

Artículo

Análisis FT-IR de cambios estructurales en la sal de lisina de ketoprofeno y KiOil causados por un campo magnético pulsado

Salvatore Andrea Pullano^{1,†}, Gianmarco Marciano^{2,†}, María Giovanna Bianco³,
vincenzo rania², Cristina Voca², Erika Cione^{4,5,6}, Giovambattista De Sarro^{2,7},
Pedro Romeo⁸, Antonio La Gatta¹ y Antonino S. Fiorillo^{1,*}

, Giuseppe Oliva¹, , Luca Gallelli^{2,4,5,6,7}, 

- ¹ Laboratorio BATS, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad "Magna Græcia" de Catanzaro, 88100 Catanzaro, Italia
 - ² Unidad de Farmacología Clínica y Farmacovigilancia, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad "Magna Græcia" de Catanzaro, Hospital Mater Domini, 88100 Catanzaro, Italia
 - ³ Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Universidad "Magna Græcia" de Catanzaro, 88100 Catanzaro, Italia
 - ⁴ Departamento de Farmacia, Ciencias de la Salud y Nutrición, Departamento de Excelencia 2018-2022, Universidad de Calabria, Ed. Multifuncional, Arcavacata di Rende, 87036 Rende, Italia
 - ⁵ Laboratorios GalaScreen, Universidad de Calabria, Ed. Multifuncional, Arcavacata di Rende, 87036 Rende, Italia
 - ⁶ Medifarmagen SRL, Universidad de Catanzaro, 88100 Catanzaro, Italia
 - ⁷ Centro de Investigación FAS@UMG, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad "Magna Græcia" de Catanzaro, 88100 Catanzaro, Italia
 - ⁸ Departamento de Ortopedia, Istituto di Ricovero E Cura A Carattere Scientifico, Istituto Ortopedico Galeazzi, 20123 Milán, Italia
- * Correspondencia: nino@unicz.it

† Estos autores contribuyeron igualmente a este trabajo.



Cita: Pullano, S.A.; Marciano, G.; Bianco, M.G.; Oliva, G.; Rania, V.; Voca, C.; Cione, E.; De Sarro, G.; Gallelli, L.; Romeo, P.; et al. Análisis FT-IR de cambios estructurales en la sal de lisina de ketoprofeno y KiOil causados por un campo magnético pulsado. *Bioingeniería* **2022**, *9*, 503. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9100503>

Editor académico: Gou-Jen Wang

Recibido: 5 de agosto de 2022

Aceptado: 6 de septiembre de 2022

Publicado: 24 de septiembre de 2022

Notas del editor: MDPI se mantiene neutral con respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.



Derechos de autor: © 2022 por los autores. Licenciario MDPI, Basilea, Suiza. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstracto: Los campos magnéticos (MF) de alta intensidad y baja frecuencia se han utilizado ampliamente en el tratamiento de enfermedades y en la administración de fármacos, aunque podrían inducir cambios estructurales en las moléculas farmacológicas. Los cambios morfológicos en ketoprofeno y KiOil se investigaron mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR). Se llevó a cabo un análisis de componentes principales no supervisado para la agrupación de datos. La validación clínica en 22 pacientes con dolor lumbar se manejó mediante terapia diamagnética más ketoprofeno tópico o KiOil. Se utilizaron la Escala de Calificación Numérica (NRS) y la Encuesta de Salud Abreviada 36 (SF-36) para evaluar la respuesta clínica y funcional. El ketoprofeno mostró una clara agrupación entre las muestras expuestas a MF (4000–650 cm⁻¹), y en la banda de frecuencia estrecha (1675–1475 cm⁻¹), los resultados evidenciaron cambios estructurales que involucraron otros excipientes además del ketoprofeno. KiOil ha evidenciado modificaciones estructurales en los subcomponentes de la formulación. El tratamiento clínico con ketoprofeno mostró un NRS promedio de 7,77 ± 2,25 antes y un NRS medio de 2,45 ± 2,38 después del tratamiento con MF. Hubo una reducción estadísticamente significativa en NRS (*pag* = 0,003) y en SF-36 (*pag* < 0,005). Los pacientes tratados con KiOil mostraron un NRS promedio de 7,59 ± 2,49 antes del tratamiento y un NRS medio de 1,90 ± 2,26 después del tratamiento (*pag* < 0,005). El SF-36 mostró significación estadística para todos los ítems excepto las limitaciones debidas a problemas emocionales. Un campo magnético pulsado de alta intensidad es un complemento del tratamiento tópico en pacientes con dolor localizado, y el efecto de la MF no evidencia efectos significativos sobre las moléculas.

Palabras clave: campo magnético; bomba diamagnética; FT-IR; modificación estructural; SDRC; fisioterapia

1. Introducción

La administración intradérmica de fármacos sin aguja representa una alternativa válida a las técnicas intracutáneas clásicas en el tratamiento de diversas patologías.^{1,2} Hoy en día, en el ámbito clínico, el manejo de los pacientes implica un enfoque multidisciplinario, por lo que son indispensables esfuerzos conjuntos, como en el caso del tratamiento farmacológico y la rehabilitación. Esto último permite hacerse cargo del paciente en todas las etapas de la enfermedad, mejorando su

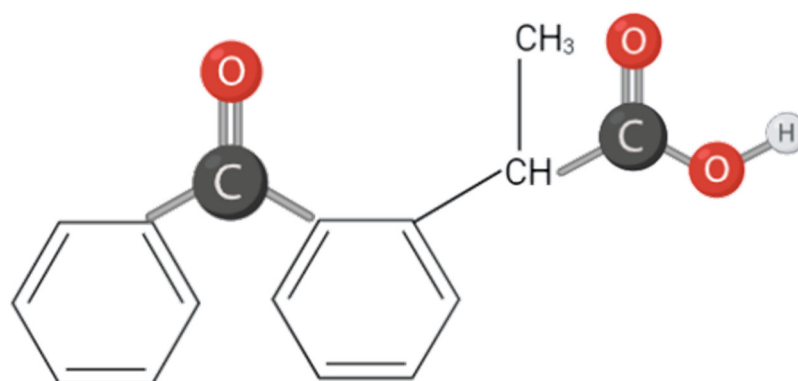
respuesta al tratamiento, proporcionando acceso oportuno a terapias de rehabilitación y apoyo, y proporcionando un manejo eficaz en caso de recurrencia de cualquier enfermedad.^[3] El tratamiento farmacológico intradérmico y la rehabilitación tienen aplicaciones para diversas enfermedades, como úlceras de las extremidades inferiores, heridas crónicas y recuperación anatómica y funcional de los compartimentos neurológicos.^[4,5] Desde un punto de vista físico, las moléculas liberadas deben tener propiedades específicas de transporte dérmico y deben resistir la acción de factores físicos externos, manteniendo sus propiedades (integridad estructural y funcional).^[6] Desde un punto de vista farmacológico, es importante que ofrezcan acción farmacoterapéutica, incluso en concentraciones bajas.^[7] El método de administración debe garantizar altos niveles de esterilidad (introducir la molécula de interés en el cuerpo de forma controlada) y seguridad (procedimiento realizado en condiciones controladas) [8–10].

Los campos magnéticos (MF) han sido ampliamente investigados en la literatura, destacando una serie de efectos biomagnéticos a nivel celular y del organismo.^[11,12] Los efectos de la MF de alta intensidad incluyen variaciones significativas en las actividades biológicas de varios tejidos, lo que resulta en efectos terapéuticos positivos tanto *in vivo* como *in vitro*.^[13] A nivel celular se encontró actividad de repolarización eléctrica de la membrana celular, lo que produjo una acción antiestrés y la regeneración de las células lesionadas. Aunque el mecanismo no se ha explicado completamente, la literatura sugiere que la exposición de las células a MF aumenta la concentración de Na^+ abierto y Ca^{2+} canales de voltaje [14]. Además, su acción sobre los radicales libres, los oligoelementos y las sustancias del compartimento intracelular contribuye a mantener el equilibrio homeostático de la célula.^[15] Otros efectos interesantes están relacionados con cambios estructurales en el ADN y la antiproliferación de células tumorales [15,16]. En aplicaciones clínicas, la diamagnetoterapia (intensidad de cientos de mT) promueve la aceleración de todos los fenómenos reparadores, junto con acciones bioregeneradoras, antiinflamatorias, antiedematosas y analgésicas.^[17,18] Los estudios han demostrado que la difusión del fármaco en un sitio específico del cuerpo humano puede ser controlable (previniendo/mejorando su difusión desde el objetivo) utilizando MF. Una de las preocupaciones está relacionada con su intensidad. Incluso se informó que campos magnéticos de unos pocos cientos de mT podían influir en la estructura del ADN. La literatura informa que en algunos casos se requiere una intensidad mayor (p. ej., 50 a 100 T). Estos niveles no se pueden generar fácilmente y, en la mayoría de los casos, se pueden obtener bajo un régimen pulsado.^[19] Al mismo tiempo, otro mecanismo importante, que todavía no está completamente descrito analíticamente, es el papel del MF en el transporte de moléculas biológicamente activas que pueden usarse como adyuvantes en el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas. Por tanto, además del tratamiento, los campos magnéticos pueden liberar moléculas activas a través de barreras biológicas (p. ej., estrato córneo). Las influencias de agentes externos sobre los sistemas biológicos y sobre las moléculas farmacológicas pueden provocar cambios en sus propiedades farmacológicas (intensidad, frecuencia, etc.). La síntesis de fármacos con polimorfismos específicos (p. ej., carbamazepina, indometacina y paracetamol) produce propiedades únicas y, por lo tanto, factores físicos externos pueden afectar sus efectos biológicos.^[20]

La espectroscopia infrarroja es una técnica espectroscópica de absorción que estudia las conformaciones químicas de las moléculas. Esta técnica permite etiquetar un espectro infrarrojo trazando la absorción infrarroja en función de la longitud de onda. Se caracteriza por picos de absorción relacionados con grupos funcionales específicos que forman parte de la estructura. En este contexto, la espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) es una técnica fiable para la caracterización de enlaces químicos de una molécula. FT-IR proporciona información variada y la interpretación y extracción de parámetros útiles a veces son complicadas. La reflexión total atenuada (ATR) a menudo se asocia con FT-IR para analizar muestras líquidas sin técnicas de preparación. Los modelos de clasificación multivariante se emplean comúnmente para segregar grupos y permitir la detección inmediata de marcadores bioquímicos.^[21] En quimiometría, debido a problemas de colinealidad y datos mal condicionados, a menudo se emplea la reducción de variables con análisis de componentes principales (PCA). PCA es una de las técnicas más investigadas ya que reduce las variables espectrales a un pequeño conjunto de datos con cada componente ortogonal entre sí. Su aplicación es variada, pudiéndose encontrar diferentes ejemplos

en la literatura más reciente [21–23]. El análisis exploratorio con PCA en espectros preprocesados representa un enfoque analítico simple, confiable y rápido.

En este campo se evalúan diversas sustancias de origen químico o natural para la administración transdérmica concomitante con terapia diamagnética. El ketoprofeno (ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico), un derivado del ácido propiónico, es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El ketoprofeno es un ácido oxomonocarboxílico que consta de ácido propiónico sustituido por un grupo 3-benzoilfenilo en la posición 2. El ketoprofeno se compone de cuatro grupos funcionales principales: dos anillos aromáticos separados por un grupo cetona y un grupo ácido carboxílico.[24,25]. Se encontró la inhibición de la síntesis de prostaglandinas ya que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, con una difusión más fácil por todo el sistema nervioso central. El ketoprofeno se utiliza ampliamente en varias patologías para el tratamiento del dolor y la inflamación. Sin embargo, sus efectos secundarios (especialmente en el sistema gastrointestinal y en los riñones) son un límite importante para su uso a largo plazo.[26,27] (Cifras1).



Figuras 1. Estructura del ketoprofeno.

Árnica ejerce propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, antioxidantes e inmunomoduladoras. Puede reducir la síntesis de óxido nítrico (NO) y del factor de necrosis tumoral α (TNF α) en los macrófagos y aumentar la producción de la citocina antiinflamatoria interleucina-10 (IL-10). También se documentó acción antiedémica [28]. Widrig et al. documentaron en 204 pacientes con osteoartritis de la mano que el árnica tópica tuvo un efecto comparable al ibuprofeno tópico en el alivio de los síntomas.[29]. Los componentes activos del árnica pueden reducir la síntesis de óxido nítrico (NO) y TNF α en los macrófagos y aumentar la producción de la citoquina antiinflamatoria interleucina-10 (IL-10). También se documentó acción antiedémica [28]. Menghini et al. informó que la garra del diablo (*Harpagophytum procumbens*) fue más eficaz que el placebo para reducir el dolor lumbar y la inflamación [30–32]. Los componentes principales de la garra del diablo son los glucósidos iridoides, como el harpagosido, el procumbide y el harpagide. Sin embargo, la planta contiene otras sustancias como terpenos, azúcares, fitoesteros y flavonoides. El harpagósido parece desempeñar un papel importante en las acciones terapéuticas. La reducción de las citocinas inflamatorias, NO y 8-hidroxiguanina (8-OH/Gua) parece desempeñar un papel en el tratamiento del dolor.[30]. Además, el lipopolisacárido (LPS) inhibido por harpagosido induce la producción de COX-2 y NO, actuando sobre el factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF- κ B).[33]. El té verde (una de las drogas más populares del mundo) mostró efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antinociceptivos a través de la expresión de moléculas llamadas catequinas.[34]. Esta sustancia demostró eficacia en patologías inflamatorias como la artritis reumatoide y la osteoartritis [35]. En un ensayo clínico aleatorizado realizado en 44 pacientes con dolor posoperatorio después de la cirugía del tercer molar, Eshghpour et al. documentó una mejoría clínica después del tratamiento con té verde [36]. Se obtuvo evidencia similar en un estudio abierto en 50 pacientes con osteoartritis de rodilla.[37]. El té verde ejerce sus propiedades antinociceptivas principalmente a través de epigallocatequina-3-galato (EGCG). Puede reducir la expresión de genes de citocinas inflamatorias. Otros catecismos pueden actuar de manera diferente, afectando el funcionamiento.

ing de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y ensamblaje de NADPH-oxidasa activa, eliminación de aniones superóxido e inhibición de mieloperoxidasa [37].

El objetivo del estudio es determinar el efecto de una MF pulsada de alta intensidad y baja frecuencia sobre las características espectroscópicas de fármacos tópicos, específicamente sobre la sal de lisina de ketoprofeno (que pertenece a la familia de derivados del ácido propiónico) y KiOil (un producto nutracéutico patentado). [20]. Dado que los cambios morfológicos y funcionales en las moléculas expuestas pueden tener un impacto clínico si se usan durante un tratamiento, un estudio clínico en 22 pacientes con dolor lumbar se manejó con la misma terapia MF más ketoprofeno tópico o KiOil tópico.

2. Materiales y métodos

2.1. Compuestos

La sal de lisina de ketoprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con efectos antiinflamatorios, antinociceptivos y antipiréticos. Ejerce sus efectos a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) 1 y 2 y el consiguiente bloqueo de la síntesis de prostaglandinas [27].

KiOil® es una combinación patentada de árnica, harpagofito, té verde y liposomas creada por Medifarmagen SRL, una spin-off de la Universidad de Catanzaro. Estas sustancias mostraron propiedades antiinflamatorias y analgésicas, como se describió anteriormente [28,30–32,34].

2.2. Campo magnético

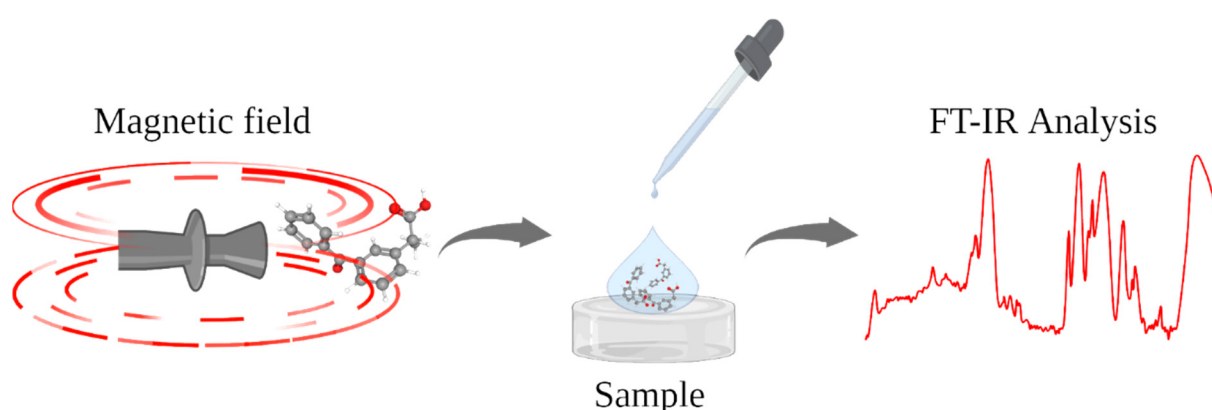
El tratamiento magnético se realizó mediante equipo diamagnético (Diamagnetic Pump CTU MEGA 20®, Periso SA. Pazzallo-Suiza).

El campo magnético se puede evaluar a una distancia de 2 mm, correspondiente al espesor de la pieza de mano, en la zona adyacente a la bobina, utilizando la siguiente relación:

$$B = \mu_0 n I / (2\pi R) \quad (1)$$

dónde μ_0 es la permeabilidad magnética del vacío, n es el número de vueltas del devanado, I es la densidad de corriente y R es el espesor de la pared. Al ser un solenoide toroidal, el campo medido fuera del toroide es insignificante. Considerando la evaluación del campo magnético en el eje principal del solenoide ($n = 80$ e I igual a 1000 A), el MF aproximado es 100,5 mT. El campo magnético a una profundidad de 2 mm es de 88 mT, a una profundidad de 4,2 cm es de 6,3 mT y a una profundidad de 5,2 cm es de aproximadamente 2,9 mT. El tiempo de subida del campo es 2 μ s la duración del pulso es de 5 ms (durante un período de 1 s la energía es de 90 J).

La investigación se realizó con sal de lisina de ketoprofeno y con sal de bencilpenicilina sódica KiOil emulando un tratamiento magnético pulsado ampliamente utilizado para diferentes patologías (p. ej., lumbalgia, proceso inflamatorio localizado, etc.). El procedimiento se dividió en tres pasos, el primero se realizó con una frecuencia de 1 Hz, una duración de 10 min y una energía de pulso de 80 J. El segundo paso con una duración de 10 min, una frecuencia de pulso de 3 Hz, y una energía de pulso de 90 J, mientras que el último paso consiste en un tratamiento de 5 minutos a una frecuencia de 5 Hz y una energía de pulso de 90 J. Un sustrato de 10×10×Se utilizaron 5 cm compuestos por polidimetilsiloxano (PDMS) como tejido simulando un fantasma. Luego del tratamiento la muestra fue analizada en un tiempo no mayor a 5 min (Figura 2).

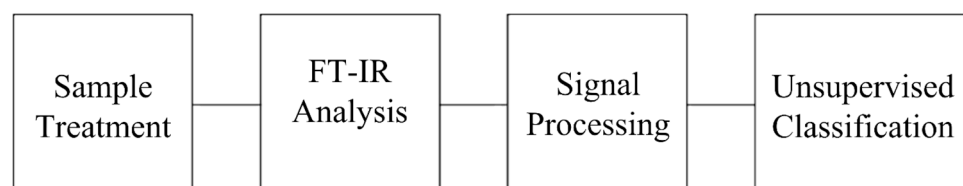


Figuras 2. Esquemización del análisis propuesto de moléculas (ie, ketoprofeno y KiOil) a través de un equipo de bomba diamagnética para generar un MF controlable, y un análisis espectroscópico para investigar su efecto.

2.3. FTIR y procesamiento de señales

Se utilizó FT-IR ATR (Thermo Scientific NICOLET 6700 FT-IR) para el análisis de moléculas activas (p. ej., KiOil, ketoprofeno), utilizando la modalidad de reflexión total atenuada (ATR). Este último implica la reflexión interna de la luz que interactúa dentro de la muestra durante unos pocos μm permitiendo el perfilado molecular. Cada espectro fue adquirido en la banda de 4000 a 650 cm^{-1} , con un promedio de 50 adquisiciones. Las muestras se analizaron en condiciones húmedas y después de secarse a 50°C bajo flujo de nitrógeno durante 2 minutos antes del análisis. El preprocesamiento de datos se utiliza para maximizar la relación señal-ruido (SNR). Esto es esencial para reducir correctamente el efecto de la interferencia física, como la dispersión de la luz, los diferentes espesores de muestra, las diferentes trayectorias ópticas y el ruido inherente del instrumento. La estandarización también es importante para reducir las diferencias entre los diferentes sistemas utilizados. Antes de cualquier procesamiento adicional, el espectro se trunca a la región de interés (p. ej., 900–1800 cm^{-1}) antes del análisis. Esta región de número de onda más corto contiene la principal banda de absorción de compuestos bioquímicos y sólo sufre efectos menores de las variaciones ambientales (por ejemplo, humedad, temperatura). El preprocesamiento también tiene como objetivo mejorar la solidez y precisión del análisis multivariado para aumentar la interpretabilidad de los datos adquiridos. La eliminación de ruido se implementó con el suavizado Savitzky-Golay (SG), que realiza filtrado basado en el ajuste de mínimos cuadrados de cada conjunto de datos utilizando un polinomio de segundo grado con ventana de 9 puntos. Los artefactos en la dispersión de la luz incidente se redujeron implementando la corrección de dispersión multiplicativa extendida (EMSC), mejorando la normalización de los espectros (segunda derivada de 9 puntos, con respecto a un vector unitario). El análisis de componentes principales se utilizó como técnica de agrupamiento no supervisado para el reconocimiento de datos y patrones (Figura 3) [22]. PCA descompone la matriz espectral original X en puntuaciones (S), cargas (L), y residuos (R) como sigue:

$$X = SL^T + R \quad (2)$$



Figuras 3. Flujo de trabajo de adquisición de muestras y análisis de datos.

S evalúa los patrones de agrupamiento entre las muestras y representa la varianza en la dirección de la muestra; L detecta las variables que evidencian mayor importancia para el patrón observado en las puntuaciones y representan la varianza en la dirección del número de onda; R señala cualquier error. PCA es útil para reducir la dimensión del conjunto de datos en un número pequeño

de componentes principales (PC) que cubren la mayor parte de la variación de los datos espectrales. La primera PC representa la mayor parte de la variación de los datos, seguida por la segunda PC ortogonal, etc. [23].

2.4. Diseño de estudio

Realizamos un estudio clínico piloto, aleatorizado, abierto, de un solo centro, entre el 1 de junio de 2021 y el 30 de marzo de 2022 en pacientes con dolor lumbar remitidos a nuestro ambulatorio de Medicina del Dolor de la Unidad Operativa de Farmacología y Farmacovigilancia de la Universidad de Catanzaro. El estudio, aprobado por el Comité de Ética de Calabria Centro (número 15/2022), se realizó de acuerdo con las directrices de Buenas Prácticas Clínicas y con los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Antes del inicio del estudio, todos los participantes firmaron un consentimiento informado por escrito.

2.5. Estudio experimental

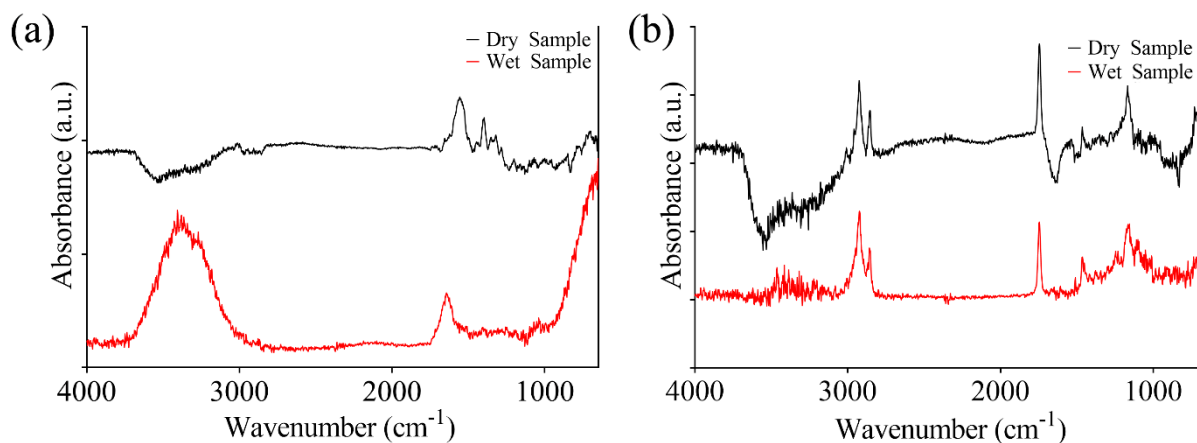
Los pacientes con diagnóstico clínico e instrumental (resonancia magnética) fueron inscritos y aleatorizados para recibir un tratamiento tópico con AINE tópicos (ketoprofeno) (Grupo 1) o compuesto fijo (KiOil) (Grupo 2). Los pacientes inscritos eran hombres o mujeres mayores de 18 años con un diagnóstico de dolor de espalda crónico (>3 meses). Los pacientes excluidos incluyeron aquellos con marcapasos, prótesis u otros dispositivos metálicos implantados y con diagnóstico de cáncer. En el momento de la inscripción (T₀), y 2 meses después (T₁: final del tratamiento), el médico, cegado al grupo del estudio, evaluó la NRS (Escala de Calificación Numérica) en cada sesión de tratamiento y evaluó la funcionalidad de los pacientes a través del cuestionario Short Form Health Survey 36 (SF-36). La prueba se realizó con GraphPad. Protocolos de terapia diamagnética utilizados, según el equipo diamagnético (Bomba Diamagnética CTU MEGA 20®-Periso SA. Pazzallo, Suiza) manual, se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Protocolo de campo magnético.

Nombre del protocolo	Pacientes	Parámetros
Dolor lumbar crónico	norte = 22	Control del dolor (10 min): 5 Hz, 70 J Bioestimulación endógena (10 min): potencia 4, músculo esquelético Movimiento de líquidos (5 min): Intracelular 80, extracelular 60

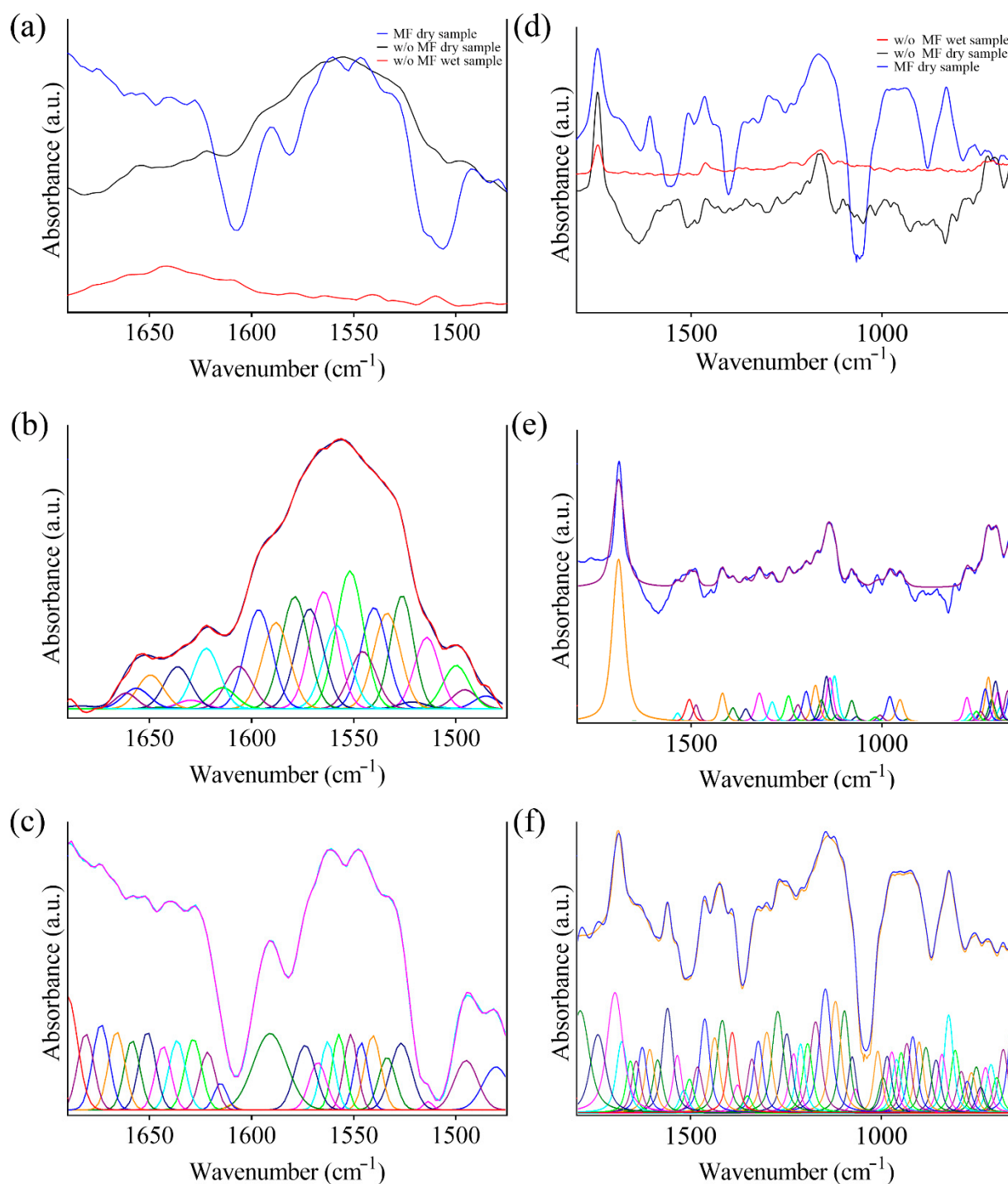
3. Resultados

Espectros infrarrojos de muestras húmedas y secas (a 50 °C bajo flujo de nitrógeno durante 2 min), se analizaron en primer lugar. En cifras 4a,b, se informa el espectro de la sal de lisina de ketoprofeno en gel.



Figuras 4. Comparación entre espectros obtenidos de muestras húmedas y secas de sal de lisina de ketoprofeno y excipientes (a), y KiOil (b).

El gel se basa en sal de lisina de ketoprofeno y otros excipientes (p. ej., carboxipolimetileno, trietanolamina, alcohol etílico, polisorbato 80, parahidroxibenzoato de metilo, agua purificada, etc.). Los componentes húmedos de la formulación producen un efecto indeseable en el espectro, creando sombras en las bandas de absorción moleculares específicas. Figuras 4 Se evidenció una fuerte banda de absorción entre 4000 cm^{-1} y 3000 cm^{-1} lo cual se debe a excipientes, como el agua. Investigaciones previas realizadas en muestras biológicas resaltaron cómo una eliminación adecuada de estos componentes no causa diferencias estadísticamente significativas entre las muestras [22,23]. Además, el secado de la muestra da como resultado una menor contribución de las moléculas que interfieren, destacando la aparición de fuertes bandas de absorción que no se habían destacado anteriormente. Estos últimos se localizan principalmente en la región de las huellas dactilares (menos de 2000 cm^{-1}). Las muestras deshidratadas se pueden analizar más a fondo para investigar el estado químico/físico del fármaco en la formulación considerada. La literatura evidenció cómo el ketoprofeno puro se caracteriza por dos picos de absorción aproximadamente a 1655 cm^{-1} y 1697 cm^{-1} , que se deben principalmente al estiramiento de C=O en el ácido carboxílico dimérico y el grupo cetónico [38]. La formulación considerada incluye L-lisina, que se ha demostrado que causa una banda de absorción más débil ya que parte de la molécula no está en forma cristalina. Esto da como resultado una banda de absorción de estiramiento de C=O más débil [38,39]. La presencia de distintos excipientes da lugar a otra banda de absorción como la del 2-hidroxibenzoato de metilo (1676 cm^{-1} en la muestra húmeda, desplazado hasta 1588 cm^{-1} en la muestra seca). Por tanto, los espectros globales pueden ser heterogéneos y múltiples interferencias pueden provocar la aparición de nuevas bandas de absorción. El mismo análisis realizado con KiOil, que es un producto nutracéutico, evidenció una contribución mucho menor al efecto de sombra por parte de las moléculas interferentes. En este caso, la ausencia de agua dentro de la formulación es beneficiosa para el análisis FT-IR. Los resultados de los espectros FT-IR, que comprenden una mezcla de diferentes componentes (árnica, harpagofito, té verde, liposomas), estaban compuestos por bandas de absorción relacionadas. Por ejemplo, el árnica se caracteriza por fuertes bandas de adsorción alrededor de 1740 cm^{-1} y 1160 cm^{-1} provocó el estiramiento del carbonilo. El té verde se caracteriza por una fuerte banda de absorción alrededor de 1640 cm^{-1} (carboxilato) y otros picos más bajos en las bandas desde 1200 hasta 800 cm^{-1} , mientras que los espectros puros de garra del diablo evidenciaron bandas de absorción correlacionadas con enlaces éter (1145 , 1620 cm^{-1}), y grupos OH fenólicos (alrededor de 3000 cm^{-1}) presente en el harpagósido [40–42]. El estudio del efecto del campo magnético pulsado se llevó a cabo en 15 formulaciones idénticas de ketoprofeno en gel de sal de lisina y KiOil. El tiempo de exposición total de los tres pasos fue de 25 minutos sobre un fondo de PDMS, seguido de un análisis FT-IR/ATR en 5 minutos. Se consideraron dos muestras control, una obtenida de la formulación húmeda no expuesta y la otra de la muestra seca no expuesta. Como se evidenció anteriormente, la mayoría de los datos estructurales/moleculares de la muestra se encuentran en la región de la huella dactilar (menos de 2000 cm^{-1}), en particular hasta $800/1000\text{ cm}^{-1}$. Figuras 5a mostró los espectros de muestras de control de sal de lisina de ketoprofeno y como resultado de la acción de MF pulsada de baja frecuencia. La resolución de picos se realizó mediante ajuste de curvas de los espectros FT-IR en cada región seleccionada para muestras secas usando una función de Voigt que mantiene parámetros fijos (es decir, línea base, ancho completo y altura media) durante el ajuste para ketoprofeno (Figura 5b,c) y KiOil (Figura 5e,f). La frecuencia máxima específica de los espectros ajustados informada en la Figura 5 se resumen en la tabla 2. En este caso, para el ketoprofeno, el análisis FT-IR proporciona evidencia de un cambio en este patrón, lo que significa que algunos de los componentes del fármaco cambiaron estructuralmente después de la interacción con campos magnéticos. KiOil parece menos afectado por el cambio estructural en la banda de frecuencia considerada, ya que la mayoría de los picos vibratorios se mantienen.

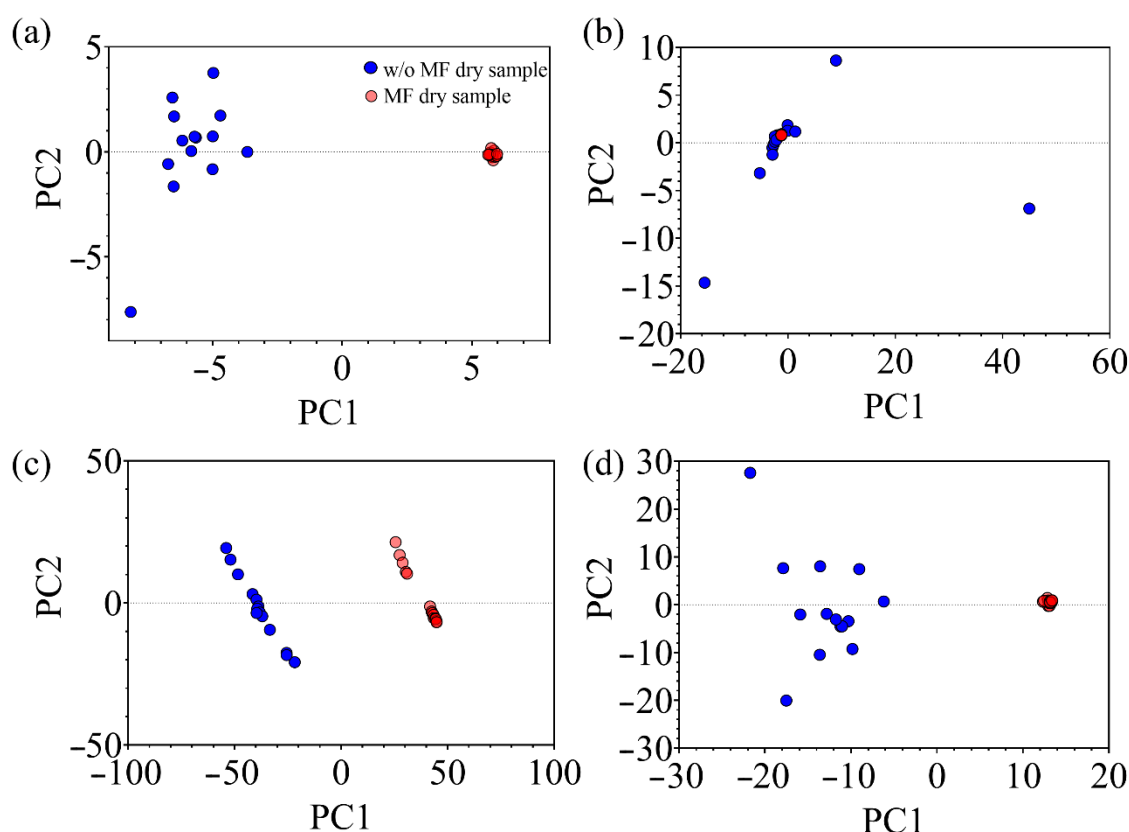


Figuras 5. Espectros FT-IR de (a) muestra seca con ketoprofeno antes y después del tratamiento con MF y muestra húmeda no expuesta al campo magnético. Ajuste de curvas de (b) el espectro seco de control de ketoprofeno y (do) espectro seco después del tratamiento con MF. (d) Muestra seca KiOil antes y después del tratamiento con MF y muestra húmeda no expuesta al campo magnético. Ajuste de curvas de (Y) el espectro seco del control KiOil y (do) espectro seco después del tratamiento MF (F).

Tabla 2. Número de onda obtenido del análisis de ajuste de curvas del espectro FTIR.

ketoprofeno				KiOil			
Sin tratamiento MF Número de onda (cm ⁻¹)		Sin tratamiento MF Número de onda (cm ⁻¹)		Sin tratamiento MF Número de onda (cm ⁻¹)		Sin tratamiento MF Número de onda (cm ⁻¹)	
1480.62	1578.08	1478.05	1590.51	813.95	1259.83	755.69	1130.01
1493.85	1587.22	1492.89	1610.15	831.84	1278.82	770.81	1141.47
1499.32	1596.15	1501.57	1615.21	850.43	1303.73	782.00	1148.50
1506.88	1604.70	1505.81	1621.62	866.69	1334.04	797.49	1161.34
1512.65	1613.88	1511.88	1628.74	894.65	1357.59	815.80	1170.47
1520.54	1622.02	1525.26	1636.79	913.48	1375.39	835.68	1184.63
1525.72	1629.21	1532.20	1643.72	930.98	1387.70	844.22	1201.17
1532.73	1635.86	1539.31	1651.59	947.37	1396.35	859.77	1226.97
1538.24	1643.09	1545.11	1659.18	962.93	1415.01	872.34	1249.74
1544.56	1649.49	1550.33	1666.85	975.85	1429.54	889.91	1275.81
1550.67	1655.99	1556.24	1674.64	988.77	1457.17	906.33	1320.99
1556.67	1661.15	1561.80	1682.25	1001.68	1478.19	927.07	1356.49
1564.00	1671.53	1566.75	1691.26	1013.41	1505.45	946.95	1394.12
1570.59	1690.74	1573.07		1027.63	1525.28	967.22	1429.87
				1038.15	1547.70	995.53	1458.59
				1054.25	1563.15	1022.77	1487.75
				1060.68	1581.13	1036.04	1531.80
				1068.51	1608.12	1060.81	1550.50
				1089.40	1635.53	1075.40	1582.85
				1098.43	1657.24	1087.87	1627.62
				1119.60	1678.04	1100.83	1660.41
				1144.56	1694.91	1111.32	1703.38
				1172.38	1710.84	1121.79	1746.09
				1199.40	1734.64		
				1221.32	1753.47		
				1240.90			

Dado que es complicado monitorear todas las bandas de absorción en el análisis FT-IR y su interacción cruzada dentro de las diferentes formulaciones, se aplicó PCA a los espectros para reducir la variabilidad y la dimensionalidad de los datos. En cifras6Se presenta un gráfico bidimensional (PC1 frente a PC2) de cada formulación realizada en el espectro general y en la banda específica indicada en la Figura.5(1675-1475 cm⁻¹ para ketoprofeno sal de lisina y 1800-600 cm⁻¹ para KiOil). En cifras6a, el análisis de los espectros generales de la sal de lisina de ketoprofeno se presenta utilizando PC1 vs. PC 2, que representó más del 90% de la variación total acumulada. Aquí, se observa un patrón claro entre las muestras expuestas a MF en comparación con las no expuestas. Ambas clases de muestras resultan agrupadas, aunque se puede evidenciar una mayor dispersión en muestras no expuestas. El mismo análisis se realizó en una banda estrecha de número de onda (1675-1475 cm⁻¹) que contiene características específicas del ketoprofeno junto con sal de lisina (como se muestra en la Figura6b). Este último resultado podría proporcionar evidencia de que, aunque la formulación experimenta cambios estructurales en algunos componentes, no afecta las moléculas de sal de lisina de ketoprofeno. En cambio, KiOil ha mostrado resultados consistentes en los espectros generales (Figura6c) y en el rango 1800-650 cm⁻¹), destacando que las modificaciones estructurales en el producto nutracéutico afectan la formulación también en la región de la huella dactilar (Figura6d). Al estar compuesto por diferentes componentes nutracéuticos, este resultado debe tenerse en cuenta a la hora de utilizar la formulación.



Figuras 6.(a) Gráfico de puntuación PCA de ketoprofeno en el rango de 4000 a 650 cm^{-1} (b), y en el rango 1675-1475 cm^{-1} (c). Gráfico de puntuación PCA de KiOil en el rango de 4000 a 650 cm^{-1} (d), y en el rango 1800-650 cm^{-1} .

3.1. Tratamiento clínico con ketoprofeno

A 11 pacientes se les administró terapia diamagnética además de ketoprofeno con tratamiento farmacológico previo y con lumbalgia. Las características de la cohorte se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Características de la población de estudio inscrita para el tratamiento tópico de ketoprofeno.

Totales (n = 11)	
Edad, años	64.09±8.45
Años de enfermedad	4.18±4.62
Mujeres, n (%)	8 (72,72)
Fumadores o alguna vez fumadores, n (%)	3 (27,27)
Diagnóstico, n (%)	
Lumbalgia	11 (100%)
Comorbilidades; n (%)	
enfermedad cardiovascular	5 (45,45)
Diabetes	1 (9,09)
distiroidismo	3 (27,27)
Gastroenterológico	2 (18,18)
hiperlipemia	3 (27,27)
Hipertensión	7 (63,63)
Neurológico	2 (18,18)
Obesidad	2 (18,18)
Osteoporosis/osteopenia	3 (27,27)

Tabla 3. Cont.

Totales (n = 11)	
Psiquiátrico	2 (18.18)
Renal	1 (9.09)
reumatológico	1 (9.09)
Urológico	1 (9.09)
Otros	2 (18.18)
Tratamientos previos del dolor, n (%)	11 (100)
corticosteroides	2 (18.18)
Miorrelajantes	2 (18.18)
AINE	11 (100)
Opioides	3 (27,27)
Paracetamol	4 (36,36)
Pregabalina	2 (18.18)
Otros	2 (18.18)
Tratamientos concomitantes del dolor, n (%)	9 (81,81)
duloxetina	1 (9.09)
L-acetilcarnitina	3 (27,27)
Miorrelajantes	2 (18.18)
AINE	6 (54,54)
Opioides	3 (27,27)
Paracetamol	4 (36,36)
Pregabalina	1 (9.09)
Número medio de sesiones	7,77±3.09
NRS antes del tratamiento	7,77±2.25
NRS después del tratamiento	2.45±2.38
Tratamiento farmacológico en la última sesión, n (%)	6 (54,54)

AINE, Antiinflamatorios no esteroides.

La edad de los pacientes era bastante alta, 64,1±8,46 años. Las mujeres representaron la mayoría de este grupo, con ocho pacientes (72,7%). Hipertensión y afecciones cardiovasculares leves; las comorbilidades más frecuentes fueron osteoporosis/osteopenia, distiroidismo e hiperlipidemia. Todos los pacientes fueron tratados previamente con al menos un fármaco para controlar el dolor. La totalidad del grupo (once pacientes) recibió AINE (Tabla3).

Una media de 7,77±Se realizaron 3,09 sesiones con PMF. Durante este período, nueve pacientes (81,8%) consumieron analgésicos. En total, seis pacientes (54,6%) continuaron consumiendo AINE durante el período de terapia diamagnética: esta elección fue autónoma ya que intentamos reducir el consumo de AINE. Curiosamente, en su última sesión, seis pacientes (54,6%) seguían consumiendo algún fármaco, destacando una reducción respecto al inicio del tratamiento. La escala de calificación numérica media antes del tratamiento fue 7,77±2,25, mientras que era 2,45±2,38 después del tratamiento. Esto fue estadísticamente significativo ($p=0,003$, $< 0,05$). Los datos del cuestionario SF-36 están disponibles en la Tabla4.

Tabla 4. Resultados del cuestionario Ketoprofeno SF-36.

SF-36 Artículo	Primera sesión	Última sesión	Importancia estadística
Funcionamiento físico	44.09±20:59	69.09±17,86	$p<0.0001$
Limitaciones de la salud física	20.45 h±31.26	56,82±27,59	$p=0.0039$
Limitaciones problemas emocionales	72,73±38,92	93,93±20.11	$p=0.0456$
Energía/fatiga	47,27±18:35	57,73±16:49	$p=0.0028$
Bienestar emocional	64,36±15:95	72.00±14:75	$p=0.0032$
funcionamiento social	81,81±17,99	90.90±11.30	$p=0.0119$
Dolor	32.04±17.05	65,90±19.04	$p<0.0001$
salud general	38.18±28.42	51,36±18.04	$p=0.0047$
cambio de salud	21:55±21:85	72,73±23.60 h	$p<0.0001$

El cuestionario SF-36 se centra en evaluar el nivel de dolor y el funcionamiento físico y psicológico. Se compone de nueve ítems, evaluados en una escala de 0 a 100. La terapia diamagnética más ketoprofeno alcanzó significación estadística al mejorar todos los ítems comparando SF-36 antes y después del tratamiento. En resumen, todos los pacientes mostraron beneficios importantes en el control del dolor y en todos los ítems funcionales del cuestionario SF-36.

3.2. Tratamiento clínico con KiOil

A 11 pacientes se les administró terapia diamagnética, además de KiOil con tratamiento farmacológico previo y con lumbalgia. Las características de la cancha se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Características de la población de estudio inscrita para el tratamiento tópico de KiOil.

Totales (n = 11)	
Edad, años	58,63±14.71
Años de enfermedad	2.18±1,72
Mujeres, n (%)	8 (72,72)
Fumadores o alguna vez fumadores, n (%)	4 (36,36)
Diagnóstico, n (%)	
Lumbalgia	11 (100)
Comorbilidades; norte (%)	
enfermedad cardiovascular	3 (27,27)
Diabetes	2 (18,18)
distiroidismo	2 (18,18)
Gastroenterológico	3 (27,27)
Hiperlipidemia	4 (36,36)
Hipertensión	5 (45,45)
Neurológico	2 (18,18)
Obesidad	3 (27,27)
Osteoporosis/osteopenia	2 (18,18)
Neumología	1 (9,09)
Renal	1 (9,09)
Urológico	2 (18,18)
Otros	5 (45,45)
Tratamientos previos del dolor, n (%)	10 (90,90)
corticosteroides	2 (18,18)
L-acetilcarnitina	3 (27,27)
Miorrelajantes	2 (18,18)
AINE	10 (90,90)
Opioides	4 (36,36)
Paracetamol	2 (18,18)
Pregabalina	2 (18,18)
Otros	3 (27,27)
Tratamientos concomitantes del dolor, n (%)	10 (90,90)
duloxetina	3 (27,27)
L-acetilcarnitina	3 (27,27)
Miorrelajantes	6 (54,54)
AINE	6 (54,54)
Opioides	6 (54,54)
Paracetamol	6 (54,54)
Pregabalina	1 (9,09)
esteroides	3 (27,27)
Otros	4 (36,36)
Número medio de sesiones	7.27±1,48
NRS antes del tratamiento	7,59±2.49
NRS después del tratamiento	1,90±2.26
Tratamiento farmacológico en la última sesión, n (%)	6 (54,54)

AINE, medicamentos antiinflamatorios no esteroides.

La edad de los pacientes fue $58,63 \pm 14,71$. Las mujeres representaron la mayoría de este grupo (ocho pacientes, 72,7%). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, hiperlipidemia, patologías gastroenterológicas, obesidad y otras enfermedades cardiovasculares. Diez (90,90%) pacientes fueron tratados previamente con al menos un fármaco analgésico. Un número medio de $7,27 \pm 1,48$ se realizaron sesiones con terapia PEMFs. Durante este período, diez pacientes (90,90%) consumieron analgésicos, según nuestro equipo, o por su cuenta (Tabla 6). En su última sesión, seis pacientes (54,54%) seguían consumiendo algún fármaco, destacando una reducción respecto al inicio del tratamiento. La escala de calificación numérica media antes del tratamiento fue $7,59 \pm 2,49$, mientras que era $1,90 \pm 2,26$ después del tratamiento. Fue estadísticamente significativo ($p = 0,0002$, $< 0,05$). Los datos del cuestionario SF-36 están disponibles en la Tabla 6. En resumen, todos los pacientes mostraron beneficios importantes en el control del dolor y en la mayoría de los ítems del cuestionario SF-36, excepto en las limitaciones debidas a problemas emocionales, y estuvo cerca de la significación estadística para el funcionamiento social y la fatiga energética.

Tabla 6. Resultados del cuestionario SF-36 del grupo KiOil.

SF-36 Artículo	Primera sesión	Última sesión	Importancia estadística
Funcionamiento físico	$55,45 \pm 19,81$	$75,91 \pm 18,41$	$p = 0,0017$
Limitaciones de la salud física	$31,82 \pm 31,80$	$68,18 \pm 29,77$	$p = 0,0039$
Limitaciones problemas emocionales	$90,90 \pm 21,56$	$96,97 \pm 10,04$	$p = 0,1669$
Energía/fatiga	$58,18 \pm 9,82$	$62,73 \pm 9,32$	$p = 0,0531$
Bienestar emocional	$60,36 \pm 8,66$	$65,82 \pm 7,01$	$p = 0,0024$
funcionamiento social	$84,09 \pm 17,75$	$94,31 \pm 6,52$	$p = 0,0552$
Dolor	$37,04 \pm 17,74$	$70,90 \pm 10,91$	$p < 0,0001$
salud general	$28,18 \pm 13,28$	$42,73 \pm 14,72$	$p = 0,0012$
cambio de salud	$18,18 \pm 19,66$	$84,09 \pm 12,61$	$p < 0,0001$

4. Discusión

Se ha definido un protocolo estandarizado para garantizar la reproducibilidad de los datos durante sesiones analíticas repetidas únicas o múltiples. PCA es una de las técnicas de aprendizaje automático más populares para la agrupación en clústeres no supervisada. Dado que nuestro marco de datos de trabajo tiene un tamaño de muestra pequeño, los resultados del PCA son útiles para el análisis exploratorio, evidenciando dos subgrupos que cubren la mayor parte de la varianza. El marco utilizado aplicado para el preprocesamiento y la agrupación representa un paso inicial. Otros estudios tienen como objetivo aumentar el tamaño de la población para aplicar una clasificación supervisada y validar los efectos de la terapia diamagnética. Los resultados obtenidos mediante una técnica de clasificación no supervisada no evidenciaron cambios estructurales significativos en el ketoprofeno respecto al KiOil. Sin embargo, esto no puede considerarse repentinamente como un efecto negativo ya que, en algunos casos, la literatura demuestra que los campos magnéticos tienen un efecto farmacológico potenciador. En cualquier caso, es necesario aportar evidencia clínica si estos cambios tienen efectos beneficiosos o no.

La terapia diamagnética se basa en PEMF. En un ensayo piloto aleatorio realizado por Vicenzino et al., se utilizaron PEMF para administrar por vía transdérmica glucosamina, condroitina y ácido hialurónico en un tribunal de 114 hombres con lesiones de rodilla. El efecto de esta terapia se comparó con la aplicación de gel de AINE sola. El grupo PEMF tuvo resultados superiores en el control del dolor [43]. Como se informa en la literatura, los PEMF se han utilizado o experimentado en varias condiciones clínicas, incluido el dolor neuropático [44], úlceras [45], síndrome regional complejo [46], epicondilitis [47], y fracturas [48]. En cuanto al ámbito de nuestro estudio, una revisión sistemática reciente realizada por Sun et al. [49] evidenciaron beneficios en el control del dolor del tratamiento con PEMF en 618 personas, pero no mejoras significativas en la funcionalidad.

En otras patologías, un ECA realizado por Osti et al. mostró beneficios a corto plazo sobre el dolor de hombro (después de la reparación del manguito rotador) en un estudio de 66 pacientes. Sin embargo, estos efectos en el control del dolor y la funcionalidad desaparecieron en un seguimiento de dos años [50]. El ensayo realizado por Binder y colegas en 29 pacientes con tendinitis del manguito rotador mostró mejoras en 24 de los 29 sujetos tratados con PEMF [51]. Otros ensayos no alcanzaron significación estadística [52,53].

Hay poca información disponible sobre el dolor de tobillo. Todos estos conjuntos de datos nos permiten resaltar una consideración importante: los efectos de la terapia de campo magnético pulsado también pueden debilitarse con el paso del tiempo, y las mejoras en la funcionalidad no son visibles en todos los sujetos. Sin embargo, los parámetros, el dispositivo y el tiempo de tratamiento variaron mucho en todos estos estudios. Por otro lado, dadas las características de la diamagnetoterapia de interacción selectiva con tejidos biológicos, es importante considerar esta terapia como un fármaco encontrando la dosis adecuada para cada paciente y la base protocolo adecuada para cada patología.[54](#)].

La eficacia de esta terapia puede deberse a muchos mecanismos diferentes. Modulación del componente del dolor neuropático. Un modelo animal de Coksun et al. demostró que los PEMF de baja frecuencia son capaces de modular canales iónicos en ratas. Canales de sodio Nav1.8 y Nav1.9, regulados negativamente en condiciones dolorosas, se volvieron a regular después del tratamiento con PEMF [55](#)]. En un estudio in vitro realizado por Ahmed et al., se describió la acción de los PEMF sobre la despolarización y los canales de sodio/potasio.[56](#)].

Además, los PEMF modulan la unión de varios ligandos y la actividad del receptor. Actúan como antagonistas de los receptores de adenosina A2A y A3, reduciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias, la expresión de NFκB y de prostaglandina E2 (PGE2). Además, parecen modular la formación ósea.[57](#)]. Otro efecto importante está relacionado con el aumento de la angiogénesis, relacionado con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la angiopoyetina 2 (Ang-2), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 2 y otras dianas implicadas en la angiogénesis, como lo demuestran Peng y colegas en un estudio con animales. modelo [58](#)]. El protocolo de movimiento de líquidos de la terapia diamagnética puede favorecer el drenaje de líquidos, la estimulación de tejidos, el transporte de nutrientes y metabolitos y la homeostasis celular. Estos efectos son posibles según la acción de la terapia diamagnética sobre el agua y el ambiente intracelular/extracelular.[46,59,60](#)]. Nuestro estudio destacó un beneficio importante en los pacientes. Es de destacar que al finalizar el tratamiento el porcentaje de personas que consumían un fármaco para el tratamiento del dolor disminuyó (del 81,81% al 54,54% en el grupo de ketoprofeno y del 90,90% al 54,54% en el grupo de KiOil). Incluso si algunos pacientes no mostraron una reducción de NRS en comparación con la primera sesión, pudieron reducir la dosis del medicamento o mejorar su funcionalidad. Esto es muy importante ya que los fármacos para el tratamiento del dolor (especialmente los opioides y los AINE) se caracterizan por efectos adversos graves a largo plazo.[61,62](#)].

El tratamiento tópico además de la terapia diamagnética parece ser un enfoque seguro para reducir los eventos adversos de los medicamentos. A pesar de la posibilidad de reacciones locales y un pequeño número de reacciones sistémicas, los analgésicos tópicos son mucho más seguros.[63](#)].

Los ítems del cuestionario SF-36 mostraron resultados importantes. Se registraron mejoras significativas en todos los ítems en el grupo de ketoprofeno. En KiOil se agrupan todos los ítems, excepto energía/fatiga, limitaciones por problemas emocionales y funcionamiento social. Este hecho debería estar relacionado con la alta capacidad basal del paciente en la esfera social y emocional.

Finalmente, factores de confusión pueden haber afectado los resultados del SF-36: un paciente tiene comorbilidades reumatológicas, ya que el nivel de dolor también está influenciado por el control de esta patología.[64](#)]. De lo contrario, la comorbilidad psiquiátrica podría haber afectado las cuestiones de la esfera emocional [65](#)]. En general, la presencia de otras condiciones clínicas puede haber influido en las respuestas de los pacientes sobre el estado de salud y la actividad física.

5. Conclusiones

En este estudio, presentamos una técnica para el análisis de fármacos de moléculas expuestas a un campo magnético pulsado de alta intensidad y baja frecuencia utilizando FT-IR ATR y un algoritmo de clasificación multivariado. La primera parte del trabajo se centró en la estandarización de un protocolo para el análisis de moléculas de fármacos de interés farmacológico expuestas a MF. La terapia diamagnética es una terapia complementaria útil para controlar el dolor crónico y agudo. Millones de pacientes sufren de dolor. El dolor es un verdadero síndrome capaz de afectar componentes físicos y psicológicos de los individuos. Aunque los PEMF son bien conocidos desde hace mucho tiempo, la ausencia de guías específicas, de grandes ECA y la falta de homogeneidad en los dispositivos siguen siendo limitaciones importantes que no nos permitieron utilizar esta opción terapéutica de forma rigurosa. Nuestro estudio demostró que esta terapia es capaz de reducir el dolor y mejorar la condición física.

funcionamiento en determinados pacientes, además del tratamiento farmacológico. En particular, nuestro análisis de 22 pacientes con dolor lumbar crónico mostró una mejora importante en el control del dolor y la funcionalidad. Estos sujetos se beneficiaron de la administración transdérmica concomitante de sustancias tópicas, transmitidas por terapia diamagnética. Ketoprofeno y KiOil son sólo dos de los posibles productos que pueden administrarse en este contexto clínico. La terapia diamagnética puede ofrecer un enfoque seguro para controlar varias afecciones de dolor crónico, incluido el dolor de hombro, espalda baja, rodilla, cervical y tobillo de diferentes causas y orígenes. Este enfoque tiene una ventaja clave: la posibilidad de reducir la cantidad y la dosis de medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor. De hecho, estos compuestos suelen caracterizarse por varios efectos adversos y la necesidad de un consumo crónico. Sin embargo, nuestro estudio tiene una limitación importante en el número de pacientes examinados. Este estudio puede ser la base para un ECA más amplio dedicado a patologías específicas, y se han utilizado escenarios para evaluar la efectividad en la vida real, los pacientes que responden mejor y los efectos a largo plazo.

Contribuciones del autor: Conceptualización, SAP, ASF y EC; metodología, SAP y MGB; software, MGB; análisis formal, SAP, GM, VR, LG y MGB; investigación, SAP, GM, VR, LG, MGB, GO y CV; recursos, PR, GDS y ASF; curación de datos, SAP y MGB; redacción: preparación del borrador original, SAP, GM, MGB y GO; redacción: revisión y edición, SAP, GM, MGB y GO; supervisión, GDS, LG, ALG y ASF. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Fondos: Esta investigación no recibió financiación externa.

Declaración de la Junta de Revisión Institucional: El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de Calabria Centro (157/2021).

Declaración de consentimiento informado: Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos involucrados en el estudio.

Declaración de disponibilidad de datos: No aplicable.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Caliceti, P.; Matricardi, P. Avances en la administración de fármacos y biomateriales: hechos y visión. *Farmacia* **2019**, *11*, 48. [\[Referencia cruzada\]](#)
2. Trucillo, P. Portadores de fármacos: clasificación, administración, perfiles de liberación y enfoque industrial. *Procesos* **2021**, *9*, 470. [\[Referencia cruzada\]](#)
3. Dobrzański, LA; Dobrzańska-Danikiewicz, AD; Dobrzański, LB Efecto de los materiales biomédicos en la implementación de una política de vida larga y saludable. *Procesos* **2021**, *9*, 865. [\[Referencia cruzada\]](#)
4. Schneider, C.; Stratman, S.; Kirsner, RS Úlceras en las extremidades inferiores. *Médico. Norte. Soy.* **2021**, *105*, 663–679. [\[Referencia cruzada\]](#)
5. Jogani, V.; Jinturkar, K.; Vyas, T.; Misra, A. Revisión de patentes recientes sobre administración intranasal para la administración de fármacos al SNC. *Pat reciente. Entrega de drogas. Fórmula* **2008**, *2*, 25–40. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Hadgraft, J.; Lane, M.E. Sistemas pasivos de administración transdérmica de fármacos. Consideraciones y avances recientes. *Soy J. Entrega de drogas* **2006**, *4*, 153–160. [\[Referencia cruzada\]](#)
7. Satoskar, RS; Rege, N.; Bhandarkar, SD *Farmacología y Farmacoterapéutica*, 24ª ed.; Elsevier: Nueva Delhi, India, 2015; ISBN 9783540732761.
8. Benson, HAE; Roberts, MS Desafíos e innovaciones de la administración controlada de medicamentos. *Fundam. Entrega de drogas* **2021**. [\[Referencia cruzada\]](#)
9. Critello, CD; Fiorillo, AS; Matula, T. J. Tamaño de las espumas esclerosantes preparadas mediante ultrasonido, agitación mecánica y el método Tessari hecho a mano para el tratamiento de las venas varicosas. *J. Ultrasonido Med* **2017**, *36*, 649–658. [\[Referencia cruzada\]](#)
10. Critello, DC; Pullano, SA; Gallo, G.; Matula, TJ; Fiorillo, AS Ultrasonido de baja frecuencia como opción de formación de espuma potencialmente viable para venas patológicas. *Surf de coloides. En Fisicoquímica. Ing. Asp.* **2020**, *599*, 124919. [\[Referencia cruzada\]](#)
11. Kitaoka, K.; Kawata, S.; Yoshida, T.; Kadoriku, F.; Kitamura, M. La exposición a un campo magnético de frecuencia extremadamente baja estimula la esteroidogénesis suprarrenal mediante la inhibición de la actividad de la fosfodiesterasa en una línea celular suprarrenal de ratón. *MÁS UNO* **2016**, *11*, 1–14. [\[Referencia cruzada\]](#)
12. Mohamad Darwish, S.; Alsamamra, HR; Abusharkh, SE; Khalid, IM; Alfaqeh, RA; Abuteir, MM Efectos del campo magnético de frecuencia extremadamente baja en las estructuras secundarias del β -amiloides y la albúmina sérica humana. *Eur. J. Biofis.* **2017**, *5*, 89–103. [\[Referencia cruzada\]](#)
13. Burlaka, A.; Selyuk, M.; Gafurov, M.; Lukin, S.; Potaskalova, V.; Sidorik, E. Cambios en el funcionamiento mitocondrial con radiación electromagnética de frecuencia ultra alta revelados por métodos de resonancia paramagnética electrónica. *Int. J. Radiat. Biol.* **2014**, *90*, 357–362. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)

14. Coşkun, Ö.; Naziroğlu, M.; Çömlekçi, S.; Özkorucuklu, S. Efectos del campo magnético de 50 Hertz-1 mT sobre el potencial de acción en el nervio ciático de rata aislado. *Toxico. Salud de Indiana*. **2011**, *27*, 127-132. [Referencia cruzada] [PubMed]
15. Lai, H.; Singh, NP Roturas de hebras de ADN inducidas por campos magnéticos en células cerebrales de rata. *Reinar. Perspectiva de salud*. **2004**, *112*, 687-694. [Referencia cruzada] [PubMed]
16. Xu, Y.; Wang, Y.; Yao, A.; Xu, Z.; Dou, H.; Shen, S.; Hou, Y.; Wang, T. Los campos magnéticos de baja frecuencia inducen la muerte celular asociada a la autofagia en el cáncer de pulmón mediante la inhibición de la vía de señalización Akt/mTOR mediada por miR-486. *Representante de ciencia*. **2017**, *7*, 1-14. [Referencia cruzada]
17. Pesqueira, T.; Costa-Almeida, R.; Gomes, M.E. Magnetoterapia: La búsqueda de la regeneración de los tendones. *J. Célula*. **2018**, *233*, 6395-6405. [Referencia cruzada]
18. Zhang, X.; Yarema, K.; Xu, A. *Efectos biológicos de los campos magnéticos estáticos*; Springer: Singapur, 2017; ISBN 9789811035777.
19. Zablotskii, V.; Poliakova, T.; Dejneka, A. Efectos de los campos magnéticos elevados sobre la difusión de moléculas biológicamente activas. *Células* **2022**, *11*, 81. [Referencia cruzada]
20. Kuczynska, J.; Nieradko-Iwanicka, B. Nuevos usos del ketoprofeno: una revisión de estudios de 2015 a 2021. *actual. Problemas farmacéuticos. Ciencias médicas*. **2022**, *35*, 1-5. [Referencia cruzada]
21. Harrou, F.; Sol, Y.; Madakyaru, M.; Bouyedou, B. Un gráfico multivariado mejorado que utiliza mínimos cuadrados parciales con puntuación de probabilidad clasificada continua. *Sensores IEEE. J*. **2018**, *18*, 6715-6726. [Referencia cruzada]
22. Pullano, SA; Blanco, MG; Greco, M.; Mazzuca, D.; Nisticcio, SP; Fiorillo, AS Análisis de saliva FT-IR para el diagnóstico de psoriasis: un estudio piloto. *Biomédica. Señal. Proceso. Control*. **2022**, *74*, 103525. [Referencia cruzada]
23. Pullano, SA; Greco, M.; Blanco, MG; Foti, DP; Brunetti, A.; Fiorillo, AS Perfil de saliva FT-IR en pacientes con obesidad y resistencia a la insulina relacionada con la obesidad. En actas del Simposio internacional IEEE sobre mediciones y aplicaciones médicas (MeMeA) de 2019, Estambul, Turquía, 26 a 28 de junio de 2019; páginas. 1-5. [Referencia cruzada]
24. PubChem Institutos Nacionales de Salud Ketoprofeno. Disponible en línea: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketoprofen> (consultado el 27 de agosto de 2022).
25. Kantor, T. G. Ketoprofeno: una revisión de sus propiedades clínicas y farmacológicas. *Farmacoterapia* **1986**, *6*, 93-102. [Referencia cruzada] [PubMed]
26. Resumen de las características del producto de la Agencia Italiana de Medicamentos AIFA: Ketoprofeno. Disponible en línea: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000028_028511_RCP.pdf&sys=m0b113 (consultado el 7 de junio de 2022).
27. Gallelli, L.; Colosimo, M.; Pirritano, D.; Ferraro, M.; De Fazio, S.; Marigliano, Nuevo México; De Sarro, G. Evaluación retrospectiva de reacciones adversas a medicamentos inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroides. *Clínico. Investigación de drogas*. **2007**, *27*, 115-122. [Referencia cruzada] [PubMed]
28. Smith, AG; Millas, VN; Holmes, DT; Chen, X.; Lei, W. Ensayos clínicos, mecanismos potenciales y efectos adversos del árnica como medicamento complementario para el tratamiento del dolor. *Medicamentos* **2021**, *8*, 58. [Referencia cruzada]
29. Widrig, R.; Suter, A.; Saller, R.; Melzer, J. Elección entre AINE y árnica para el tratamiento tópico de la osteoartritis de la mano en un estudio aleatorizado, doble ciego. *Reumatol. Int*. **2007**, *27*, 585-591. [Referencia cruzada] [PubMed]
30. Menghini, L.; Recinella, L.; Leona, S.; Chiavaroli, A.; Cigarra, C.; Brunetti, L.; Vladimir-Knežević, S.; Orlando, G.; Ferrante, C. La garra del diablo (*Harpagophytum procumbens*) y las enfermedades inflamatorias crónicas: una descripción concisa de los datos clínicos y preclínicos. *Phyther. Res*. **2019**, *33*, 2152-2162. [Referencia cruzada]
31. Olteán, H.; Robbins, C.; MW, VT; Bm, B.; Bombardero, C.; Gagnier, JJ Medicina herbaria para el dolor lumbar. *Sistema de base de datos Cochrane. Rdo*. **2014**, *2014*, 1-75. [Referencia cruzada] [PubMed]
32. Ouitas, NA; Heard, C. Estimación de la eficacia antiinflamatoria relativa de seis preparaciones comerciales de *Harpagophytum procumbens* (garra del diablo). *Phyther. Res*. **2008**, *24*, 333-338. [Referencia cruzada]
33. Huang, THW; Tran, VH; Duque, RK; Bronceado, S.; Chrubasik, S.; Roufogalis, BD; Duke, CC Harpagoside suprime la expresión de iNOS y COX-2 inducida por lipopolisacáridos mediante la inhibición de la activación de NF-κB. *Etnofarmacol*. **2006**, *104*, 149-155. [Referencia cruzada] [PubMed]
34. Negah, SS; Ghazavi, H.; Vafae, F.; Rashidi, R.; Aminián, AR; Forouzanfar, F. El papel potencial del té verde y su componente principal (epigallocatequina -3-galato) en el alivio del dolor: una revisión mecanicista. *actual. Descubrimiento de drogas. Tecnología*. **2021**, *18*. [Referencia cruzada]
35. Ohishi, T.; Ir a, S.; Monira, P.; Isemura, M. Acción antiinflamatoria de los agentes antiinflamatorios y antialérgicos del té verde en química medicinal. *Antiinf. Agentes antialérgicos Med. Chem*. **2016**, *15*, 74-90. [Referencia cruzada] [PubMed]
36. Eshghpour, M.; Mortazavi, H.; Mohammadzadeh Rezaei, N.; Nejat, A. Eficacia del enjuague bucal de té verde en el control del dolor posoperatorio después de la extirpación quirúrgica de terceros molares impactados: ensayo clínico aleatorizado doble ciego. *Darú. J. Farmacéutica. Esquiar*. **2013**, *21*, 59. [Referencia cruzada] [PubMed]
37. Hashempur, MH; Sadrneshin, S.; Mosavat, SH; Ashraf, A. Té verde (*Camellia sinensis*) para pacientes con osteoartritis de rodilla: un ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado con activos. *Clínico. Nutrición*. **2018**, *37*, 85-90. [Referencia cruzada] [PubMed]
38. Bancharo, M.; Manna, L. El uso de lisina para mejorar la complejación supercrítica de ketoprofeno y ciclodextrinas. *J. Supercrítico. fluidos*. **2012**, *67*, 76-83. [Referencia cruzada]
39. Del Gaudio, P.; Ruso, P.; Rosaría Lauro, M.; Colombo, P.; Aquino, RP Encapsulación de ketoprofeno y lisinato de ketoprofeno mediante prilación para la liberación controlada del fármaco. *Farmacia AAPS. Ciencia y tecnología*. **2009**, *10*, 1178-1185. [Referencia cruzada]

40. Zhou, XL; Sun, PN; Bucheli, P.; Huang, TH; Wang, D. Metodología FT-IR para el control de calidad de la proteína arabinogalactano (AGP) extraída del té verde (*Camellia sinensis*). *J. Agrícola. Química de los alimentos*. **2009**, *57*, 5121–5128. [Referencia cruzada] [PubMed]
41. Agatonovic-Kustrin, S.; Ristivojevic, P.; Gegechkori, V.; Litvinova, TM; Morton, DW Evaluación de la calidad y pureza del aceite esencial mediante espectroscopia ft-ir y técnicas de reconocimiento de patrones. *Aplica. Esquiar*. **2020**, *10*, 7294. [Referencia cruzada]
42. Pawlaczyk, I.; Czerchawski, L.; Pilecki, W.; Lamer-Zarawska, E.; Gancarz, R. Compuestos polifenólicos-polisacáridos de plantas medicinales seleccionadas de las familias Asteraceae y Rosaceae: caracterización química y actividad anticoagulante sanguínea. *Carbohidrato. Polímero*. **2009**, *77*, 568–575. [Referencia cruzada]
43. Vicenzino, B.; Lawrenson, P.; Khan, A.; Stephenson, A.; Heales, L.; Benson, HAE; Wright, A. Un ensayo piloto aleatorio de equivalencia para evaluar la administración transdérmica diamagnéticamente mejorada de componentes clave de la sustancia fundamental en comparación con una formulación antiinflamatoria transdérmica no esteroidea establecida en hombres con lesión previa de rodilla. *MÁS UNO*. **2019**, *14*, 1–13. [Referencia cruzada]
44. Hochsprung, A.; Escudero Uribe, S.; Ibañez-Vera, A.J.; Izquierdo-Ayuso, G. Efectividad de la transmisión dieléctrica monopolar de campos electromagnéticos pulsados para el dolor relacionado con la esclerosis múltiple: un estudio piloto. *Neurología (Ed. Inglesa)*. **2021**, *36*, 433–439. [Referencia cruzada] [PubMed]
45. Roberti, R.; marciano, GRAMO.; Casarella, A.; Rania, V.; Pallería, C.; Muraca, L.; Citraro, R.; De Sarro, G.; Serra, R.; Romeo, P.; et al. Campo electromagnético pulsado de alta intensidad y baja frecuencia como tratamiento extraño en un paciente con úlcera mixta del pie: reporte de un caso. *Informes*. **2022**, *5*, 3. [Referencia cruzada]
46. Roberti, R.; marciano, GRAMO.; Casarella, A.; Rania, V.; Pallería, C.; Voca, C.; Catarisano, L.; Muraca, L.; Citraro, R.; Romeo, P.; et al. Terapia diamagnética en un paciente con síndrome de dolor regional complejo tipo I e intolerancia a múltiples fármacos: reporte de un caso. *Informes*. **2022**, *5*, 18. [Referencia cruzada]
47. Uzunca, K.; Birtane, M.; Taştekin, N. Eficacia de la terapia con campos electromagnéticos pulsados en la epicondilitis lateral. *Clínico. Reumatol.* **2007**, *26*, 69–74. [Referencia cruzada]
48. Cheing, GLY; Wan, JWH; Kai Lo, S. Hielo y campo electromagnético pulsado para reducir el dolor y la hinchazón después de fracturas del radio distal. *J. Rehabilitación. Medicina*. **2005**, *37*, 372–377. [Referencia cruzada] [PubMed]
49. Sol, X.; Huang, L.; Wang, L.; Fu, C.; Zhang, Q.; Cheng, H.; Pei, G.; Wang, Y.; Él, C.; Wei, Q. Eficacia del campo electromagnético pulsado sobre el dolor y la función física en pacientes con dolor lumbar: una revisión sistemática y un metanálisis. *Clínico. Rehabilitación*. **2022**, *36*, 636–649. [Referencia cruzada] [PubMed]
50. Osti, L.; Bien, anuncio; Maffuli, N. Campos electromagnéticos pulsados después de la reparación del manguito rotador: un estudio controlado y aleatorizado. *Ortopedia*. **2015**, *38*, e223–e228. [Referencia cruzada] [PubMed]
51. Carpetta, A.; Parr, G.; Hazleman, B.; Fitton-Jackson, S. Terapia de campo electromagnético pulsado de la tendinitis persistente del manguito rotador. Una evaluación controlada doble ciego. *Lanceta*. **1984**, *323*, 695–698. [Referencia cruzada]
52. Galace De Freitas, D.; Marcondes, FB; Monteiro, RL; Rose, SG; María De Moraes Barros Fucs, P.; Fukuda, TY Campo electromagnético pulsado y ejercicios en pacientes con síndrome de pinzamiento del hombro: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Arq. Física. Rehabilitación médica*. **2014**, *95*, 345–352. [Referencia cruzada] [PubMed]
53. Aktas, I.; Akgun, K.; Cakmak, B. Efecto terapéutico del campo electromagnético pulsado en el tratamiento conservador del síndrome de pinzamiento subacromial. *Clínico. Reumatol.* **2007**, *26*, 1234–1239. [Referencia cruzada] [PubMed]
54. Markov, M. S. Terapia de campo magnético: una revisión. *Electromagn. Biol. Medicina*. **2007**, *26*, 1–23. [Referencia cruzada] [PubMed]
55. Coskun, C.; Ocal, I.; Gunay, I. Un campo magnético pulsado de baja frecuencia reduce el dolor neuropático mediante la regulación de los canales de sodio Nav1.8 y Nav1.9 a nivel transcripcional en ratas diabéticas. *Bioelectromagnética*. **2021**, *42*, 357–370. [Referencia cruzada]
56. Ahmed, Z.; Wieraszko, A. La estimulación magnética pulsada modifica la amplitud de los potenciales de acción in vitro mediante un mecanismo dependiente de canales iónicos. *Bioelectromagnética*. **2015**, *36*, 386–397. [Referencia cruzada]
57. Hu, H.; Yang, W.; Zeng, Q.; Chen, W.; Zhu, YB; Liu, W.; Wang, S.; Wang, B.; Shao, Z.; Zhang, Y. Aplicación prometedora de campos electromagnéticos pulsados (PEMF) en trastornos musculoesqueléticos. *Biomédica. Farmacoter.* **2020**, *131*, 110767. [Referencia cruzada] [PubMed]
58. Peng, L.; Fu, C.; Wang, L.; Zhang, Q.; Liang, Z.; Él, C.; Wei, Q. El efecto de los campos electromagnéticos pulsados sobre la angiogénesis. *Bioelectromagnética*. **2021**, *42*, 250–258. [Referencia cruzada] [PubMed]
59. Premios, E.; Benussi, A.; La Gatta, A.; Visconti, S.; Costa, A.; Gilberti, N.; Cantoni, V.; Padovani, A.; Borroni, B.; Magoni, M. Modulación de la plasticidad cortical similar a una potenciación a largo plazo en el cerebro sano con campos electromagnéticos pulsados de baja frecuencia. *BMC Neurociencias*. **2018**, *19*, 1–6. [Referencia cruzada] [PubMed]
60. PERISO CTU Mega 20. Disponible online: <https://medecor.sk/wp-content/uploads/2017/02/CTU-MEGA-20-EN-1st-edition.pdf> (consultado el 7 de junio de 2022).
61. Cohen, SP; Jarrón, L.; Hooten, WM Serie Dolor crónico 1 Dolor crónico: una actualización sobre la carga, las mejores prácticas y los nuevos avances. *Lanceta*. **2021**, *397*, 2082–2097. [Referencia cruzada]
62. da Costa, BR; Pereira, TV; Saadat, P.; Rudnicki, M.; Iskander, SM; Bodmer, NS; Bobos, P.; Gao, L.; Kiyomoto, HD; Moctezuma, T.; et al. Efectividad y seguridad de los fármacos antiinflamatorios no esteroides y el tratamiento con opioides para la osteoartritis de rodilla y cadera: metanálisis en red. *BMJ*. **2021**, *375*, n2321. [Referencia cruzada]
63. Barkin, R. L. La farmacología de los analgésicos tópicos. *Postgrado. Medicina*. **2013**, *125*, 7–18. [Referencia cruzada]
64. Smolen, JS; Aletaha, D. Artritis reumatoide. *Lanceta*. **2016**, *388*, 2023–2038. [Referencia cruzada]
65. Chaturvedi, SK Prevalencia del dolor crónico en pacientes psiquiátricos. *Dolor*. **1987**, *29*, 231–237. [Referencia cruzada]