboración propia.

De igual forma, con respecto a la prueba de disolución ensayada el cuadro 4 refleja los resultados obtenidos, donde el porcentaje de disolución oscila desde 94,4% hasta 100,5%, con base en lo etiquetado para cada producto; las desviaciones estándar relativas están en un rango entre

1,0% y 3,2% siendo la muestra 1 de la presentación CCSS de 400 mg la que más se disolvió, con un porcentaje de 103,6%, y la muestra 5 de la presentación La Santé de 400 mg la que menos se disolvió, con un 92,5% disuelto.

Cuadro 4. Porcentaje disuelto obtenido para la prueba de disolución en las tabletas de ibuprofeno.

Tableta	Genfar 400 mg	Genfar 600 mg	MK 400 mg	MK 600 mg	CCSS 400 mg	Dorival 200 mg	La Santé 400 mg
1	101,5	99,0	95,9	94,0	103,6	99,3	95,8
2	99,9	98,3	97,6	98,0	97,6	98,9	95,8
3	101,4	96,1	102,0	97,3	94,9	96,6	95,9
4	98,7	99,6	102,3	93,1	95,4	99,5	93,0
5	100,7	100,5	103,2	97,0	97,1	102,1	92,5
6	100,9	99,6	103,1	95,6	96,5	97,7	93,4
% Disuelto Promedio	100,5	98,8	100,7	95,8	97,5	99,0	94,4
DSR%	1,0	1,5	3,1	2,0	3,2	1,9	1,7
Min	98,7	96,1	95,9	93,1	94,9	96,6	92,5
Max	101,5	100,5	103,2	98,0	103,6	102,1	95,9

Fuente: Elaboración propia.

* Especificación: porcentaje de disolución $\geq 85\%$

IV. Discusión

Con respecto al muestreo realizado y reflejado en el Cuadro 1, este incluyó representación de todas las marcas de tabletas de ibuprofeno en diferentes dosis que se lograron ubicar aleatoriamente en la Región Central y del Occidente en Costa Rica, realizando recorridos exploratorios en supermercados, farmacias y oficinas de la Caja Costarricense de Seguro Social en la zona. Cabe destacar que, según Brown (1959), en el muestreo simple al azar las unidades se seleccionan directamente del conjunto donde este no ha sido organizado previamente de acuerdo con principio alguno.

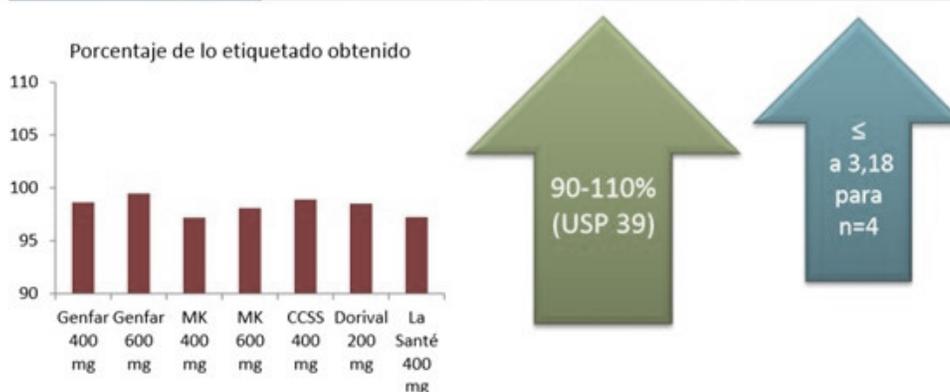
En cuanto a la verificación de parámetros de desempeño analítico, fue realizada con el fin de dar garantía de la eficacia a nivel del laboratorio y para generar confianza en los resultados reportados en este estudio, aunque todos los métodos empleados son de carácter oficial según USP. Los resultados obtenidos y reflejados en la Figura 1 permiten constatar el cumplimiento de buena linealidad al obtener coeficientes de determinación muy superiores a 0,995 para cada curva de calibración ensayada. De igual manera para el parámetro de repetibilidad, el coeficiente de variación obtenido es inferior al 2% establecido como criterio aceptable, y para la precisión intermedia evaluada

con el criterio de t-Student, que establece que para 12 muestras el t calculado no puede ser superior a 2,23 con un 95% de confianza. El máximo valor registrado fue de 0,164, muy por debajo del máximo indicado, y por ende, son resultados muy favorables al comparar cuatro instrumentos distintos. Según Reyes (2005), de la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA), la verificación es la confirmación mediante el aporte de evidencia objetiva donde se han cumplido los requisitos especificados para un método, siendo fundamental su realización.

En las pruebas farmacopeicas ensayadas a las tabletas de ibuprofeno, la determinación de contenido evidencia (ver Figura 2) que todas las presentaciones cumplen con un $\pm 10\%$ respecto a la cantidad declarada, con porcentajes bastante similares entre sí. Como evaluador de la precisión entre muestras por marca, se calculó el criterio de aceptación donde todas fueron menores al criterio t - Student (3,18) tabulado para cuatro muestras, lo que indicó buena precisión entre los datos obtenidos. Según Castellano (2010), el ensayo de contenido es una determinación cuantitativa del producto, que establece su grado de pureza o bien determina el contenido de uno o más componentes, por lo que es de gran importancia aprobar dicha prueba, como lo fue en este caso para cada marca.

Figura 2. Análisis de la valoración de contenido.

Presentación	Contenido (mg)	% de lo etiquetado (promedio)	Prueba T 95%
Genfar 400 mg	395	98,6	1,50
Genfar 600 mg	597	99,5	1,17
MK 400 mg	389	97,2	1,28
MK 600 mg	589	98,1	2,08
CCSS 400 mg	396	98,9	1,36
Dorival 200 mg	197	98,5	1,42
La Santé 400 mg	389	97,2	2,20

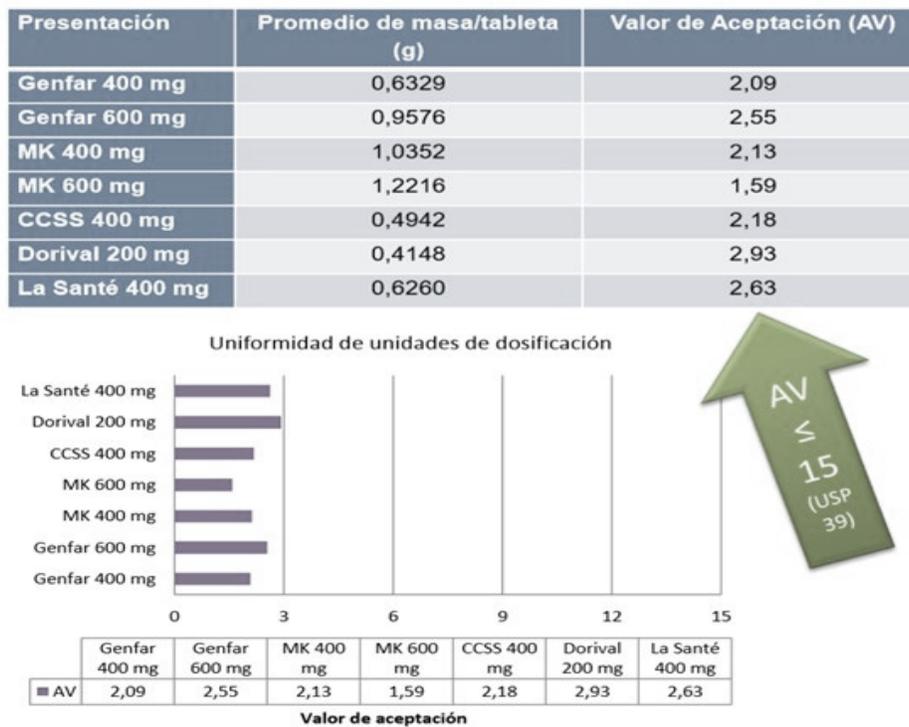


Fuente: Elaboración propia.

En lo que respecta a lo obtenido para la prueba de uniformidad de unidades de dosificación, que según Castellano (2010) es una medida de homogeneidad del producto, todas las marcas analizadas cumplieron con el valor de aceptación establecido en la USP 39, donde el AV (valor de aceptación) es menor a L1 ($L1 = 15$). Esto indica que la proporción entre la cantidad de principio activo y la masa total de la tableta es adecuada y uniforme (ver Figura 3). Es importante señalar que, como afirma Mendoza (2009), la importancia de esta prueba se basa en la medición del grado de variabilidad existente en el proceso de manufactura del medicamento, debido a que una variabilidad no significativa en la cantidad de principio activo significa que la pequeña diferencia existente entre una tableta y otra no representa interferencia o diferencia en cuanto al efecto esperado en el organismo.

Por otro lado, como lo indica Briceño (2010), esta prueba permite verificar el cumplimiento del etiquetado del producto con un intervalo de posible variación establecido por la Farmacopeaen, es decir, la monografía correspondiente al fármaco analizado, lo cual es de suma relevancia debido a que los productos farmacéuticos son de gran delicadeza por su función, así por ejemplo: una dosificación etiquetada no correspondiente con el valor real contenido en el fármaco puede ser causante de interferencias a la hora de la ingestión del medicamento, ya sea por falta de este para el fin deseado o por un exceso del producto, que a largo plazo, dependiendo del nivel de peligro y del límite de dosis diaria, podría causar consecuencias en la salud del paciente.

Figura 3. Análisis de la uniformidad de unidades de dosificación.



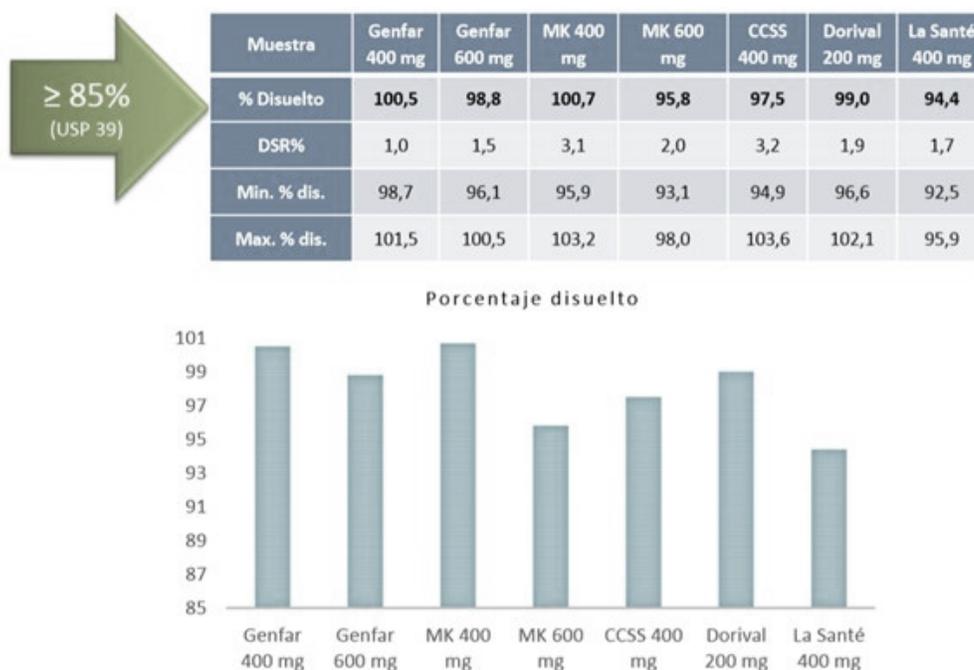
Fuente: Elaboración propia.

Por otra parte, para la prueba de disolución de principio activo, que según (Castellano, 2010), representa una medida de cómo la droga es liberada del producto farmacéutico, siendo a su vez una prueba muy importante en control de calidad de preparados sólidos (debido a la proximidad que brinda del comportamiento del medicamento en el cuerpo), los resultados evidenciaron (ver Figura 4) que todas las presentaciones liberaron casi por completo el principio activo; por lo tanto, se superó efectivamente el valor de aceptación $Q + 5\%$ (85% de principio activo liberado, según USP 39). A su vez, la presentación MK 400 mg/tab mostró el mayor porcentaje de liberación de principio activo, y la menor cantidad disuelta las tabletas de La Santé. Los valores más desviados se presentaron en las tabletas de la CCSS 400 mg, lo que implica una diferencia mayor entre la cantidad liberada por las seis tabletas ensayadas, y los resultados más precisos en esta prueba fueron los de Genfar de 400 mg.

Los buenos resultados en la prueba de disolución son trascendentes, porque en esta prueba se mide y asegura la velocidad con la que se disuelven los principios activos de los fármacos, prediciendo sus cualidades de absorción por medio de una simulación de condiciones del organismo, es decir: 37 °C, un medio disolvente adecuado y una agitación constante (Custodio, 2003).

Además, para el proceso de producción de una manera farmacéutica sólida específica, la prueba de disolución es de gran utilidad durante las primeras etapas de desarrollo y formulación, debido a que ayuda en la selección de los componentes adecuados a utilizar en la fórmula para optimizar las proporciones entre estos. De igual manera, interviene en el día a día del proceso, permitiendo observar la evaluación de la calidad lote a lote, así como la toma de decisiones de aprobación de cambios menores en la fórmula y los métodos de fabricación (Bio Farmacia Uasd, 2014).

Figura 4. Análisis de la prueba de disolución.



Fuente: Elaboración propia.

Por último, como un análisis integral de los resultados obtenidos para los ensayos aplicados a los diferentes productos, se aplicó la prueba estadística en Excel para el estudio de varianza de un factor (Anova), con el fin de determinar si existe diferencia significativa o no entre los resultados de una misma prueba para los diferentes productos ensayados; para ello, en todos los exámenes se obtuvo que el valor de probabilidad es menor que 0,05, y por lo tanto, existen diferencias significativas entre los productos en cada una de las pruebas. Se puede aseverar entonces con un 95% de confianza que al menos uno de los productos es estadísticamente diferente, aunque como se indicó en cada caso, todos los productos cumplieron individualmente las especificaciones USP establecidas.

Con base en los resultados generales obtenidos en este estudio de calidad, se evidencia la eficacia de los controles establecidos en Costa Rica para permitir la comercialización de los productos farmacéuticos que se distribuyen de manera legal en el país, debido a que todos

los productos sometidos a estudio siguen cumpliendo a cabalidad los criterios evaluados, antes de sobrepasar la fecha de vencimiento declarada. Sin embargo, no se puede inferir sobre el estado de las tabletas de este mismo fármaco que ingresan de manera clandestina al país, las cuales, para efectos de este estudio, no fue posible ubicar durante el muestreo por las vías ordinarias para someterlas a prueba.

De igual forma con estos resultados, se genera confianza en el consumidor final de ibuprofeno en tabletas por la demostración del buen estado del fármaco evaluado, que es uno de los de mayor consumo en el país; por otra parte, debe mantenerse la alerta en la población sobre la dosis diaria máxima recomendada, así como en el exceso de consumo prolongado del medicamento.

V. Conclusiones

Es de suma relevancia aplicar controles, como los evidenciados en este estudio, a las distintas marcas de ibuprofeno en el país, donde su consumo es muy frecuente, con el fin de garantizar el cumplimiento de los parámetros fisicoquímicos estandarizados para determinar el correcto funcionamiento de los medicamentos disponibles, en los diferentes centros de distribución oficiales, durante su vida de anaquel, y así, asegurar el bienestar de la salud costarricense.

Por otra parte, tanto la prueba de determinación de contenido, la de uniformidad de unidades de dosificación, como la prueba de disolución, permiten calificar a los productos analizados como “CONFORME” con respecto a los estándares farmacopeicos establecidos.

Finalmente, los resultados obtenidos son favorables para las marcas de tabletas de ibuprofeno contempladas, donde los lotes específicos considerados derivan en generación de confianza para el consumidor final ante uno de los analgésicos más utilizados a nivel nacional.

VI. Referencias bibliográficas

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2016). *Ibuprofeno BGP 600 mg granulado efervescente EFG*. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs//p/78742/P_78742.pdf[Consulta 10 abr. 2018].
- Álamo, C. (2005). *Guía farmacológica de analgésicos*. Disponible en: <https://goo.gl/W42rn5> [Consulta 13 mar. 2019].
- Albanes, D. & Valiente, B. (2012). *Correlación de la calidad fisicoquímica-precio de dos analgésicos comercializados en el municipio de Sonsonate*. Universidad de El Salvador, Facultad de Química y Farmacia. Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/2775/1/CORRELACION%20DE%20LA%20CALIDAD%20FISICOQUIMICA-PRECIO%20DE%20DOS%20ANALGE.pdf>[Consulta 10 abr. 2018].
- Analgésicos de venta libre. (s.f.). *Ministerio de Salud y Protección Social, Gobierno de Colombia*. Disponible en: http://www.medicamentosauclic.gov.co/contenidos/fichas/01-Analgésicos_de_venta_libre.pdf[Consulta 10 abr. 2018].
- Bio Farmacia Uasd. (2014). *Importancia de la disolución a preparados sólidos (tabletas) y suspensiones orales, en la industria farmacéutica*. Disponible en: <http://biofarmaciauasd.blogspot.com/2014/08/importancia-la-disolucion-apreparados.html> [Consulta 28 may. 2019].
- Briceño, J. (2010). *Equivalencia de la uniformidad de contenido de tres lotes de tabletas de piridoxina clorhidrato 50 mg*. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/2513>[Consulta 28 may. 2019].
- Brown, L. (1959). *Comercialización y Análisis del Mercado*. Editorial Selección Contable. Buenos Aires, Argentina.
- Barber, P., Morera, M., Aparicio, A., & Xirinachs, Y. (2007). Evolución del consumo y gasto farmacéutico público de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en el período 2001-2005. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 16. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/rcsp/v16n31/3748.pdf>[Consulta 10 abr. 2018].
- Castellano, P. (2010). *Control de Calidad en la Industria Farmacéutica. Área Análisis de Medicamentos Departamento de Química Orgánica Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas*. Universidad Nacional de Rosario, Argentina. Disponible en: https://www.fbioyf.unr.edu.ar/rrii/varios/pdf2010sharapin/sharapin2010_castellano.pdf[Consulta 13 mar. 2019].
- Custodio, K. (2003). *Pruebas de desintegración y disolución de medicamentos: aspectos básicos, métodos e importancia*. Disponible en: <https://issuu.com/franklinv147/docs/m-fb-002-2643>[Consulta 28 may. 2019].

- Garrigós, E. (2017). *Utilización de ibuprofeno por los usuarios de la farmacia comunitaria*. Disponible en: <https://www.farmaceticoscomunitarios.org/en/system/files/journals/1181/articles/fc2017-9-1-05ibuprofeno.pdf> [Consulta 28 may. 2019].
- Gwaziwa, N., Dzomba, P., & Mupa, M. (2017). *A quality control study of ibuprofen tablets available in the formal and informal market in Harare, Zimbabwe*. Disponible en: <http://www.academicjournals.org/journal/AJPP/article-full-text-pdf/8CA094963894> [Consulta 10 abr. 2018].
- Jácome, A. (2003). *Historia de los medicamentos*. Disponible en: <https://goo.gl/E5ZHHf> [Consulta 13 mar. 2019].
- LAYAFA. (2016). Laboratorio de Análisis y Asesoría Farmacéutica. INIFAR. Universidad de Costa Rica. Disponible en: <http://inifar.ucr.ac.cr/es/node/250> [Consulta 11 mar. 2020].
- Makanjuola, J.; & Bultitude, M. (2012). *Cardiovascular riskwithnsaids. Urology Centre, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK* Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1464-410X.2012.11330.x> [Consulta 28 may. 2019].
- Matiz, G., Rodríguez, E., & Osorio, M. (2017). Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentede tabletas en el mercado colombiano. *Revista Colombiana de Ciencias Química y Farmacéutica*, 46. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v46n1/0034-7418-rccqf-46-01-00061.pdf> [Consulta 10 abr. 2018].
- Matkovic, S; Valle, G; Galle, M & Briand, L. (2004). Desarrollo y Validación del Análisis Cuantitativo de Ibuprofeno en Comprimidos por Espectroscopía Infrarroja. *Acta Farmacéutica Bonaerense* 23 (4), 527-532. Disponible en: <https://goo.gl/J38RNz> [Consulta 13 mar. 2019].
- Mendoza, A. (2009). *Medicamentos: hablando de calidad*. Disponible en: http://abi aids.org.br/_img/media/Medicamentos%20espanhol.pdf [Consulta 28 may. 2019].
- Monge (2014). *Riesgos cardiovasculares de los AINEs*. Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica. Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. Disponible en: <http://medicina-ucr.com/quinto/wp-content/uploads/2014/05/AINEs-a-favor.pdf> [Consulta 10 abr. 2018].
- Montero, G. (2016). *Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos de la CCSS recibe certificación*. Disponible en: <https://goo.gl/ErfSXb> [Consulta 13 mar. 2019].
- Noguera, S; & García, E. (2008). *Uso del ibuprofeno en pacientes que acuden a una farmacia comunitaria de Girona*. Disponible en: http://www.melpopharma.com/wp-content/uploads/2013/04/Soledad_Noguera_Nieto.pdf [Consulta 28 may. 2019].
- Okhuelegbe, S, Ikhuoria, M; Ngozi, R & Amara, M. (2015). A comparative UV-HPLC analysis of ten brands of ibuprofen tablets. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 5 (10): 880-884. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.06.005> [Consulta 13 mar. 2019].
- Pérez, A. (2012). *Efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos*. Disponible en: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/antiinflamatorios_no_esteroideos_aines.pdf [Consulta 17 may. 2018].
- Pérez-López, E; Morales-Alfaro, K; Rojas-Hernández, A; & Vargas-Vargas, A. (2013). Prueba comparativa de uniformidad de contenido en tabletas de teofilina (150 mg/tab) de dos casas farmacéuticas en Costa Rica. *Tecnología en Marcha*. Vol. 27 (Nº 2): 51-57.

- Pérez, E. (2014). Prueba de disolución “in vitro” de tabletas de acetaminofén, cuantificando en HPLC con detector electroquímico. *InterSedes*, Vol. XVI (N°33): 27-37.
- Pérez, E. (2014). Análisis comparativo de la uniformidad de contenido en tabletas de sildenafil (50 mg/tab), de un producto genérico y el medicamento original. *Revista Pensamiento Actual*, Vol. 14 (N° 23): 71-80.
- Pérez, E. & Rojas, A. (2016). Variabilidad en el contenido y el peso de tabletas de acetaminofén 500 mg, consumidas en Costa Rica. *Revista Pensamiento Actual*, Vol 16 (N°27): 169-181.
- Pérez, E. & Rojas, A. (2017). Estudio de uniformidad de contenido en tabletas de acetaminofén de 500 mg en nueve marcas de consumo en Costa Rica. *InterSedes*, Vol. 18 (N° 38): 15-26.
- Rahman, S., Alam, A., & Koushik, S. (2012). *Quality control study on conventional ibuprofen tablets in Bangladesh pharma market*. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Syed_Masudur_Rahman_Dewan/publication/235430157_A-COMPARATIVE_QUALITY_CONTROL_STUDY_ON_CONVENTIONAL_IBUPROFEN_TABLETS_AVAILABLE_IN_BANGLADESHI_PHARMA_MARKET/links/09e41511909fe2b516000000/A-COMPARATIVE-QUALITY-CONTROL-STUDY-ON-CONVENTIONAL-IBUPROFEN-TABLETS-AVAILABLE-IN-BANGLADESHI-PHARMA-MARKET.pdf[Consulta 10 abr. 2018].
- Raza, M; AlOthman, Z & Rahman, N. (2017). Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, 1409-1421. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535213001056>[Consulta 13 mar. 2019].
- Recio, P. (2013, 09 de agosto). Autoridades decomisan 8.805 medicamentos falsos. *La Nación*. Disponible en: <https://goo.gl/KQbXBL> [Consulta 13 mar. 2019].
- Reyes, I. (2005). Validación y verificación de métodos de examen cuantitativos. *Entidad Mexicana de Acreditación*. Disponible en: <https://www.qcnet.com/Portals/75/Validaci%C3%B3n%20y%20verificaci%C3%B3n%20de%20metodos%20de%20examen%20cuantitativos.pdf> [Consulta 13 mar. 2019].
- Rojas, M.; Vásquez, D.; Pérez, C.; & Rodríguez, L. (2018). Manual de seguridad en aines y opioides enfocado en efectos adversos en el manejo de dolor agudo. Disponible en: <https://unibe.ac.cr/revistafarmacia/wp-content/uploads/2018/01/MANUAL-DE-SEGURIDAD-EN-AINES-Y-OPIOIDES-ENFOCADO-EN-EFECTOS-ADVERSOS-EN-EL-MANEJO-DE-DOLOR-AGUDO.pdf>[Consulta 21 may. 2019].
- Salazar, R. & Zuñiga, I. (1989). *Nociones sobre la legislación de la salud en Costa Rica*. Disponible en: <https://goo.gl/jZhBzO> [Consulta 13 mar. 2019].
- Tauguinás, A. & Báez, M. (s.f.). Estudio comparativo de las características de liberación in vitro de comprimidos de Ibuprofeno. *Cátedra de Química*. Disponible en: <http://www.guarani.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2001/8-Exactas/E-028.pdf>[Consulta 14 may. 2019].
- Tauguinás, A; Báez, M & Gruszycki, M. (s.f). Estudio de calidad farmacéutica de comprimidos de ibuprofeno 400 mg. *Cátedra de Química Farmacéutica y Análisis de Medicamentos - Facultad de Agroindustrias - UNNE*. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/323945612/Estudio-de-Calidad-Farmacéutica-de-Tabletas-de-Ibuprofeno-400-Mg>[Consulta 14 may. 2019].
- USP 39 - NF 34. (2016). *Farmacopea de los Estados Unidos de América*. Rockville, Maryland: TheUnitedStatesPharmacopeialConvention.

Vivar, D. (2002). *Consumo y valor fármaco terapéutico de los 100 medicamentos más vendidos sin receta médica en farmacias y boticas del Perú, registrados en el IMS 1997-1998*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/2946/Vivar_td.pdf;jsessionid=11DFD1923D2A88BE09901020A4C89BE7?sequence=1[Consulta 10 abr. 2018].