



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA
“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO
DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

Tesis previa a la obtención del
Título de Bioquímica Farmacéutica

AUTORAS:

LIZA LITUMA ULLOA

VIVIANA MOLINA DÍAZ

DIRECTOR:

DR. FAUSTO ZARUMA TORRES

ASESORA:

BIOQ. FARM. VERÓNICA TRELLES

CUENCA – ECUADOR

2008



AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer en primer lugar a nuestros padres, quienes con su amor, sacrificio, paciencia, dedicación y enseñanzas nos han guiado durante toda nuestra vida, depositando su confianza e ilusiones en nosotras.

Nuestros sinceros agradecimientos al Doctor Fausto Zaruma T., nuestro Director de Tesis, por su paciencia, comprensión y dedicación al dirigirnos y apoyarnos de manera incondicional, en la realización y culminación de este trabajo.

Un agradecimiento especial al Doctor Jaime Ulloa, por sus enseñanzas, ayuda y apoyo brindados durante todo el desarrollo de ese trabajo.

A nuestra Asesora Bioq. Farm. Verónica Trelles, por su ayuda recibida.

A las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas, a nuestros distinguidos maestros quienes con sabiduría y entrega, supieron guiarnos durante toda nuestra etapa universitaria.

Y a todas aquellas personas que de una u otra manera contribuyeron para la realización de este trabajo.



LIZA Y VIVIANA

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi Padre Gustavo, quién ha sido mi ejemplo de esfuerzo, honestidad, trabajo y lucha.

A mi Madre Ma. Augusta quién ha sido siempre mi guía, mi fiel compañera y amiga y ha estado a mi lado a cada momento de esta dura pero gran meta.

A mi Hermana Ma. Augusta, mi compañera, mi confidente, mi ángel que nunca me abandona y siempre me ha brindado su apoyo y cariño.

A una persona muy especial en mi vida, Santiago quien ha sabido darme muchísimo amor y apoyo para sacar adelante este logro.

A todos ustedes gracias....

Les Quiero Mucho....

VIVIANA



DEDICATORIA

A mis padres, quienes han sido mi ejemplo, apoyo, mis guías, pero sobre todo mis amigos, que siempre han estado a mi lado en cada momento de mi vida.

A mis hijos, Daniel y Pablo Andrés, quienes han sido mi estímulo para seguir adelante, a pesar de todo y culminar esta ardua pero muy grata meta.

LIZA



ÍNDICE

| | |
|----------------|----|
| AGRADECIMIENTO | I |
| DEDICATORIA | II |
| ÍNDICE | IV |
| INTRODUCCIÓN | X |

CAPÍTULO 1

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

| | |
|--|---|
| 1.1 EL DOLOR | 1 |
| 1.1.1 DEFINICIÓN | 1 |
| 1.1.2 HISTORIA | 1 |
| 1.1.3 CLASIFICACIÓN DEL DOLOR | 2 |
| 1.1.3.1 SEGÚN LA LOCALIZACIÓN DEL DOLOR | 2 |
| 1.1.3.1.1 DOLOR SOMÁTICO | 2 |
| 1.1.3.1.2 DOLOR VISCERAL | 2 |
| 1.1.3.2 SEGÚN LA FISIOLOGÍA DEL DOLOR | 3 |
| 1.1.3.2.1 DOLOR NOCICEPTIVO | 3 |
| 1.1.3.2.2 DOLOR NEUROPÁTICO | 3 |
| 1.1.3.3 SEGÚN EL PUNTO DE VISTA TERAPEÚTICO | 3 |
| 1.1.3.3.1 DOLOR AGUDO | 3 |
| 1.1.3.3.2 DOLOR CRÓNICO | 4 |
| 1.1.4 FISIOLOGÍA DEL DOLOR | 5 |
| 1.1.4.1 TRANSMISIÓN DE ESTÍMULOS PERIFÉRICOS | 6 |



| | | |
|-----------|---|----|
| 1.1.4.2 | TRANSMISIÓN A TRAVÉS DE LAS VÍAS CENTRALES DEL DOLOR | 7 |
| 1.1.4.3 | VÍAS ASCENDENTES DE CONDUCCIÓN DEL DOLOR | 8 |
| 1.1.4.4 | MODULACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DOLOROSA | 9 |
| 1.1.5 | FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR | 11 |
| 1.1.5.1 | PROSTAGLANDINAS | 12 |
| 1.1.5.1.1 | FUNCIÓN DE LAS PROSTAGLANDINAS | 12 |
| 1.1.5.2 | CITOCINAS | 12 |
| 1.1.5.3 | BRADICININA | 13 |
| 1.1.5.4 | TROMBOXANOS Y LEUCOTRIENOS | 13 |
| 1.1.6 | CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR | 13 |
| 1.1.6.1 | DOLOR CUTÁNEO | 15 |
| 1.1.6.2 | DOLOR SOMÁTICO PROFUNDO | 15 |
| 1.1.6.3 | DOLOR VISCERAL | 16 |
| 1.1.6.4 | DOLOR ISQUÉMICO | 16 |
| 1.1.6.5 | DOLOR ORIGINADO EN EL SISTEMA NERVIOSO | 16 |
| 1.1.7 | MEDICIÓN DEL DOLOR | 17 |
| 1.1.7.1 | ESCALAS UNIDIMENSIONALES | 17 |
| 1.1.7.1.1 | ESCALA NUMÉRICA | 17 |
| 1.1.7.1.2 | ESCALAS DESCRIPTIVAS SIMPLES O ESCALAS DE VALORACIÓN VERBAL | 17 |
| 1.1.7.1.3 | ESCALA ANÁLOGA VISUAL | 18 |
| 1.1.7.2 | ESCALAS MULTIDIMENSIONALES | 19 |



| | | |
|-----------|--|----|
| 1.1.7.2.1 | CUESTIONARIO DE Mc GILL – MELZACK | 19 |
| 1.1.7.2.2 | TEST DE LATINEEN | 19 |
| 1.1.7.2.3 | CUESTIONARIO DE WISCONSIN (Wisconsin Brief Pain Questionnaire, BPI) | 19 |
| 1.1.8 | CÓMO SE DIGNOSTICA EL DOLOR | 20 |
| 1.1.9 | PAPEL DE LA EDAD Y EL SEXO EN EL DOLOR | 20 |
| 1.2 | ANALGESIA | 22 |
| 1.2.1 | TIPOS DE ANALGESIA | 22 |
| 1.2.1.1 | ANALGESIA SISTÉMICA | 22 |
| 1.2.1.2 | ANALGESIA LOCOREGIONAL | 22 |
| 1.2.1.3 | ANALGESIA PERIDURAL Y ESPINAL | 23 |
| 1.2.1.4 | ANALGESIA PREVENTIVA | 23 |
| 1.2.2 | ANALGÉSICOS | 24 |
| 1.2.2.1 | ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS | 24 |
| 1.2.2.2 | OPIÁCEOS MENORES | 25 |
| 1.2.2.3 | OPIÁCEOS MAYORES | 25 |
| 1.2.2.4 | ANESTÉSICOS LOCALES | 26 |
| 1.2.3 | ESCALERA ANALGÉSICA | 26 |
| 1.3 | KETOROLACO – AMPOLLAS | 27 |
| 1.3.1 | COMPOSICIÓN | 27 |
| 1.3.2 | ACCIÓN TERAPÉUTICA | 27 |
| 1.3.3 | FARMACOCINÉTICA | 27 |
| 1.3.4 | POSOLOGÍA | 28 |



| | | |
|---------|---------------------------------------|----|
| 1.3.4.1 | DOSIS ÚNICA | 28 |
| 1.3.4.2 | DOSIS MÚLTIPLE | 28 |
| 1.3.5 | EFFECTOS SECUNDARIOS | 29 |
| 1.3.6 | CONTRAINDICACIONES | 29 |
| 1.3.7 | INTERACCIONES | 29 |
| 1.4 | TIPO (<i>Clinopodium nubigenum</i>) | 30 |
| 1.4.1 | CARACTERÍSTICAS | 30 |
| 1.4.1.1 | CLASIFICACIÓN CIENTÍFICA | 30 |
| 1.4.1.2 | DESCRIPCIÓN DE LA PLANTA | 30 |
| 1.4.2 | PROPIEDADES | 31 |
| 1.4.3 | EXTENSIÓN Y DISTRIBUCIÓN | 32 |

CAPÍTULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS

| | | |
|-------------|--|----|
| 2.1 | MATERIALES | 33 |
| 2.2 | REACTIVOS | 34 |
| 2.3 | TÉCNICAS | 35 |
| 2.3.1 | ANÁLISIS FITOQUÍMICO | 35 |
| 2.3.1.1 | MARCHA FITOQUÍMICA | 35 |
| 2.3.1.1.1 | ESQUEMA DE ANÁLISIS FITOQUÍMICO | 36 |
| 2.3.1.1.2 | ENSAYOS SOBRE LAS FRACCIONES A – E PARA IDENTIFICAR METABOLITOS PRESENTES EN LA DROGA | 36 |
| 2.3.1.1.2.1 | AMINOÁCIDOS - ENSAYO DE NINIIHIDRINA | 36 |



| | | |
|--------------|--|----|
| 2.3.1.1.2.2 | COMPUESTOS FENÓLICOS – ENSAYO DEL CLORURO FÉRRICO (FeCl ₃) | 36 |
| 2.3.1.1.2.3 | TANINOS – ENSAYO DEL CLORURO FÉRRICO (FeCl ₃) | 37 |
| 2.3.1.1.2.4 | FLAVONOIDES – ENSAYO DE SHINODA | 37 |
| 2.3.1.1.2.5 | TRITERPENOIDES Y/O ESTEROIDES – ENSAYO DE LIEBERMANN – BURCHARD | 37 |
| 2.3.1.1.2.6 | QUINONAS – ENSAYO DE BORNTRAGER | 37 |
| 2.3.1.1.2.7 | CARDIOTÓNICOS – ENSAYO DE KEDDE | 38 |
| 2.3.1.1.2.8 | ALCALOIDES - ENSAYO DE DRAGENDORFF | 38 |
| 2.3.1.1.2.9 | ALCALOIDES - ENSAYO DE MAYER | 39 |
| 2.3.1.1.2.10 | ALCALOIDES - ENSAYO DE WAGNER | 39 |
| 2.3.1.1.2.11 | ALCALOIDES – ENSAYO DE MARMÉ | 39 |
| 2.3.1.1.2.12 | LEUCOANTOCIANINAS – ENSAYO DE ROSENHEIM | 40 |
| 2.3.1.2 | DETERMINACIÓN DE HUMEDAD | 40 |
| 2.3.1.3 | OBTENCIÓN DE TINTURA DE TIPO (<i>Clinopodium nubigenum</i>) AL 10% POR PERCOLACIÓN | 41 |
| 2.3.2 | ANÁLISIS FARMACOLÓGICO | 41 |
| 2.3.2.1 | MÉTODOS DE INDUCCIÓN DEL DOLOR EXPERIMENTAL | 41 |
| 2.3.2.1.1 | MODELOS ANIMALES | 42 |
| 2.3.2.1.2 | DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA | 43 |
| 2.3.2.2 | TÉCNICAS PARA DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO | 43 |
| 2.3.2.2.1 | ANALGESIA QUÍMICA | 43 |



| | | |
|-------------|---------------------------------|----|
| 2.3.2.2.1.1 | TEST DEL ÁCIDO ACETICO | 43 |
| 2.3.2.2.2 | ANALGESIA TÉRMICA | 45 |
| 2.3.2.2.2.1 | TEST DE LA INMERSIÓN DE LA COLA | 45 |
| 2.3.2.2.2.2 | TEST DEL FOCO CALIENTE | 46 |

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

| | | |
|-----------|---|----|
| 3.1 | RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 48 |
| 3.1.1 | MARCHA FITOQUÍMICA | 48 |
| 3.1.1.1 | RESULTADOS OBTENIDOS EN LA MARCHA FITOQUÍMICA DE LAS HOJAS DE <i>Clinopodium nubigenum</i> | 48 |
| 3.1.2 | DETERMINACIÓN DE HUMEDAD DE LAS HOJAS DE <i>Clinopodium nubigenum</i> | 50 |
| 3.1.3 | ANALGESIA QUÍMICA | 51 |
| 3.1.3.1 | TEST DEL ÁCIDO ACETICO | 51 |
| 3.1.3.1.1 | DETERMINACIÓN DEL % DE ANALGESIA | 55 |
| 3.1.4 | ANALGESIA TÉRMICA | 56 |
| 3.1.4.1 | TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA | 56 |
| 3.1.4.2 | TEST DEL FOCO CALORÍFICO | 59 |
| 3.1.4.2.1 | DETERMINACIÓN DEL % DE ANALGESIA | 62 |
| 3.2 | ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 63 |
| 3.2.1 | TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO | 63 |
| 3.2.2 | TEST DE LA INMERSIÓN DE LA COLA | 67 |



| | |
|--------------------------------|----|
| 3.2.3 TEST DEL FOCO CALORÍFICO | 71 |
|--------------------------------|----|

CAPÍTULO 4

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

| | |
|------------------|----|
| 4.1 CONCLUSIONES | 75 |
|------------------|----|

| | |
|---------------------|----|
| 4.2 RECOMENDACIONES | 77 |
|---------------------|----|

ANEXOS

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales y los medicamentos herbarios constituyen elementos terapéuticos actuales y útiles. El presente estudio pretende iniciar con la investigación de las propiedades analgésicas del Tipo (*Clinopodium nubigenum*), este estudio estará asociado al interés



científico multidisciplinario entre el campo de la farmacia y su aplicación médico-clínica.

Esta planta ha sido utilizada desde la antigüedad por la etnia Saraguro, debido a que presenta propiedades fármaco activas: analgésica, antinociceptiva, antiespasmódica, antiinflamatoria, fortificante y calmante. Es muy utilizada en casos de reumas, hemorragias, cólicos, limpiezas (antiséptica), dolor molar, úlceras bucales y de la garganta.

Al basarnos en estas propiedades; el objetivo de esta investigación se basa en encontrar los posibles efectos asociados a una actividad analgésica, siendo su uso etnomédico en dicha región especialmente para el tratamiento del dolor dentario. Se buscará, a través de ensayos farmacológicos de modelos animales, el posible efecto analgésico del Tipo, comparándolo con el Ketorolaco, fármaco de propiedades analgésicas



conocidas, al someter a los animales de experimentación a pruebas que provoquen efecto álgico, empleando diferentes volúmenes de la tintura al 10%.

Como resultado se pudo determinar que la planta si presenta una actividad analgésica de tipo somático, a una concentración de 50 mg/kg.

CAPÍTULO 1



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1. EL DOLOR

El dolor es una experiencia desagradable sensitiva o emocional, resultado de una estimulación nociva de alguna parte del cuerpo o de la mente, es quizá uno de los síntomas más comunes que se presenta en una enfermedad.

El dolor puede ser grave, muy intenso y causar molestia y sufrimiento. Es también un problema físico, psicológico y social, que puede afectar el desenvolvimiento y [conducta](#) normal de un individuo.

1.1.1. DEFINICIÓN

La International Association for the Study of Pain (IASP), define el dolor como:



“Una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular real o potencial o descrito por el paciente en términos de la misma”. (1)

1.1.2 HISTORIA

Al hablar de los antecedentes históricos del dolor, nos remontamos a las civilizaciones antiguas, quienes registraron en tablas de piedra relatos del dolor y de los tratamientos utilizados: presión, calor, agua y sol.

Los humanos primitivos relacionaban el dolor al diablo, la magia y los demonios. El alivio del dolor era la responsabilidad de los brujos, chamanes, sacerdotes y sacerdotisas que usaban hierbas, ritos y ceremonias como tratamientos.

Los griegos y los romanos fueron los primeros en anticipar la teoría de la sensación. Leonardo da Vinci y sus



contemporáneos llegaron a creer que el cerebro era el órgano central responsable por la sensación. Da Vinci también desarrolló la idea de que la médula espinal es la responsable de transmitir la sensaciones al cerebro.

En el siglo XIX, se descubrió que el opio, la cocaína y sus derivados podían utilizarse para tratar el dolor. Estos nos condujeron a la aspirina, hasta ahora el analgésico utilizado con más éxito terapéutico. (1)

1.1.3 CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

1.1.3.1 SEGÚN LA LOCALIZACIÓN DEL DOLOR

1.1.3.1.1. DOLOR SOMÁTICO

Se produce por la activación de los nociceptores de la [piel](#), [hueso](#) y partes blandas. Es un dolor desgarrador, sordo, continuo y bien localizado, por ejemplo un dolor de hueso o de una [artritis](#). (10)



1.1.3.1.2. DOLOR VISCERAL

Está ocasionado por la activación de nociceptores por infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de [vísceras](#) pélvicas, abdominales o torácicas.

Se trata de un dolor pobremente localizado, descrito a menudo como profundo y opresivo. Con frecuencia, el dolor se refiere a localizaciones cutáneas que pueden estar distantes de la lesión, como por ejemplo el dolor de hombro derecho en lesiones biliares o [hepáticas](#). (10)

1.1.3.2. SEGÚN LA FISIOLÓGÍA DEL DOLOR

1.1.3.2.1. DOLOR NOCICEPTIVO

Es el producido por una estimulación de los nociceptores, es decir los receptores del dolor, provocando que el "mensaje doloroso" sea transmitido a través de las



vías ascendentes hacia los centros supraespinales y sea percibido como una sensación dolorosa. Por ejemplo un pinchazo. (10)

1.1.3.2.2. DOLOR NEUROPÁTICO

Es producido por una lesión directa sobre el sistema nervioso (periférico o central), de tal manera que el dolor se manifiesta ante estímulos mínimos o sin ellos. Tiene un carácter quemante, a menudo se describe como hormigueos o descargas eléctricas, por ejemplo la neuropatía diabética. (10)

1.1.3.3. SEGÚN EL PUNTO DE VISTA TERAPEÚTICO

1.1.3.3.1 DOLOR AGUDO



El dolor agudo constituye un aviso sobre la existencia de una lesión que necesita ser diagnosticada y tratada.

Tiene una finalidad protectora o de alerta, generalmente es consecuencia de una enfermedad, inflamación o lesión tisular y aparece abruptamente, por ejemplo, luego de un trauma o una operación y muchos pueden acompañarse por ansiedad o angustia. (1)

Clínicamente, el dolor agudo, produce una gran liberación de catecolaminas, con todas las implicaciones que éstas provocan (taquicardia, hipertensión, diaforesis, palidez, hiperventilación, ansiedad, midriasis, etc.) (2)

El dolor agudo se percibe de 0.1 segundos después del contacto con el estímulo doloroso; el impulso nervioso generado viaja hacia el [sistema nervioso central](#) a través de fibras de una alta [velocidad](#) de conducción. (11)



Dura segundos, minutos o incluso días; pero generalmente desaparece cuando la afección que lo origina llega a término. La causa del dolor agudo generalmente puede diagnosticarse y tratarse, siendo el dolor autolimitante. (1)

1.1.3.3.2 DOLOR CRÓNICO

El dolor crónico a diferencia del dolor agudo, pierde su finalidad protectora, deja ser un síntoma para formar parte de una enfermedad.

El dolor crónico tarda un segundo o más en aparecer y aumenta lentamente su frecuencia e intensidad durante segundos, minutos o varios días, persiste más allá del tiempo razonable para la curación de una enfermedad aguda, por lo que se le asocia a un proceso patológico crónico que provoca dolor continuo; se relaciona con las



estructuras profundas del cuerpo; no está bien localizado y es capaz de producir un sufrimiento continuo e insoportable, observándose además cambios significativos en la conducta (irritabilidad, insomnio, dependencia de los fármacos, falta de motivación).

Por lo tanto su tratamiento deberá incluir varios aspectos: farmacológico, psicológico y rehabilitador. (1)(2)

1.1.4. FISIOLOGÍA DEL DOLOR

La fisiología y fisiopatología del dolor tienen cuatro componentes que son:

- La **nocicepción**: Es la única etapa común en todas las personas pues es una etapa bioquímica y a su vez se divide en transmisión y modulación del dolor.
- La percepción.
- El sufrimiento.



- El comportamiento del dolor.

El dolor se origina tras un estímulo periférico (traumatismo, inflamación, isquemia) que es trasladado a través de fibras especializadas, por un nervio periférico, hasta la médula espinal. Desde la médula ascienden vías que conducen la información a centros supraespinales y desde éstos hasta la corteza cerebral, donde la sensación dolorosa se hace consciente. (1)(2)(13)

1.1.4.1 TRANSMISIÓN DE ESTÍMULOS PERIFÉRICOS

Las vías involucradas en la transmisión de los impulsos dolorosos comienzan en receptores especiales denominados nociceptores, que son distinguidos de



otras fibras nerviosas sensoriales en base a su morfología, velocidad de conducción y responsabilidad a estímulos mecánicos. Transmiten la información a través de fibras nerviosas: Fibras A y C.

Para poder transmitir la información nociceptiva, los nociceptores poseen un alto umbral de estímulo y la capacidad para codificar la intensidad del estímulo en una frecuencia de impulsos. En la primera sinapsis del asta posterior y a todo lo largo del eje neural existe una alta modulación de la transmisión de los impulsos aferentes.

Las fibras nerviosas aferentes primarias se clasifican por su diámetro y grado de mielinización, factores que influyen en la velocidad de conducción.

Se ha calculado que hay cerca de 200 fibras tipo C por cm^2 . Las fibras A se subdividen a su vez en los tipos



α , β , y δ . De todos estos tipos, solo los tipos A δ y C conducen los impulsos nociceptivos.

- **Fibras A – beta:** Presentes en los nervios que inervan la piel. Son las de mayor diámetro (alta velocidad de conducción). Habitualmente su estímulo no transmite dolor, sino sensaciones mecánicas.
- **Fibras A – delta:** Son fibras de pequeño diámetro y mielinizadas que conducen impulsos nerviosos relativamente rápidos, responden a fuertes presiones, producen las primeras sensaciones dolorosas bien localizadas, asociadas con daño, algunas de ellas responden a la estimulación química o térmica, otras se activan principalmente por estimulación mecánica.
- **Fibras C:** Son fibras nerviosas de conducción lenta, conducen las sensaciones secundarias que son pobremente localizadas y persistentes. Son estructuras no mielinizadas, que responden a



estímulos térmicos, mecánicos y químicos, y son llamadas nociceptores-C polimodales.

Las fibras A δ y C están presentes en la piel y en las estructuras viscerales y somáticas profundas. Su bloqueo producirá la abolición del impulso doloroso.

Los nociceptores se encuentran en diferentes tejidos corporales como son piel, vísceras, vasos sanguíneos, músculo, fascias, cápsulas de tejido conectivo, periostio, hoz cerebral. (1)

1.1.4.2 TRANSMISIÓN A TRAVÉS DE LAS VÍAS CENTRALES DEL DOLOR

Los axones de las neuronas aferentes primarias, llegan a la médula espinal por la raíz dorsal hacia la sustancia gris, donde se establecen contacto mediante



sinapsis con las neuronas medulares, que llevarán los impulsos hasta los centros cerebrales superiores, para ser percibidos.

Cada axón contacta con varias neuronas medulares y cada neurona medular recibe impulsos de varios axones, tanto sensitivos como viscerales, es decir que una misma neurona recibe impulsos tanto sensitivos como viscerales. Esta convergencia de impulsos nerviosos en una sola neurona medular, es la base del llamado dolor referido. (1)

1.1.4.3 VÍAS ASCENDENTES DE CONDUCCIÓN DEL DOLOR



Las dos vías principales de transmisión de la sensibilidad nociceptiva son la espinotalámica y la espinorreticular.

La primera está constituida por fibras mielinizadas que desde el asta posterior cruzan al otro lado de la médula y ascienden hasta el tálamo, formando un fascículo ventral y uno lateral, siendo éste último el que conduce los estímulos nociceptivos al tálamo, que a su vez envía proyecciones a la corteza somatosensorial. (13)

Este sistema está implicado principalmente en la conducción de la sensibilidad térmica y el dolor agudo, de transmisión rápida, y proporciona información discriminativa sobre la localización, intensidad y duración del estímulo nocivo, dando lugar a la aparición de respuestas motoras de protección. (13)



Algunas de las neuronas medulares que conectan con las sensitivas aferentes primarias, ascienden al fascículo espinotalámico lateral, dando lugar al fascículo espinoreticular, que está formado por fibras amielínicas, que conducen el dolor difuso, mal localizado.

Estas fibras hacen sinapsis en la formación reticular, sustancia gris y el tálamo, desde donde envían conexiones al hipotálamo y al sistema límbico.

Estas conexiones parecen estar relacionadas con las respuestas autonómicas y emocionales generadas por el dolor.

Los estímulos sensitivos son recibidos en las áreas corticales somatosensoriales primaria (SI) y secundaria (SII), localizadas sobre la Cisura de Silvio. Estas áreas participan en la identificación, cuantificación, localización, y discriminación de los estímulos dolorosos, así como en la



atención, valoración cognitiva, reacción afectiva y en las respuestas motoras reactivas al dolor. (13)

1.1.4.4 MODULACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DOLOROSA

La sensación dolorosa tiene un importante componente emocional. El dolor producido por lesiones similares varía en diferentes personas y en diferentes situaciones. (13)

La sensación dolorosa está influenciada por diversas variables psicológicas, como el miedo, el estrés, el ámbito cultural, etc., que pueden modificar la percepción del dolor, es decir, que determinados procesos emocionales y cognitivos pueden modificar la intensidad percibida del dolor, mediante sistemas descendentes inhibitorios que conectan los centros superiores del SNC con la médula.



La modulación de la transmisión del dolor puede ejercerse en cualquier punto donde exista conexión sináptica.

- **Modulación periférica**

Durante una lesión o inflamación aguda los tejidos lesionados liberan sustancias algésicas periféricas (potasio, ácido láctico, hidrogeniones, acetilcolina, serotonina, bradicinina, histamina, prostaglandinas, ATP) que actúan sensibilizando los nociceptores. La sensibilización de los receptores al dolor da lugar al fenómeno de hiperalgesia, que es un componente importante en el dolor inflamatorio.

(13)

- **Modulación espinal**

En el asta posterior de la médula se liberan sustancias neurotransmisoras implicadas en la excitación rápida como:



glutamato, aspartato, sustancia P, colecistoquinina, angiotensina II, etc.

Además de péptidos excitadores, se liberan péptidos analgésicos como la somatostatina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y las endorfinas (encefalinas, beta-endorfinas y dinorfinas)

Las endorfinas y sus receptores se encuentran a diferentes niveles del SNC: en el asta posterior, en la sustancia gris, en el núcleo del rafe y en estructuras límbicas. (13)

- **Modulación supraespinal**

La corteza cerebral recibe múltiples conexiones desde el tálamo, hipotálamo, sistema límbico, etc. Los estímulos se integran en las diferentes áreas corticales, donde tienen lugar los procesos de discriminación, de atención hacia el estímulo doloroso, la reacción afectiva frente a la



experiencia dolorosa, la memorización de dicha experiencia y las respuestas motoras organizadas reactivas al dolor.

(13)

1.1.5 FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

El dolor se inicia con un proceso inflamatorio o un traumatismo, lo cual da lugar a cambios químicos bien definidos que a nivel de los tejidos provoca la liberación de:

- Prostaglandinas
- Cininógeno
- Bradicidina
- Tromboxanos

El pH bajo y las citocinas, prostaglandinas, histamina, 5-hidroxitriptamina, péptidos, acetilcolina, etc., son los causantes del dolor, estimulando los nociceptores de los tejidos periféricos.



Este trauma produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (edemas), se liberan proteasas a nivel periférico y promueven la proteólisis e inflamación, se produce exudación del plasma y la presencia de leucocitos polimorfonucleares, monocitos y linfocitos.

En las células comienza la cascada del ácido araquidónico, que activa la destrucción de los fosfolípidos de membrana gracias a la presencia de la enzima fosfolipasa. Aumenta la producción del ácido araquidónico y por efecto de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa, se generan las prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Se inicia así otra vía de activación del dolor, la de los hidroximetabolitos y leucotrienos. (1)(13)

1.1.5.1 PROSTAGLANDINAS

Son conjunto de sustancias que pertenecen a los ácidos grasos de 20 carbonos (eicosanoides), que



contienen un anillo ciclopentano y constituyen una familia de mediadores celulares, con efectos diversos y, a menudo, contrapuestos. (10)

1.1.5.1.1 FUNCIÓN DE LAS PROSTAGLANDINAS

- Intervienen en la respuesta inflamatoria: vasodilatación, aumento de la permeabilidad de los tejidos permitiendo el paso de los leucocitos, antiagregante plaquetario, estímulo de las terminaciones nerviosas del dolor, etc.
- Provocan la contracción de la musculatura lisa, esto es especialmente importante en la del útero de la mujer. En el semen humano hay cantidades pequeñas de prostaglandinas para favorecer la contracción del útero y como consecuencia la ascensión de los espermatozoides a las Trompas de Falopio. Del mismo modo, son liberadas durante la menstruación,



para favorecer el desprendimiento del [endometrio](#).

Así, los dolores menstruales son tratados muchas veces con inhibidores de la liberación de prostaglandinas.

- Intervienen en la regulación de la temperatura corporal. (10)

1.1.5.2 CITOCINAS

Tienen diversos efectos e interacciones, las más importantes son: IL-1, induce PGE₂ en células no nerviosas.

La IL-8 estimula las neuronas simpáticas postganglionares provocando hiperalgesia. El TNF induce la liberación de IL-1, IL-6 e IL-8. (11)

1.1.5.3 BRADICININA



Liberada en el daño tisular y presente en el exudado de inflamación, sensibiliza a los nociceptores para otros estímulos como temperatura y tacto, actúa sinergisticamente con la serotonina, actúa en las células postganglionares simpáticas provocando liberación de ácido araquidónico y su conversión a PGE₂.

1.1.5.4 TROMBOXANOS Y LEUCOTRIENOS

Es un conjunto de hormonas con efecto autocrino y paracrino, sintetizadas a partir del ácido araquidónico, que al igual que las prostaglandinas y leucotrienos tienen importantes funciones.

El Tromboxano TXA₂, participa en la hemostasia, es decir en los procesos de coagulación y agregación plaquetaria. En el sistema respiratorio, particularmente el TXA₂ es un potente broncoconstrictor.



1.1.6 CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR

Según las características del dolor se puede conocer su origen o [etiología](#) y por lo tanto su [diagnóstico](#), su gravedad o [pronóstico](#) y [tratamiento](#).

Estas características son:

Localización: Dolor de cabeza (cefalea), dolor torácico, dolor abdominal.

Tipo: Punzante, Opresivo, Lacerante, Cólico, etc.

Duración: El tiempo desde su aparición.

Frecuencia: Es el número de veces que ha ocurrido el dolor de similares características.



Intensidad: Generalmente cuando es el primer dolor, suele ser intenso o fuerte, pero cuando se ha repetido varias veces en el tiempo, se puede cuantificar.

Irradiación: Es el trayecto que recorre el dolor desde su localización original hasta otro lugar.

Síntomas acompañantes: Como [náuseas](#), [vómitos](#), [diarrea](#), [fiebre](#), temblor.

Signos acompañantes: Sudoración, palidez, escalofríos, trastornos neurológicos, etc.

Factores agravantes: Son los factores que aumentan el dolor por ejemplo tras la ingesta, determinados movimientos y otros factores a los que atribuye el paciente.

Factores atenuantes: Son los factores que disminuyen el dolor, por ejemplo el descanso, posiciones corporales.

Medicamentos: Que [calman](#) o que provocan el dolor.



1.1.6.1 DOLOR CUTÁNEO

La piel contiene más terminaciones nerviosas que cualquier otro órgano del cuerpo, lo que permite localizar las lesiones con precisión. Las lesiones que afectan a las terminaciones nerviosas de la piel producen un dolor de tipo comezón, hormigueante, punzante o en forma de escozor.

Cuando se presentan alteraciones durante el proceso de reparación de los troncos nerviosos se produce un dolor quemante en el área de distribución del nervio. (11)

1.1.6.2 DOLOR SOMÁTICO PROFUNDO

El dolor producido por los procesos articulares agudos está bien localizado, siendo descrito como agudo opresivo, tirante y pulsante. En los procesos articulares crónicos se experimenta un dolor tipo sordo al que se superpone otro



de carácter punzante condicionado por los estímulos de la articulación.

La estimulación nociceptiva de una articulación, puede dar lugar a la contracción de los músculos que rodean la articulación, manifestándose como rigidez e hipersensibilidad, acompañada de hiperalgesia de la región cutánea.

El dolor de tipo óseo es descrito como un dolor profundo, que puede ser punzante cuando se acompaña de fenómenos inflamatorios.

Se ha demostrado que el periostio, los ligamentos y los tendones son los tejidos más sensibles, mientras que los vientres musculares son los más sensibles. (1)

1.1.6.3 DOLOR VISCERAL



En presencia de inflamación la pleura, el pericardio y el peritoneo dan lugar a un dolor importante que se describe como puñalada, lancinante u opresivo. (11)

A nivel intestinal se origina un dolor de tipo mordiente ante una perforación u otro de carácter intermitente conocido como cólico ante una distensión o una obstrucción. Los dolores de tipo cólico se presentan además en la vesícula biliar, conductos biliares y uréteres y dan lugar a la contracción de los músculos de la pared abdominal, conociéndose a este fenómeno como reflejo visceromotor.

En el caso de la vejiga urinaria, la obstrucción del flujo produce la dilatación de la misma con sensación de dolor opresivo. (11)(13)

1.1.6.4 DOLOR ISQUÉMICO



El dolor que se produce en el miocardio como consecuencia de la isquemia se describe como constrictivo u opresivo.

1.1.6.5 DOLOR ORIGINADO EN EL SISTEMA NERVIOSO

Las causas de este tipo de dolor pueden estar relacionadas con lesiones o enfermedad de los nervios periféricos, como compresión, irritación, o enfermedades infecciosas o metabólicas. En otras ocasiones pueden estar en relación con lesiones o enfermedades del sistema nerviosos central, ya sea a nivel de la médula o a nivel cerebral. (11)

1.1.7. MEDICIÓN DEL DOLOR



Los instrumentos para medir el dolor son subjetivos: los hay unidimensionales y multidimensionales.

1.1.7.1 ESCALAS UNIDIMENSIONALES

1.1.7.1.1 ESCALA NUMÉRICA

Valora el dolor mediante números que van de menor a mayor en relación con la intensidad del dolor. Las más empleadas van de 0 a 10, siendo 0 la ausencia de dolor y 10 el máximo dolor. (4)

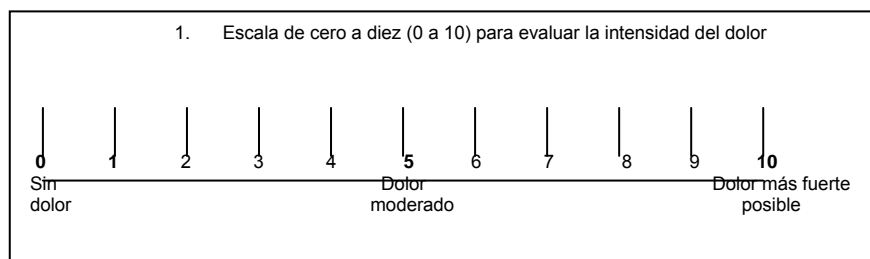


Tabla 1. Escala Numérica



Un valor inferior a 4 en la escala, corresponde a un dolor leve-moderado, por ejemplo el dolor de la cirugía de várices o de cataratas, el dolor de cabeza o de algunas heridas. Un valor de 4 a 6, indica un dolor moderado-grave, por ejemplo el dolor de cáncer de próstata o el dolor anginoso que está en el sitio 10 de la escala.

1.1.7.1.2 ESCALAS DESCRIPTIVAS SIMPLES O ESCALAS DE VALORACIÓN VERBAL

Mediante estas escalas el paciente expresa la intensidad de su dolor mediante un sistema convencional, unidimensional, donde se valora desde la ausencia del dolor hasta el dolor insoportable, usando las siguientes interpretaciones:

- Ningún dolor
- Dolor leve-ligero
- Dolor moderado



- Dolor severo-intenso
- Dolor insoportable (4)

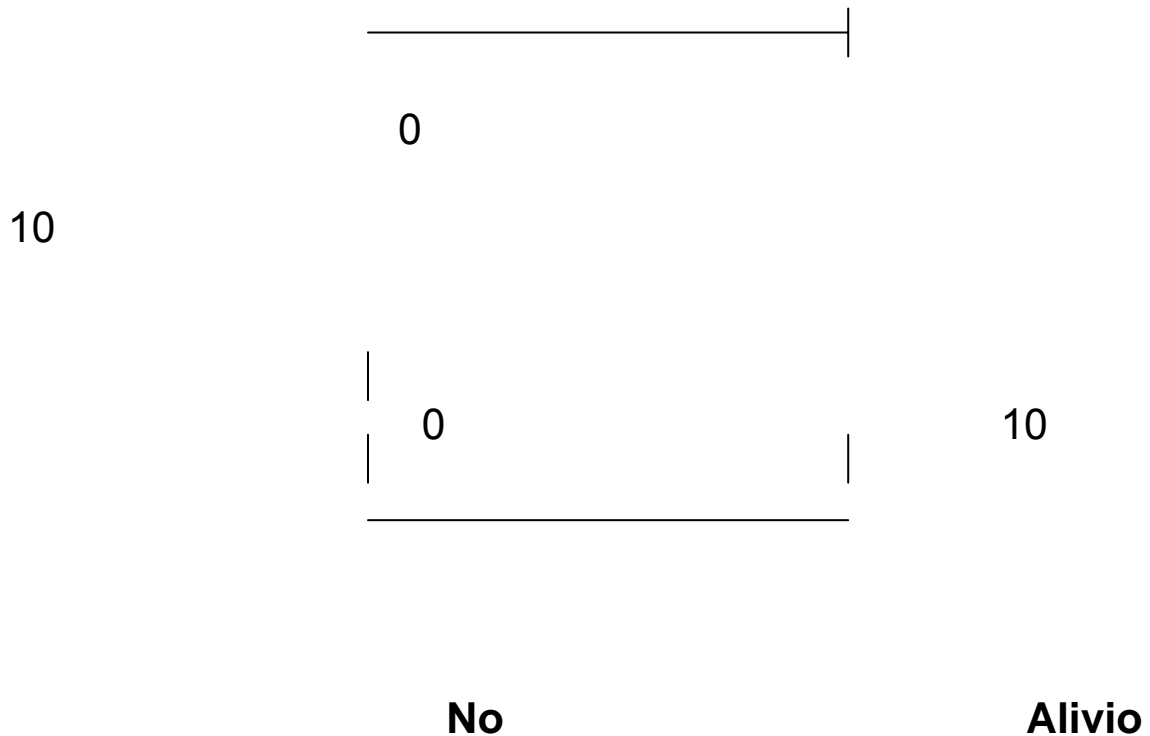
1.1.7.1.3 ESCALA ANÁLOGA VISUAL (EAV)

Este método no emplea números ni palabras descriptivas, es el método subjetivo más empleado por tener una mayor sensibilidad de medición. Necesita una mayor capacidad de comprensión y colaboración por parte del paciente.

Consiste en una línea de 10 cm de longitud, en los extremos se señala el nivel de dolor mínimo y máximo, el paciente debe marcar con una línea el lugar donde cree que corresponde la intensidad de su dolor. (4)

Tabla 2. Escala Visual

| | | |
|--|-----------------|------------------------------------|
| Escala análogo-visual. Línea de 10 cm de largo en la cual el paciente marca el punto que corresponde a la intensidad o alivio del dolor. | No Dolor | Máximo dolor imaginable |
|--|-----------------|------------------------------------|



Alivio completo

1.1.7.2 ESCALAS MULTIDIMENSIONALES

Este tipo de cuestionarios o escalas no sólo miden la intensidad del dolor, sino otros aspectos, tales como la incapacidad o la alteración de la afectividad, es decir, realizan una evaluación cualitativa de la experiencia dolorosa. (4)

1.1.7.2.1 CUESTIONARIO DE Mc GILL – MELZACK



Se le presenta al paciente una serie de palabras agrupadas, puede llegar a 20 grupos diferentes y un total de 78 posibles adjetivos, que describen las dos dimensiones que integran la experiencia dolorosa, la sensorial y la afectiva. (4)

1.1.7.2.2 TEST DE LATINEEN

Más limitado que el anterior, más fácil de comprender y más rápido de aplicar, tiene en cuenta la incapacidad que produce el dolor, la frecuencia, la cantidad de analgésicos que debe tomar y la distorsión que se produce en el sueño junto con la intensidad del propio dolor. (4)

1.1.7.2.3 CUESTIONARIO DE WISCONSIN (Wisconsin Brief Pain Questionnaire, BPI)

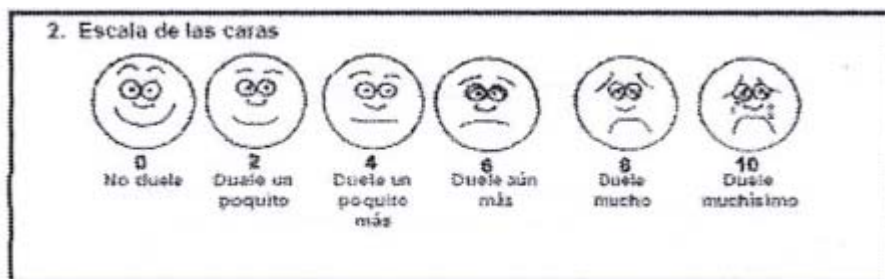
Se autoadministra, de fácil y breve funcionalidad, muy aplicable en ancianos. Mide los antecedentes del dolor, la



intensidad y las interferencias en el estado de ánimo y en la capacidad funcional.

Otra posible escala, es la escala de las caras, la cual en forma gráfica, didáctica y dinámica, representa las diferentes alternativas de una sensación dolorosa, desde el no duele o es tolerable hasta duele muchísimo. (4)

Tabla 3. Escala de caras



1.1.8 CÓMO SE DIGNOSTICA EL DOLOR

No hay manera de decir cuánto dolor tiene una persona, ninguna prueba puede medir la intensidad del



dolor, ningún dispositivo puede mostrar el dolor y ningún instrumento puede ubicar precisamente el dolor. A veces, la mejor ayuda para el diagnóstico, es la descripción del paciente del tipo, duración y ubicación del dolor.

Definir el dolor como constante o intermitente, quemante o persistente puede dar las mejores pistas para la causa del dolor. Estas descripciones son parte de los que se puede denominar Historia Clínica del Color, tomada por el médico durante el examen preliminar de un paciente con dolor.

1.1.9 PAPEL DE LA EDAD Y EL SEXO EN EL DOLOR

Muchos expertos están de acuerdo en que las mujeres se recuperan más rápidamente del dolor, buscan ayuda más rápidamente y tiene menos posibilidades de dejar que el dolor controle sus vidas (4).



La investigación en esta área ha dado resultados muy interesantes, por ejemplo, los animales macho de experimentación, inyectados con estrógeno, una hormona sexual femenina, parecen disminuir el umbral del dolor. Similarmente la presencia de testosterona, una hormona masculina, parece elevar la tolerancia para el dolor en los ratones hembra. Los ratones hembra privados de estrógeno durante los experimentos, reaccionan al estrés de manera similar a los machos. Por ello el estrógeno puede actuar como un tipo de interruptor para el dolor, encendiendo la habilidad de reconocerlo (4).

Los investigadores saben que las personas de ambos sexos tienen fuertes sistemas analgésicos naturales, pero estos sistemas funcionan diferente. Por ejemplo, una clase de analgésicos llamados opiáceos kappa, llamados así por uno de varios receptores opiáceos con los que se une, por



lo que los investigadores sugieren que los opiáceos kappa brindan mejor alivio del dolor en las mujeres. (4)

Aunque no se recetan ampliamente, los opiáceos kappa actualmente se usan para el alivio del dolor del parto y generalmente funcionan mejor en el dolor a corto plazo. Los investigadores no están seguros porque los opiáceos kappa funcionan mejor en las mujeres que en los hombres. ¿Es porque los estrógenos femeninos los hacen funcionar, o porque la testosterona masculina impide que funcionen? O hay otra explicación, como las diferencias entre hombres y mujeres en su percepción del dolor. La investigación continuada puede lograr un entendimiento mejor de cómo el dolor afecta a las mujeres en forma diferente que los hombres, permitiendo diseñar nuevos y mejores medicamentos para el dolor.

1.2 ANALGESIA



La palabra analgesia etimológicamente proviene del griego *a-carencia*: negación y *algos*: dolor.

Por lo que se la define como la falta o supresión de toda sensación dolorosa, sin pérdida de los restantes modos de la sensibilidad. Es decir una condición en la cual se perciben los estímulos nociceptivos pero no se interpretan como dolor, generalmente va acompañada de sedación sin pérdida de la conciencia. (1)(13)

1.2.1 TIPOS DE ANALGESIA

1.2.1.1 ANALGESIA SISTÉMICA

Para poder diagnosticar adecuadamente el dolor, primeramente es necesario diagnosticar la causa que lo produce, y además valorar el estado general del paciente, la presencia o no de enfermedades concomitantes o circunstancias que puedan influir en el mismo.



Tomando en cuenta estas condiciones, se puede elegir el fármaco más específico para cada paciente, y la vía de administración que produce el mayor efecto del analgésico y los menores efectos secundarios (13).

1.2.1.2 ANALGESIA LOCOREGIONAL

Se trata de aquel grupo de técnicas opuestas a las de la analgesia sistémica, puesto que afectarán solamente a aquel territorio concreto donde se precisa. Se trata de técnicas invasivas, ya que es indispensable depositar el analgésico en zonas cercanas a las estructuras nerviosas que transmiten el dolor, lo que implica uno u otro tipo de punción (13).

1.2.1.3 ANALGESIA PERIDURAL Y ESPINAL

Tanto la analgesia peridural como la espinal han llegado a ser una técnica de primera línea en el manejo del dolor postoperatorio y del dolor crónico de tipo oncológico.



La actividad analgésica se debe a la unión de la droga a receptores opioides ubicados en el asta posterior de la médula espinal.

Los analgésicos administrados por vía peridural pueden:

- Atravesar la duramadre y llegar al LCR y de allí a la médula
- Ser absorbidos por el plexo venoso peridural y alcanzar la circulación sistémica
- Ser absorbidos por el tejido adiposo peridural

La ventaja de la analgesia con opioides en relación al uso de anestésicos locales por estas vías, es la ausencia de compromiso simpático y de bloqueo motor lo que disminuye el peligro de hipotensión respiratoria. Las



desventajas son la retención urinaria y la depresión respiratoria (13).

1.2.1.4 ANALGESIA PREVENTIVA

La analgesia preventiva implica que el analgésico administrado previo al estímulo doloroso previene o reduce el dolor posterior. En estudios experimentales, se ha observado que el estímulo nocivo induce en forma aguda cambios en la función neuronal, tales como hiperexcitabilidad a nivel medular.

Estudios posteriores mostraron que el analgésico administrado previo al estímulo doloroso era más efectivo que la misma dosis administrada posteriormente (13).

1.2.2 ANALGÉSICOS

Un analgésico es cualquier procedimiento médico o paramédico que calma o elimina el dolor. Aunque se puede



usar el término para cualquier sustancia o mecanismo que reduzca el dolor, generalmente se refiere a un conjunto de fármacos, de familias químicas diferentes que calman o eliminan el dolor por diferentes mecanismos.

1.2.2.1 ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un grupo heterogéneo de fármacos, cuyo representante más conocido es la Aspirina. Actúan sobre todo inhibiendo a unas enzimas llamadas ciclooxigenasas, cruciales en la producción de prostaglandinas, sustancias mediadoras del dolor.

Además de propiedades analgésicas, los AINEs son antipiréticos, antiinflamatorios y algunos antiagregantes plaquetarios. Tienen el inconveniente de que no se puede



superar una dosis de tolerancia o techo terapéutico debido a los graves efectos adversos como es la hemorragia digestiva (10).

Existen un gran número de AINEs en el mercado que pertenecen a distintos grupos químicos y presentan diferente eficacia analgésica, como por ejemplo el **ibuprofeno**, el **diclofenaco**, el **ketoprofeno**, el **ácido acetil salicílico**, y el **meloxicam** que tiene mayor eficacia/seguridad con relación al **celecoxib** y **rofecoxib**.

1.2.2.2 OPIÁCEOS MENORES

Son un grupo de sustancias, la mayoría sintéticas como el **tramadol** que imitan con menor poder analgésico, la acción de los opioides. Los opiáceos menores más utilizados son la dihidrocodeína, el **tramadol** y la **buprenorfina**. (10)



1.2.2.3 OPIÁCEOS MAYORES

Son un grupo de fármacos, unos naturales (opiáceo) como la morfina y otros artificiales (opioide) como el fentanilo, que actúan sobre los receptores opioides u de las neuronas del sistema nervioso, imitando el poder analgésico de los opiáceos endógenos.

Son los fármacos analgésicos más potentes y eficaces disponibles, ya que carecen de “techo” analgésico, por lo que se puede aumentar la dosis según la presencia de dolor y tolerancia del paciente. Sin embargo, debido a que los receptores opioides se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, la sistémica de agonistas induce efectos adversos, como náuseas y vómitos, sedación, depresión respiratoria, prurito, entre otros. Los



opiáceos mayores más utilizados son la **morfina**, la **metadona** y el **fentanilo**. (10)

1.2.2.4 ANESTÉSICOS LOCALES

Estos fármacos impiden de forma reversible la transmisión de la conducción nerviosa (sensorial, motora y simpática). Se utilizan ampliamente en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio.

Pertenecen a este grupo de analgésicos la **lidocaína**, la **mepivacaína**, la **prilocaína**, la **bupivacaína** y la **ropivacaína**. (10)

1.2.3 ESCALERA ANALGÉSICA

Desde 1986, la Organización Mundial de la Salud propone el uso de este esquema terapéutico para aliviar el dolor relacionado con el cáncer.



El primer peldaño lo forman los analgésicos no narcóticos. Los opiáceos débiles representan la segunda línea y la “escalera” termina en la morfina y el resto de los opiáceos mayores (ANEXO 1). Si bien el esquema es válido en general, un buen número de clínicos tienden a pasar directamente del primer al tercer escalón o a sustituir el segundo por combinaciones de los dos primeros por ejemplo paracetamol y codeína o aspirina y codeína.

Los analgésicos adyuvantes y las medidas no farmacológicas desempeñan su papel en cualquier peldaño. (11)

1.3 KETOROLACO - AMPOLLAS



1.3.1 COMPOSICIÓN

Cada ampolla de ketorolaco de 60 mg/2 ml contiene:

- Ketorolaco trometamina 60,00 mg
- Excipientes c.s.p.

1.3.2 ACCIÓN TERAPEUTICA

El ketorolaco es un AINE con potente acción analgésica pero moderada acción antiinflamatoria.

El ketorolaco se usa como analgésico en casos de dolores agudos de intensidad moderada a severa. Su mejor efecto se ve en dolores nociceptivos y con un importante componente inflamatorio, como dolor post-operatorio, dolor por trauma o quemaduras, dolor incidental, agudizaciones de un dolor crónico. (14)

1.3.3 FARMACOCINÉTICA



Se absorbe rápida y completamente por el tracto digestivo. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas a los 30 a 50 minutos luego de su administración oral o intramuscular. Se liga casi totalmente a las proteínas (99%) y tiene una vida media de eliminación (vía renal y biliar) de cuatro a seis horas. (14)

1.3.4. POSOLOGÍA

El tiempo de tratamiento con ketorolaco no debe exceder los cinco días.

1.3.4.1. DOSIS ÚNICA

- Dosis intramuscular
 - Pacientes menores de 65 años: una dosis de 60 mg



- Pacientes mayores o de 65 años, insuficiencia renal o peso menor de 50 kg de peso: una dosis de 30 mg.
- Dosis intravenosa
 - Pacientes menores de 65 años: una dosis de 30 mg.
 - Pacientes mayores o de 65 años, insuficiencia renal o peso menor de 50 kg de peso: una dosis de 15 mg.

1.3.4.2. DOSIS MÚLTIPLE

- Dosis intramuscular o intravenosa
 - Pacientes menores de 65 años: la dosis recomendada es de 30 mg. intramuscular o intravenosa cada seis horas. No se debe exceder de una dosis de 120 mg. por día.



- Pacientes mayores o de 65 años, insuficiencia renal o peso menor de 50 kg de peso: se recomienda una dosis de 15 mg. intramuscular o intravenosa cada seis horas. No se debe exceder de una dosis de 60 mg por día. (14)

1.3.5 EFECTOS SECUNDARIOS

- Efectos locales: dolor en el sitio de la inyección.
- Efectos neurológicos: somnolencia, mareos, cefalea.
- Efectos gastrointestinales: dolor gastrointestinal, dispepsia.(14)

1.3.6 CONTRAINDICACIONES

El ketorolaco se contraindica:



- En pacientes con enfermedad ácido péptica, perforación gastrointestinal, insuficiencia renal, sangrado cerebro-vascular.
- Como profiláctico analgésico antes de cualquier cirugía y durante la cirugía cuando la hemostasis es crítica por incremento del riesgo de sangrado.
- En personas con hipersensibilidad al fármaco, a la aspirina u otros AINEs.
- Para administración intratecal o epidural por su contenido de alcohol.
- No se recomienda para uso prolongado en casos de dolor crónico ni para analgesia obstétrica y período de lactancia, ya que inhibe el sistema prostaglandínico. (14)

1.3.7 INTERACCIONES



Las concentraciones terapéuticas de digoxina, warfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, acetaminofén, fenitoína y tolbutamida no alteran la unión de proteínas del ketorolaco. El probenecid disminuye la eliminación de ketorolaco aumentando sus niveles plasmáticos.

En casos de dolores severos puede usarse concomitantemente con opioides, pero administrados por diferentes vías. (14)

1.4. TIPO (*Clinopodium nubigenum*)

Esta planta ha sido utilizada desde la antigüedad por la etnia Saraguro, debido a que presenta propiedades fármaco activas: analgésica, antinociceptiva, digestiva, antiespasmódica, antidisentérica, antivomitiva, antiinflamatoria,



expectorante, antioxidativa, antibacterial, fortificante y calmante.

Es muy utilizada en casos de reumas, hemorragias, cólicos, limpiados (antiséptica), dolor molar, úlceras bucales y de la garganta, siendo su uso etnomédico en dicha región especialmente para el tratamiento del dolor dentario.

1.4.1. CARACTERÍSTICAS

1.4.1.1. CLASIFICACIÓN CIENTÍFICA

Orden: Lamiales

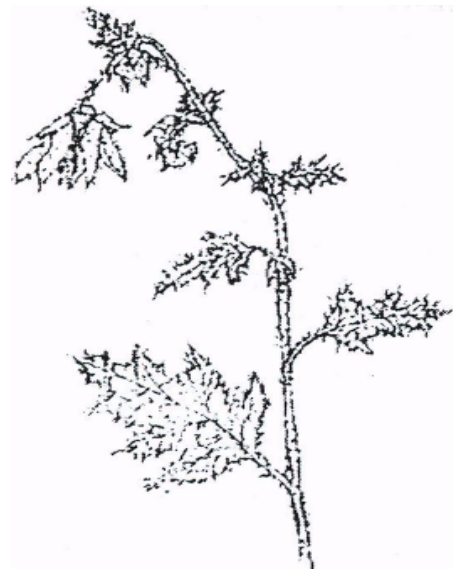
Familia: Lamiaceae

Género: *Clinopodium*

Especie: *nubigenum*

Nombre común: Tipo, Tipu,
Sunfo.

Nombre científico: *Clinopodium nubigenum*





Sinónimos: *Satureja nubigena*, *Micromeria nubigena*, *Thymus nubigenus*

Tomado de: TEODORO AGAPITOF, ISABEL SUNG,
“Fito-medicina”, Editorial Isabel, Tomo II, Lima-Perú.

1.4.1.2 DESCRIPCIÓN DE LA PLANTA

Hierba aromática de la familia Lamiaceae, delgada, perenne, procumbente, aromática, de hojas pequeñas opuestas, suborbiculares a anchamente ovadas, de forma característica, decusadas y tallos casi siempre de sección cuadrangular. Flores de color azul violeta.

Algunos le dan el nombre de sunfo; pero el nombre con que más se la conoce es el quichua “Tipu”. (6)

(ANEXO 2)

Forma: Arbustos rastreros, tendidos, que forman alfombras, son muy aromáticos, los tallos son de color café rojizo.



Hojas: Las hojas son opuestas, aovadas y miden hasta 0.4cm de largo, están amontonadas en los tallos y tienen pelos esparcidos.

Flores: Las flores son solitarias y se encuentran en las axilas de las hojas, son irregulares, tubulares de hasta 7mm de largo, de color lila muy claro con tintes oscuros.

Parte utilizada: Parte aérea

Altitud: 2200 m.s.m

1.4.2. PROPIEDADES

El Tipo posee algunos principios activos, que se encuentran en mayor proporción cuando se obtiene su aceite esencial.

Entre ellos podemos citar: borneol, acetato de borneol, ácido butírico, carvacrol, citroneol, p-cimeno, geraniol, limoneno, nerol, ácido valérico y acético.



Todos ellos presentan diversas propiedades por ejemplo el ácido butírico tiene una acción antiproliferativa, es decir, ayuda a evitar que se multipliquen las células, por lo que proporciona mayor protección frente al desarrollo del cáncer de intestino.

El geraniol ($C_{10}H_{18}O$), alcohol monoterpénico acíclico es uno de los principales responsables de su olor característico, por lo que se la utiliza como aromática.

Toda la planta en infusión, se utiliza para el mal de altura. Sus hojas en emplasto se utilizan para el dolor de cabeza. (5)

1.4.3 EXTENSIÓN Y DISTRIBUCIÓN

Especie propiamente Andina, pues habita en los pajonales de nuestras cordilleras o en las inmediaciones de las mismas. Crece en lugares húmedos debajo del césped.

(6)



Distribución: Ecuador, Colombia, Perú,
Venezuela.

CAPÍTULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS



2.1 MATERIALES

- Ratones Machos Swiss Albinos de 20 a 30 g.
- Cajas de cartón
- Jaulas de metal
- Abastecedores de agua
- Jeringuillas de insulina
- Balanza analítica METTLER PE 6
- Estufa MEMMERT
- Desecador
- Tamiz
- Percolador
- Bolas de cristal
- Algodón
- Papel periódico
- Papel filtro
- Espátulas
- Embudos



- Soporte para embudos
- Soporte de hierro
- Anillo de hierro
- Pinzas para tubos
- Tubos de ensayo
- Gradilla para tubos
- Lámpara de alcohol
- Varillas de vidrio
- Vasos de precipitación: 150, 250 y 600 ml
- Probeta de 100 ml
- Matraz de aforo de 100 ml
- Erlenmeyers: 100, 250 ml
- Pipetas serológicas: 1, 2, 5, y 10 ml
- Embudo de separación
- Frascos ámbar
- Foco de 60 W
- Baña María NEW LINE



- Cronómetro CASIO
- Cámara digital Sony
- Guantes
- Fundas

2.2 REACTIVOS

- Hojas secas de *Clinopodium nubigenum*
- Alcohol al 70%
- Agua destilada
- Ácido Clorhídrico concentrado
- Ácido Clorhídrico al 5%
- Ácido Clorhídrico al 1%
- Cloroformo
- Sulfato de Sodio anhidro
- Hidróxido de Amonio
- Solución semisaturada de Cloruro de Sodio
- Ninhidrina



- Cloruro Férrico al 1%
- Limaduras de Magnesio
- Anhídrido Acético
- Ácido Sulfúrico concentrado
- Hidróxido de Sodio al 5%
- Reactivo de Kedde
- Reactivo de Dragendorff
- Reactivo de Marmé
- Reactivo de Mayer
- Reactivo de Wagner
- Reactivo de Fehling
- Alcohol Amílico
- Tintura de Tipo al 10%
- Ácido Acético al 3%
- Suero Fisiológico
- Ketorolaco en ampollas de 60 mg/2ml, de Laboratorio

Genfar



Lote: 00600347

2.3 TÉCNICAS

2.3.1 ANÁLISIS FITOQUÍMICO

2.3.1.1 MARCHA FITOQUÍMICA

2.3.1.1.1 ESQUEMA DE ANÁLISIS FITOQUÍMICO (7)

(ANEXO 3)

2.3.1.1.2 ENSAYOS SOBRE LAS FRACCIONES A – E PARA IDENTIFICAR METABOLITOS PRESENTES EN LA DROGA

2.3.1.1.2.1 AMINOÁCIDOS - ENSAYO DE NINIIHIDRINA

Permite reconocer en los extractos vegetales y/o tintura la presencia de aminoácidos libres o de aminas en general.



Colocar una gota de solución en una tirilla de papel filtro. Secar. Añadir una gota de Reactivo de Ninhidrina. Calentar a 105°C. El desarrollo de coloraciones violeta, azul o rosada se considera prueba positiva.

Mezclar 1 ml del extracto más 1 ml de Reactivo de Ninhidrina. Calentar 10 min. en Baño María. Una coloración violeta, nos indica prueba positiva. (7)

2.3.1.1.2.2 COMPUESTOS FENÓLICOS – ENSAYO DEL CLORURO

FÉRRICO (FeCl₃)

Permite reconocer la presencia de compuestos fenólicos en un extracto vegetal. Tomar 1 ml de solución y añadir una gota de FeCl₃ al 1%. Mezclar. La aparición de coloraciones violetas, azules, verdes u oscuras se considera prueba positiva. (7)



2.3.1.1.2.3 TANINOS – ENSAYO DEL CLORURO FÉRRICO (FeCl₃)

Permite reconocer la presencia de taninos en un extracto vegetal. Tomar 1 ml de solución y añadir una gota de FeCl₃ al 1%. Mezclar. La aparición de coloraciones violetas, azules, verdes u oscuras se considera prueba positiva. (7)

2.3.1.1.2.4 FLAVONOIDES – ENSAYO DE SHINODA

Permite reconocer la presencia de flavonoides en un extracto vegetal y/o tintura. Tomar 1 ml de solución. Añadir algunas limaduras de Mg, sujetar el tubo con una pinza. Añadir cuidadosamente por la pared del tubo unas gotas de HCl concentrado. La aparición de coloraciones naranja o violeta, se considera prueba positiva. (7)



2.3.1.1.2.5 TRITERPENOIDES Y/O ESTEROIDES – ENSAYO DE LIEBERMANN - BURCHARD

Permite reconocer en un extracto la presencia de triterpenos y/o esteroides, por poseer ambos un núcleo de androstano, generalmente insaturado en el anillo β y en la posición 5-6.

Tomar 0.5 ml de solución clorofórmica anhidra. Añadir 0.5 ml de anhídrido acético. Añadir cuidadosamente por la pared del tubo una gota de ácido sulfúrico concentrado. Se considera positiva la prueba cuando aparecen coloraciones violeta, verde o azul. (7)

2.3.1.1.2.6 QUINONAS – ENSAYO DE BORNTRAGER



Permite reconocer en un extracto y/o tintura la presencia de quinonas.

Si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua a sequedad y el residuo redisolverlo en 1ml de cloroformo.

Se adiciona 1ml de NaOH o NH₄OH al 5% en agua. Se agita mezclando las dos fases y se deja en reposo hasta su posterior separación.

Si la fase alcalina (superior), se colorea de rosado o rojo, el ensayo se considera positivo. (7)

2.3.1.1.2.7 CARDIOTÓNICOS – ENSAYO DE KEDDE

Permite reconocer la presencia de glucósidos cardiotónicos. Tomar 1 ml de la fase orgánica y llevar a sequedad. Redisolver en 1 ml de alcohol. Añadir 0.5 ml del Reactivo de Kedde (recién preparado). Se considera



positiva la prueba si aparece una coloración púrpura o violácea. (7)

2.3.1.1.2.8 ALCALOIDES - ENSAYO DE DRAGENDORFF

Permite reconocer en un extracto y/o tintura la presencia de alcaloides. Si la alícuota del extracto y/o tintura está disuelta en un solvente orgánico, este debe evaporarse en un baño de agua y el residuo redisolverse en 1 ml de HCl al 1% en agua.

Si el extracto es acuoso, a la alícuota se le añade una gota HCl concentrado. Con la solución acuosa ácida se realiza el ensayo, añadiendo 3 gotas del Reactivo de Dragendorff. (7)



El resultado se expresa:

| |
|------------------------|
| Opalescencia: (+) |
| Turbidez definida (++) |
| Precitado : (+++) |

2.3.1.1.2.9 ALCALOIDES - ENSAYO DE MAYER

Proceder de la misma forma descrita anteriormente hasta obtener la solución acuosa ácida. Añadir una pizca de NaCl en polvo, agitar y filtrar. Añadir 2 o 3 gotas de la solución reactiva de Mayer, si se observa: (7)

| |
|-----------------------------|
| Opalescencia: (+) |
| Turbidez definitiva (++) |
| Precitado coposo: (+++) |



2.3.1.1.2.10 ALCALOIDES - ENSAYO DE WAGNER

Con la solución acuosa ácida se realiza el ensayo, añadiendo 3 gotas del Reactivo de Wagner, si se observa:

(7)

| |
|-----------------------------|
| Opalescencia: (+) |
| Turbidez definitiva (++) |
| Precitado: (+++) |

2.3.1.1.2.11 ALCALOIDES – ENSAYO DE MARMÉ

A la solución acuosa ácida, añadir 2 o 3 gotas de la solución reactiva de Marmé, si se observa: (7)

| |
|-----------------------------|
| Opalescencia: (+) |
| Turbidez definitiva (++) |
| Precitado coposo: |



(+++)

2.3.1.1.2.12 LEUCOANTOCIANINAS – ENSAYO DE ROSENHEIM

Permite reconocer en un extracto y/o tintura la presencia de leucoantocianinas.

Tomar 1 ml de solución acuosa, añadir 0.5 ml de HCl concentrado y mezclar. Calentar durante 10 minutos a 100° C y enfriar. Pasar a un tubo de ensayo. Añadir 0.4 ml de alcohol amílico y agitar. Dejar separar las fases. La prueba se considera positiva si aparece coloración en la fase amílica que vaya desde el carmesí oscuro al rosado débil.

(7)

2.3.1.2. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD (9)



Lo importante de este ensayo, radica en que la presencia de humedad da lugar al crecimiento microbiano y por lo tanto al deterioro e hidrólisis de los principios activos.

Procedimiento

Pesar 2g de muestra pulverizada en una cápsula de porcelana previamente tarada. Llevar a una estufa a temperatura de 105°C por 3 horas. Luego de ese tiempo, sacar de la estufa, enfriar la cápsula de porcelana en el desecador hasta temperatura ambiente y pesar, repitiendo el proceso, hasta obtener masa constante.

Cálculos

El contenido de humedad de la muestra de ensayo en % se calcula por la siguiente fórmula gravimétrica. (9)

$$H = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \times 100$$



m

En donde:

H: Humedad (%)

m2: masa de la cápsula con la muestra de
ensayo (g)

m1: masa de la cápsula con la muestra desecada
(g)

m: masa de la muestra de ensayo

100 = para porcentualizar.

2.3.1.3 OBTENCIÓN DE TINTURA DE TIPO (*Clinopodium nubigenum*) AL 10% POR PERCOLACIÓN

(ANEXO 10)

2.3.2 ANÁLISIS FARMACOLÓGICO



2.3.2.1 MÉTODOS DE INDUCCIÓN DEL DOLOR EXPERIMENTAL

Existen cinco parámetros para medir la respuesta dolorosa, que son de uso común para estudiar el dolor experimental.

- **Umbral doloroso:** Se refiere al punto donde el individuo percibe la estimulación como dolorosa. El dolor experimental es una medida mínima del dolor, es decir no es un índice para medir el dolor clínico.
- **Umbral discriminativo:** Es el intervalo de estímulos o la distancia entre dos puntos de estímulos que pueden ser discriminados.
- **Tolerancia:** Es el umbral más alto de dolor experimental y se refiere al punto en que el individuo



no está dispuesto a aceptar el estímulo nocivo durante más tiempo.

- **Escala de sensibilidad:** Es la diferencia aritmética entre tolerancia y umbral doloroso.
- **Petición de analgésicos:** Es el punto en el cual el sujeto desea tomar un analgésico no opiáceo.

Los estudios sobre modelos de dolor son necesarios para el mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos del dolor clínico.

2.3.2.1.1 MODELOS ANIMALES

Los modelos animales deben reproducir situaciones del dolor clínico con la finalidad de llegar a un mejor conocimiento de las mismas, y en definitiva, a mejores alternativas terapéuticas farmacológicas o quirúrgicas.

Para ello el modelo debe ser fácilmente reproducible y cuantificable, y además demostrará coherencia interna.



Los animales más usados para estas experiencias son los roedores. Ello se debe a su facilidad de manejo y cría, así como al hecho de que ocupan un lugar alto en la escala filogenética, están dotados de comportamientos complejos y presentan una gran capacidad de adaptación a situaciones nuevas. (ANEXO 11)

2.3.2.1.2 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA

La actividad analgésica de una sustancia se puede determinar mediante pruebas antinociceptivas que se basan en la aplicación de un estímulo doloroso (algésico) y la aparición de cambios típicos observables en la conducta del animal.

No se puede asegurar en estas pruebas que el animal tenga la sensación dolorosa de la misma manera que el ser humano.



La mayor parte de los métodos de estudio se fundamentan en la administración previa del problema, pasando a determinar la elevación del umbral de reacción al dolor que dicha muestra posiblemente provoque, al aplicar un estímulo nociceptivo de intensidad conocida y condiciones determinadas. Estos estímulos pueden ser de tipo mecánico, térmico, eléctrico o químico. (6)

2.3.2.2 TÉCNICAS PARA DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO

2.3.2.2.1. ANALGESIA QUÍMICA

2.3.2.2.1.1 TEST DEL ÁCIDO ACETICO

La técnica del ácido acético empleada fue propuesta por Koster R., Anderson M., De Beer E. J. (1959), cuyo fundamento consiste en la inducción de contorsiones abdominales en ratones agrupados en lotes de 10,



mediante la inyección de una solución de ácido acético al 3% (V/V) i.p. y su posterior valoración, con el fin de identificar analgesia visceral.

Materiales

- Ratones Swiss albinos (20 – 30 g), elegidos aleatoriamente y distribuidos en lotes de 10.
- Agente algésico: Solución al 3% de ácido acético.

Protocolo Experimental

Los extractos, la sustancia de referencia (patrón) y el vehículo (solución salina) se inyectan por vía intraperitoneal (i.p.) a cada lote, 30 minutos antes de la inyección i.p. de 0.025 ml de la solución acuosa de ácido acético al 3%.
(ANEXO 12)

El fármaco patrón es el Ketorolaco a una dosis de 60 mg/kg. Los extractos se ensayan a diferentes dosis: 50,



100, 200 mg/kg. El vehículo es en este caso la solución salina al 0.9%.

Inmediatamente después de la administración del agente algésico, cada animal se aísla en una caja individual para observar el número de retorcimientos y estiramientos que realiza el animal durante 20 minutos. (ANEXO 13 y 14)

Cálculos Estadísticos

Se obtiene la media aritmética para cada lote, con su correspondiente error y se determina el tanto por ciento de analgesia.

Para ello se calcula la diferencia entre el número de retorcimientos obtenido con el grupo que recibe solamente el ácido acético (valor 100) y el hallado para el grupo problema. (8)



2.3.2.2.2 ANALGESIA TÉRMICA

2.3.2.2.2.1. TEST DE LA INMERSIÓN DE LA COLA

El método descrito por Ben – Bassat et al. (1959), tiene como ventaja el hecho de que se puede utilizar el mismo animal para varias determinaciones, ya que el tiempo de latencia no se altera por la exposición repetida del estímulo. (8)

Materiales

- Ratones Swiss albinos
- Agente algésico: Baño de agua a 55° C

Protocolo Experimental

Los animales son colocados dentro de cajas individuales, por 30 minutos para su adaptación a ellas.

Los 2 a 2,5 cm de la porción mas baja de la cola deben ser marcados, para luego ser introducidos en un baño de agua a 55°C. Luego de unos pocos segundos el



animal reacciona recogiendo su cola. El tiempo de reacción es de 0.5 unidades de segundo, después de cada determinación, la cola debe ser secada cuidadosamente.

El tiempo de reacción es determinado antes y periódicamente después de cada administración subcutánea de la sustancia del test, es decir, a las 0.5, 1, 2, 4 y 6 horas. El tiempo de corte de la inmersión es de 15 segundos.

El tiempo de recogimiento de la cola de un animal sin tratar, varía entre 1 y 5.5 segundos. Un tiempo de recogimiento de más de 6 segundos, es considerado como una respuesta positiva. (ANEXO 15 y 16)

El fármaco patrón de referencia, ketorolaco, en dosis de 1mg/kg, el vehículo (solución salina) y la tintura al 10% de *Clinopodium nubigenum* en dosis de 50, 100 y 200 mg/kg se administran por vía subcutánea a cada lote de 10 ratones. (ANEXO 12)



2.3.2.2.2 TEST DEL FOCO CALIENTE

El método que se empleado es el descrito por D'Amour y Smith (8), cuyo fundamento consiste en exponer la porción más baja de la cola del ratón, a un foco calorífico de 60 W.

Materiales

- Ratones Swiss albinos (20 – 30 g), elegidos aleatoriamente y distribuidos en lotes de 10.
- Agente algésico: Foco calorífico de 60 W.

Protocolo Experimental

Los extractos, el fármaco de referencia y el vehículo se administran vía i.p. a cada lote. (ANEXO 12). A la media hora de la administración, se dirige un foco calorífico a la cola del ratón, observando el tiempo de resistencia al calor, considerando que éste ha terminado cuando el ratón se



inquieta y mueve la cola. (ANEXO 17 y 18). Se realiza al menos tres determinaciones consecutivas dentro de la zona situada entre los 2 y 3 cm de inserción de la cola, calculándose la media.

Los tiempos de medida son 30, 60 y 120 minutos posteriores a la administración del problema. Un grupo control recibe solamente el vehículo (solución salina). (8)

Cálculos Estadísticos

El cálculo del porcentaje de analgesia se realiza según la siguiente ecuación:

$$\%A = \frac{X_{\text{problema}} - X_{\text{control}}}{X_{\text{control}}} \times 100$$



Donde X_{problema} , es la media aritmética de los tiempos en segundos que resiste el grupo tratado y X_{control} la media aritmética de los segundos que resiste el grupo no tratado.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

3. 1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1.1 MARCHA FITOQUÍMICA

3.1.1.1 RESULTADOS OBTENIDOS EN LA MARCHA FITOQUÍMICA DE LAS HOJAS DE *Clinopodium nubigenum*



| FRACCIÓN A | |
|----------------------|-------------------------|
| Aminoácidos | Negativo |
| Flavonoides | Positivo ⁽¹⁾ |
| Leucoantocianinas | Positivo ⁽²⁾ |
| Compuestos fenólicos | Positivo |
| Taninos | Positivo ⁽³⁾ |

- (1) Isoflavonas
(2) Flavonas y Flavonoles
(3) Pirocatecólicos

Tabla 4. Resultados obtenidos de la Marcha Fitoquímica – Fracción A

| FRACCIÓN B | |
|-------------------------------|-------------------------|
| Triterpenoides y/o Esteroides | Positivo ⁽¹⁾ |
| Cardiotónicos | Negativo |
| Quinonas | Negativo |
| Flavonoides | Positivo |

- (1) Saponinas Esterioidales

Tabla 5. Resultados obtenidos de la Marcha Fitoquímica – Fracción C

| FRACCIÓN C | |
|---------------|----------|
| Cardiotónicos | Negativo |



| | |
|-------------------------------|----------|
| Triterpenoides y/o Esteroides | Negativo |
| Alcaloides | Negativo |

Tabla 6. Resultados obtenidos de la Marcha Fitoquímica – Fracción C

| FRACCIÓN D | |
|-------------------------------|----------|
| Fracción D1 | |
| Flavonoides | Positivo |
| Cardiotónicos | Negativo |
| Leucoantocianinas | Negativo |
| Fracción D2 | |
| Triterpenoides y/o Esteroides | Negativo |
| Fracción D3 | |
| Alcaloides | Negativo |

Tabla 7. Resultados obtenidos de la Marcha Fitoquímica – Fracción D

| FRACCIÓN E | |
|----------------------|----------|
| Flavonoides | Positivo |
| Leucoantocianinas | Positivo |
| Alcaloides | Negativo |
| Taninos | Positivo |
| Compuestos Fenólicos | Positivo |



Tabla 8. Resultados obtenidos de la Marcha Fitoquímica – Fracción E

De acuerdo con los resultados obtenidos en la marcha fitoquímica, se pudo determinar que el extracto contiene Flavonoides, Taninos, Leucoantocianinas, compuestos fenólicos y Triterpenoides y/o Esteroides, lo cual supone una actividad analgésica y antiinflamatoria, determinada posteriormente.

3.1.2. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD DE LAS HOJAS DE *Clinopodium nubigenum*

Datos

$m = 2$ g. (masa muestra)

$m_1 = 31.8429$ g. (cápsula + muestra desecada)

$m_2 = 32.0829$ g. (cápsula + muestra)

Cálculos



$$H = \frac{32.0829 \text{ g.} - 31.8429 \text{ g.}}{2 \text{ g.}} \times 100$$

$$H = 12\%$$

3.1.3 ANALGESIA QUÍMICA

3.1.3.1 TEST DEL ÁCIDO ACETICO



| TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO | | | |
|-------------------------------|-----------------------|--------------|---|
| NÚMERO DE RATÓN | PESO DEL RATÓN | DOSIS | No. CONTORSIONES DURANTE 20 MIN. |
| SOLUCIÓN SALINA | | | |
| 1 | 25g | 0,02 ml | 65 |
| 2 | 25g | 0,02 ml | 40 |
| 3 | 23g | 0,02 ml | 11 |
| 4 | 28g | 0,02 ml | 14 |
| 5 | 26g | 0,02 ml | 30 |
| 6 | 28g | 0,02 ml | 42 |
| 7 | 26g | 0,02 ml | 55 |
| 8 | 28g | 0,02 ml | 68 |
| 9 | 24g | 0,02 ml | 17 |
| 10 | 28g | 0,02 ml | 70 |
| KETOROLAC | | | |
| O | | | |
| 11 | 23g | 1mg/kg | 30 |
| 12 | 28g | 1mg/kg | 31 |
| 13 | 26g | 1mg/kg | 32 |
| 14 | 28g | 1mg/kg | 50 |
| 15 | 26g | 1mg/kg | 40 |
| 16 | 28g | 1mg/kg | 69 |
| 17 | 25g | 1mg/kg | 42 |
| 18 | 25g | 1mg/kg | 79 |
| 19 | 24g | 1mg/kg | 3 |
| 20 | 26g | 1mg/kg | 12 |
| TINTURA AL 10% | | | |
| 21 | 25g | 50mg/kg | 39 |
| 22 | 25g | 50mg/kg | 40 |
| 23 | 23g | 50mg/kg | 25 |
| 24 | 24g | 50mg/kg | 80 |



| | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------|---|
| 25 | 26g | 50mg/kg | 53 |
| 26 | 28g | 50mg/kg | 62 |
| 27 | 26g | 50mg/kg | 52 |
| 28 | 28g | 50mg/kg | 55 |
| 29 | 28g | 50mg/kg | 72 |
| 30 | 28g | 50mg/kg | 62 |
| TINTURA AL 10% | | | |
| 31 | 24g | 100mg/k g | 41 |
| 32 | 24g | 100mg/k g | 54 |
| 33 | 26g | 100mg/k g | 65 |
| 34 | 29g | 100mg/k g | 66 |
| 35 | 26g | 100mg/k g | 28 |
| 36 | 24g | 100mg/k g | 32 |
| 37 | 27g | 100mg/k g | 47 |
| 38 | 28g | 100mg/k g | 17 |
| 39 | 29g | 100mg/k g | 15 |
| 40 | 29g | 100mg/k g | 65 |
| TINTURA AL 10% | | | |
| NÚMERO DE RATÓN | PESO DEL RATÓN | DOSIS | No. CONTORSIONES DURANTE 20 MIN. |
| 41 | 28g | 200mg/k g | 29 |



| | | | |
|----|-----|--------------|----|
| 42 | 25g | 200mg/k g | 21 |
| 43 | 25g | 200mg/k g | 26 |
| 44 | 24g | 200mg/k g | 36 |
| 45 | 26g | 200mg/k g | 17 |
| 46 | 28g | 200mg/k g | 22 |
| 47 | 24g | 200mg/k g | 13 |
| 48 | 24g | 200mg/k g | 65 |
| 49 | 28g | 200mg/k g | 40 |
| 50 | 26g | 200mg/k g | 37 |

Tabla 9. Resultados obtenidos de la Analgesia Química – Test del Ácido Acético

El efecto que produce el ácido acético es la inducción de algesia visceral, que deberá ocurrir en aproximadamente 20 minutos, si la sustancia tiene un efecto analgésico (contrario al dolor), se evitará la



manifestación de contracciones y retorcimientos en el ratón. (ANEXO 13)

De acuerdo con los datos obtenidos en la Tabla 9, se pudo observar un comportamiento heterogéneo dentro de cada una de las dosis administradas y entre ellas (50, 100, 200mg/kg).

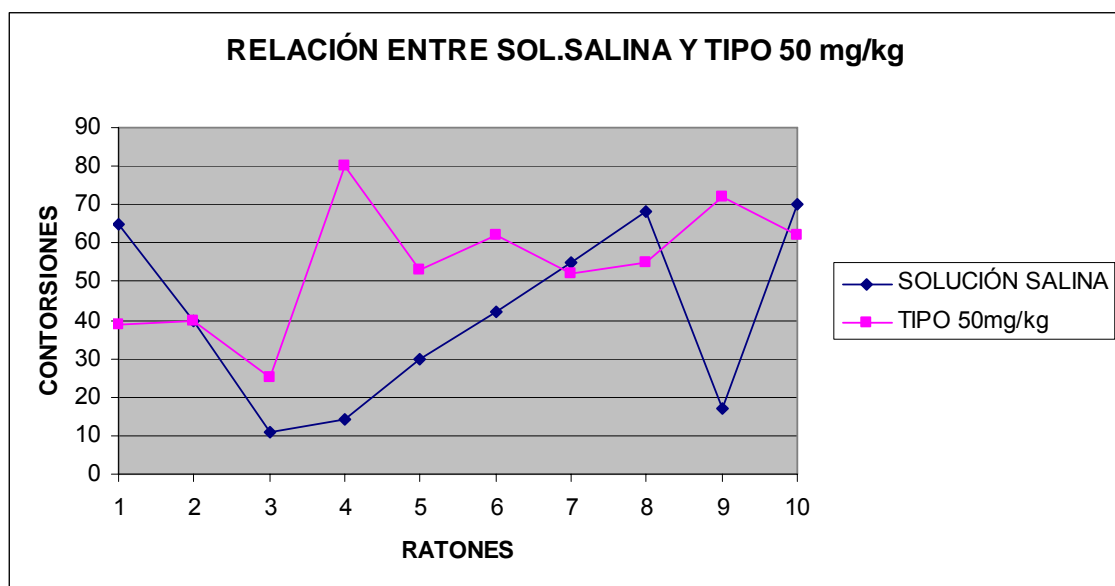


Gráfico 1. Test del Ácido Acético.



A la dosis de 50 mg/kg se observó un comportamiento muy similar al del blanco, lo cual indica que probablemente a esta dosis, la sustancia no tiene una actividad farmacológica analgésica, por tanto se puede concluir que ha esta dosis no hubo control de la algesia.

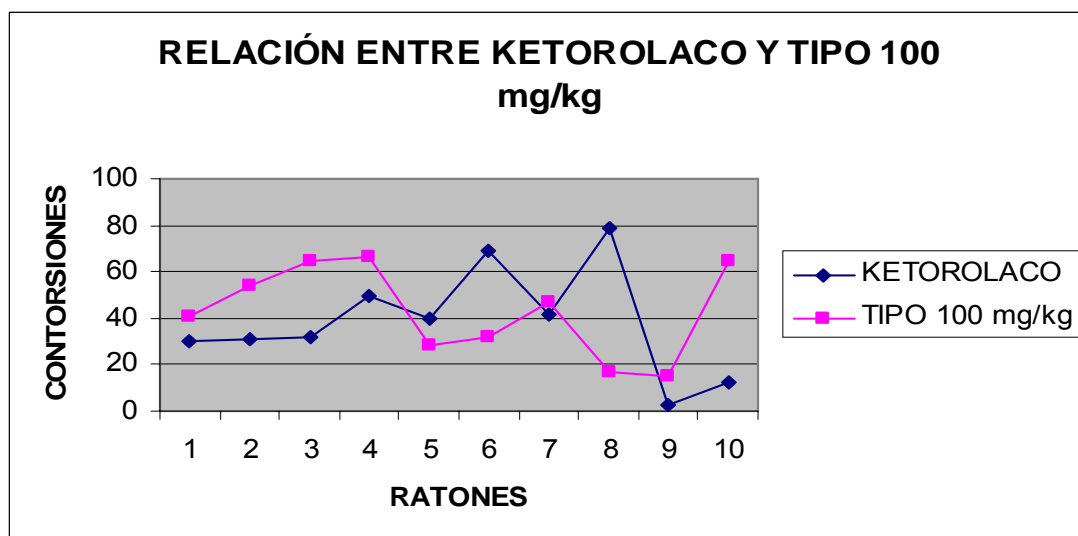


Gráfico 2. Test del Ácido Acético.

A la dosis de 100mg/kg se observó un comportamiento similar al patrón, presentándose valores que varían entre 28 – 47 retorcimientos en el 50% del lote



analizado, frente a la presencia de 30 – 50 retorcimientos en el 60% del lote estudiado con el patrón.

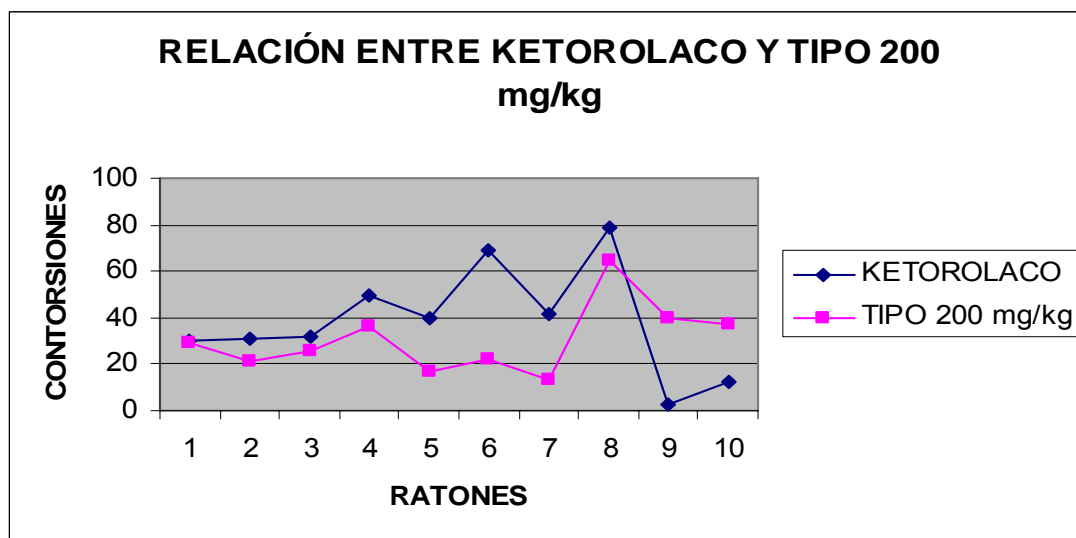


Gráfico 3. Test del Ácido Acético

Con la dosis de 200mg/kg se observó una manifestación de retorcimientos menor con relación al patrón, ya que los resultados varían entre 13 – 29 contorciones.

Al finalizar cada uno de los ensayos con *Clinopodium nubigenum*, se observó en los animales, un estado de



somnolencia, probablemente como una reacción adversa tras la administración del extracto, lo que pudiera hacernos presumir la presencia de un comportamiento opiáceo.

3.1.3.1.1 DETERMINACIÓN DEL % DE ANALGESIA

(8)

| % ANALGESIA | |
|----------------------|------------|
| KETOROLACO | 5,82 |
| TINTURA 50 mg/kg | - 31,06 |
| TINTURA 100 mg/kg | - 10,19 |
| TINTURA 200 mg/kg | 56.78 |

Tabla 10. Porcentaje de Analgesia
Test del Ácido Acético



De acuerdo a la tabla 10 se puede determinar que el porcentaje de eficiencia de la planta (Tipo) fue inferior al patrón (ketorolaco) a las dosis de 50 y 100 mg/kg. Mientras que a la mayor dosis (200 mg/kg) se pudo determinar que fue aproximadamente 10 veces mayor.



3.1.4. ANALGESIA TÉRMICA

3.1.4.1. TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA

| TEST DE LA INMERSIÓN DE LA COLA | | | | | | | |
|---------------------------------|----------------|-------|----------------------------------|------|------|------|------|
| NÚMERO DE RATÓN | PESO DEL RATÓN | DOSIS | TIEMPO DE RESISTENCIA (Segundos) | | | | |
| | | | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 |
| HORAS | | | | | | | |
| SOLUCIÓN SALINA | | | | | | | |
| 1 | 25g | 0.1ml | 1.59 | 2.04 | 2.12 | 1.8 | 0.80 |
| 2 | 28g | 0.1ml | 2.31 | 2.93 | 4 | 6. | 1.31 |
| 3 | 23g | 0.1ml | 2.24 | 3.86 | 3.62 | 2.68 | 2.26 |
| 4 | 28g | 0.1ml | 1.53 | 1.32 | 1.37 | 1.93 | 0.87 |
| 5 | 24g | 0.1ml | 4.17 | 4.09 | 2.81 | 5.39 | 2.51 |
| 6 | 24g | 0.1ml | 4.09 | 4.76 | 4.07 | 5.10 | 1.87 |
| 7 | 24g | 0.1ml | 3.58 | 5.65 | 4.17 | 3.12 | 2.06 |
| 8 | 24g | 0.1ml | 6.53 | 3.29 | 8.01 | 2.89 | 1.15 |
| 9 | 24g | 0.1ml | 3.93 | 7.28 | 3.93 | 3.40 | 1.58 |

"DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)"

| | | | | | | | |
|------------------------|-----|---------|------|------|------|------|------|
| 10 | 29g | 0.1ml | 5.10 | 2 | 3.18 | 2.93 | 1.61 |
| KETOROLACO | | | | | | | |
| 11 | 26g | 1mg/kg | 1.53 | 2.29 | 3.61 | 4 | 1.37 |
| 12 | 28g | 1mg/kg | 1.12 | 1.80 | 1.78 | 1.75 | 2.29 |
| 13 | 25g | 1mg/kg | 2.58 | 2.15 | 1.89 | 3.09 | 2.61 |
| 14 | 25g | 1mg/kg | 2.51 | 4.39 | 2.18 | 3.42 | 2.28 |
| 15 | 25g | 1mg/kg | 2.15 | 1.59 | 2.46 | 2.26 | 2.10 |
| 16 | 24g | 1mg/kg | 1.90 | 1.17 | 1.18 | 1.43 | 1.50 |
| 17 | 28g | 1mg/kg | 3.39 | 2.75 | 2.39 | 1.06 | 1.29 |
| 18 | 28g | 1mg/kg | 5.42 | 2.10 | 1.81 | 3.43 | 1.67 |
| 19 | 26g | 1mg/kg | 3.54 | 3.58 | 5.96 | 1.46 | 2.40 |
| 20 | 26g | 1mg/kg | 2.42 | 2.67 | 3.28 | 1.92 | 2.48 |
| TINTURAL AL 10% | | | | | | | |
| 21 | 24g | 50mg/kg | 5.23 | 6.07 | 5.36 | 6.70 | 7 |
| 22 | 24g | 50mg/kg | 2.68 | 3.24 | 2.62 | 2.10 | 2.09 |
| 23 | 28g | 50mg/kg | 2.50 | 3 | 5.20 | 2.48 | 2.43 |
| 24 | 29g | 50mg/kg | 3.24 | 2.64 | 2.50 | 2.40 | 1.89 |
| 25 | 26g | 50mg/kg | 7.46 | 5.58 | 7.81 | 7.14 | 6.80 |
| 26 | 27g | 50mg/kg | 4.95 | 3.90 | 3.92 | 4.81 | 4.04 |

"DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)"

| | | | | | | | |
|------------------------|-----------------|--------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| 27 | 28g | 50mg/kg | 4.90 | 4.09 | 4.29 | 5.41 | 3.89 |
| 28 | 28g | 50mg/kg | 8.10 | 6.39 | 4.96 | 4.53 | 3.06 |
| 29 | 29g | 50mg/kg | 4.50 | 4.56 | 3.84 | 4.48 | 2.15 |
| 30 | 26g | 50mg/kg | 4.51 | 3.15 | 2.75 | 3.20 | 3.42 |
| TINTURA AL 10% | | | | | | | |
| 31 | 25g | 100mg/kg | 2.80 | 4.37 | 3.92 | 3.10 | 4.09 |
| 32 | 28g | 100mg/kg | 4.01 | 4.56 | 4.48 | 6.37 | 4.61 |
| 33 | 25g | 100mg/kg | 3.29 | 3.75 | 3.21 | 3.72 | 2.14 |
| 34 | 26g | 100mg/kg | 3.10 | 5 | 4.18 | 3.93 | 1.86 |
| 35 | 26g | 100mg/kg | 2 | 3.12 | 1.96 | 3.42 | 1.86 |
| 36 | 26g | 100mg/kg | 3.60 | 3.42 | 3.42 | 2.73 | 0.89 |
| 37 | 28g | 100mg/kg | 3.87 | 4.42 | 4.95 | 6.93 | 1.92 |
| 38 | 25g | 100mg/kg | 2.76 | 3.67 | 1.78 | 1.68 | 1.53 |
| 39 | 28g | 100mg/kg | 2.43 | 2.51 | 2.46 | 2.37 | 1.73 |
| 40 | 24g | 100mg/kg | 1.95 | 2.23 | 2.65 | 3.40 | 2.81 |
| TINTURA AL 10% | | | | | | | |
| NÚMERO DE RATÓN | PESO DEL | DOSIS | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 |

**“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”**

| | RATÓN | | | | | | |
|----|--------------|----------|------|------|------|------|------|
| 41 | 24g | 200mg/kg | 2.45 | 3.96 | 5.8 | 4.46 | 5 |
| 42 | 24g | 200mg/kg | 4.76 | 1.23 | 5.09 | 4.67 | 8.42 |
| 43 | 28g | 200mg/kg | 2.90 | 1.36 | 2.89 | 3.29 | 4.73 |
| 44 | 24g | 200mg/kg | 5.98 | 4.24 | 2.46 | 1.06 | 2.76 |
| 45 | 24g | 200mg/kg | 4.84 | 4.36 | 5.92 | 3.96 | 3.04 |
| 46 | 31g | 200mg/kg | 4.23 | 3.78 | 4.89 | 3.50 | 5.09 |
| 47 | 25g | 200mg/kg | 1.43 | 1.68 | 2.17 | 1.56 | 1.89 |
| 48 | 24g | 200mg/kg | 9.23 | 2.95 | 3.54 | 3.90 | 5.14 |
| 49 | 28g | 200mg/kg | 2.40 | 1.65 | 2.50 | 1.87 | 1.75 |
| 50 | 29g | 200mg/kg | 5.65 | 4.46 | 4.48 | 2.67 | 2.50 |



Tabla 11. Resultados obtenidos de la Analgesia Térmica – Test de Inmersión de la cola

Mediante este ensayo se busca causar dolor en una de las partes más sensibles de los animales de experimentación (roedores), que es la cola, siendo la misma un referente de dolor tanto cutáneo como profundo. (ANEXO14)

De acuerdo con los datos obtenidos en la Tabla 10, se pudo observar un comportamiento heterogéneo entre las diferentes dosis administradas.

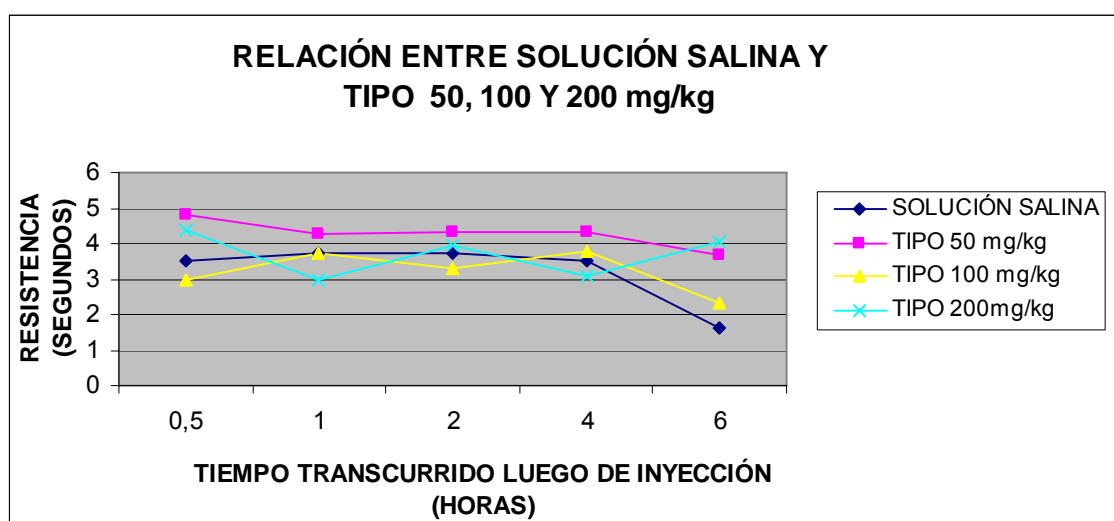


Gráfico 4. Test del Inmersión de la Cola.



Se puede observar que a la dosis de 50 mg/kg del extracto, hay un mayor tiempo de resistencia en el roedor, frente a la dosis de 100 y 200 mg/kg, las cuales presentan mucha variabilidad en la respuesta. Lo que nos puede orientar a pensar que el efecto analgésico del Tipo es mejor a la dosis de 50 mg/kg.

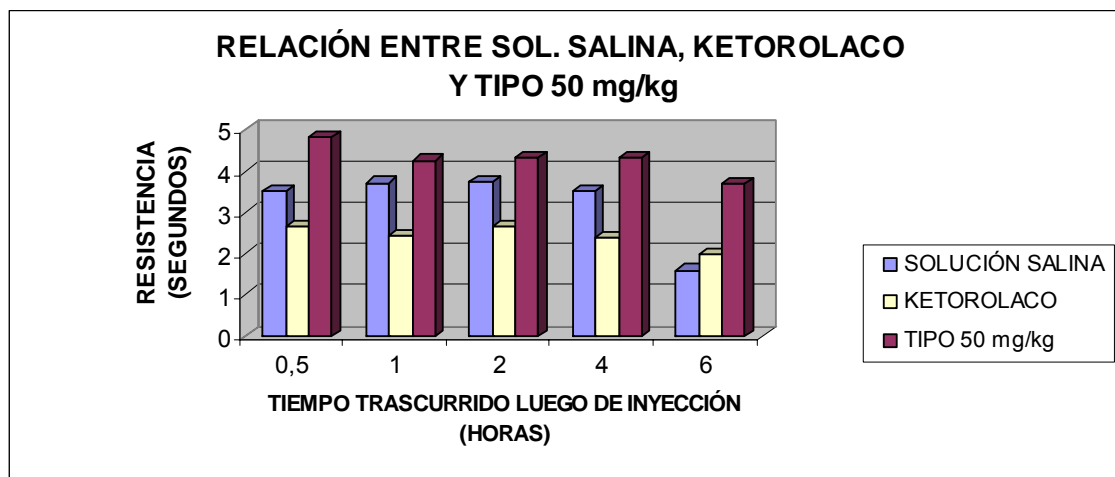


Gráfico 5. Test de la Inmersión de la Cola

Al comparar la dosis de 50 mg/kg del extracto frente al blanco (sol. Salina) y al patrón (Ketorolaco), se observa un mayor tiempo de resistencia al agente algésico por parte de



los roedores, en ambos casos, lo que probablemente indica un mejor efecto analgésico del Tipo, lo que sería debido a una sobresaturación de los espacios en los receptores.

Se observa que el efecto analgésico del extracto, es mayor a los 30 minutos luego de su administración, a la hora disminuye en una pequeña proporción, manteniéndose hasta la cuarta hora y disminuye en una proporción semejante a las 6 horas, probablemente porque comienza un proceso de metabolismo y aclaramiento de la droga.

3.1.4.2. TEST DEL FOCO CALORÍFICO



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE FILOSOFÍA, LETRAS Y CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”



“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

| TEST DEL FOCO CALORÍFICO | | | | | |
|---------------------------------|-----------------------|--------------|---|---------------|----------------|
| NÚMERO DE RATÓN | PESO DEL RATÓN | DOSIS | TIEMPO DE RESISTENCIA (SEGUNDOS) | | |
| SOLUCIÓN SALINA | | | 0.5 HORAS | 1 HORA | 2 HORAS |
| 1 | 25g | 0.1 ml | 8,1 | 5,81 | 5,65 |
| 2 | 26g | 0.1 ml | 12,63 | 9,81 | 7,06 |
| 3 | 25g | 0.1 ml | 6,38 | 6,8 | 5,76 |
| 4 | 26g | 0.1 ml | 8,59 | 8,46 | 6,57 |
| 5 | 28g | 0.1 ml | 7,63 | 8,05 | 6,02 |
| 6 | 28g | 0.1 ml | 5,29 | 6,2 | 4,89 |
| 7 | 26g | 0.1 ml | 7,1 | 7,46 | 4,76 |
| 8 | 24g | 0.1 ml | 6,63 | 7,02 | 5,2 |
| 9 | 25g | 0.1 ml | 6,45 | 7,13 | 6,02 |
| 10 | 28g | 0.1 ml | 6,08 | 6,21 | 5,4 |
| KETOROLACO | | | | | |
| 11 | 28g | 1 mg/kg | 7,19 | 8,72 | 6,96 |
| 12 | 28g | 1 | 11,43 | 9,07 | 6,34 |

AUTORAS: LIZA LITUMA ULLOA
VIVIANA MOLINA DÍAZ



“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

| | | | | | |
|-----------------------|-----|---------|-------|-------|-------|
| | | mg/kg | | | |
| 13 | 24g | 1 mg/kg | 8,21 | 6,42 | 7,57 |
| 14 | 24g | 1 mg/kg | 7,49 | 7,12 | 6,09 |
| 15 | 27g | 1 mg/kg | 8,44 | 5,31 | 6,26 |
| 16 | 29g | 1 mg/kg | 9,07 | 8,77 | 5,55 |
| 17 | 28g | 1 mg/kg | 12,12 | 5,16 | 3,94 |
| 18 | 26g | 1 mg/kg | 6,68 | 5,11 | 6,98 |
| 19 | 26g | 1 mg/kg | 13,95 | 3,66 | 4,29 |
| 20 | 29g | 1 mg/kg | 10,03 | 6,32 | 6,06 |
| TINTURA AL 10% | | | | | |
| 21 | 24g | 50 | 13,17 | 11,94 | 10,31 |

"DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)"

| | | | | | |
|-------------------|-----|-------------|-------|-------|-------|
| | | mg/kg | | | |
| 22 | 28g | 50 mg/kg | 7,56 | 4,5 | 5,56 |
| 23 | 29g | 50 mg/kg | 7,11 | 13,22 | 6,56 |
| 24 | 29g | 50 mg/kg | 9,01 | 7,24 | 6,11 |
| 25 | 28g | 50 mg/kg | 9,38 | 9,56 | 6,56 |
| 26 | 26g | 50 mg/kg | 11,11 | 4,76 | 6,86 |
| 27 | 26g | 50 mg/kg | 8,83 | 10,94 | 7,32 |
| 28 | 27g | 50 mg/kg | 11,65 | 12,4 | 8,27 |
| 29 | 28g | 50 mg/kg | 14,1 | 9,05 | 10,41 |
| 30 | 24g | 50 mg/kg | 11,05 | 7,95 | 7,55 |
| TINTURA AL | | | | | |

AUTORAS: LIZA LITUMA ULLOA
VIVIANA MOLINA DÍAZ



“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

| 10% | | | | | |
|------------|-----|--------------|-------|------|------|
| 31 | 28g | 100 mg/kg | 8,35 | 5,07 | 6,84 |
| 32 | 26g | 100 mg/kg | 11,17 | 7,98 | 5,99 |
| 33 | 28g | 100 mg/kg | 7,02 | 5,43 | 5 |
| 34 | 25g | 100 mg/kg | 7,63 | 5,83 | 4,34 |
| 35 | 25g | 100 mg/kg | 8,1 | 4,25 | 6,02 |
| 36 | 25g | 100 mg/kg | 7,98 | 4,36 | 6,34 |
| 37 | 26g | 100 mg/kg | 8,23 | 6,54 | 9,19 |
| 38 | 28g | 100 mg/kg | 7,6 | 4,51 | 5,6 |
| 39 | 24g | 100 mg/kg | 8,26 | 5,45 | 6,91 |
| 40 | 26g | 100 | 8,54 | 6,44 | 7,73 |



“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

| | | | | | |
|--|--|-------|--|--|--|
| | | mg/kg | | | |
|--|--|-------|--|--|--|

| TINTURA AL 10% | | | | | |
|-------------------------|-----------------------|--------------|------------------|---------------|----------------|
| NÚMERO DEL RATÓN | PESO DEL RATÓN | DOSIS | 0,5 HORAS | 1 HORA | 2 HORAS |
| 41 | 23g | 200 mg/kg | 9,54 | 6,05 | 7,62 |
| 42 | 24g | 200 mg/kg | 6,85 | 5,43 | 5,8 |
| 43 | 25g | 200 mg/kg | 8 | 6,15 | 9,12 |
| 44 | 28g | 200 mg/kg | 6,9 | 4,55 | 3,98 |
| 45 | 29g | 200 mg/kg | 6,97 | 4,94 | 5,84 |
| 46 | 24g | 200 mg/kg | 10,59 | 10,02 | 10 |



“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

| | | | | | |
|----|-----|-----------|------|------|------|
| 47 | 24g | 200 mg/kg | 4,5 | 6,55 | 6,94 |
| 48 | 24g | 200 mg/kg | 5,48 | 2,71 | 3,72 |
| 49 | 28g | 200 mg/kg | 7,16 | 5,71 | 4,07 |
| 50 | 24g | 200 mg/kg | 6,1 | 5,9 | 5,6 |



Tabla 12. Resultados obtenidos de la Analgesia Térmica – Test del Foco Calorífico.

Mediante este ensayo se busca causar dolor en la cola, una de las partes más sensibles de los roedores, la misma que constituye un referente de dolor superficial. (ANEXO15)

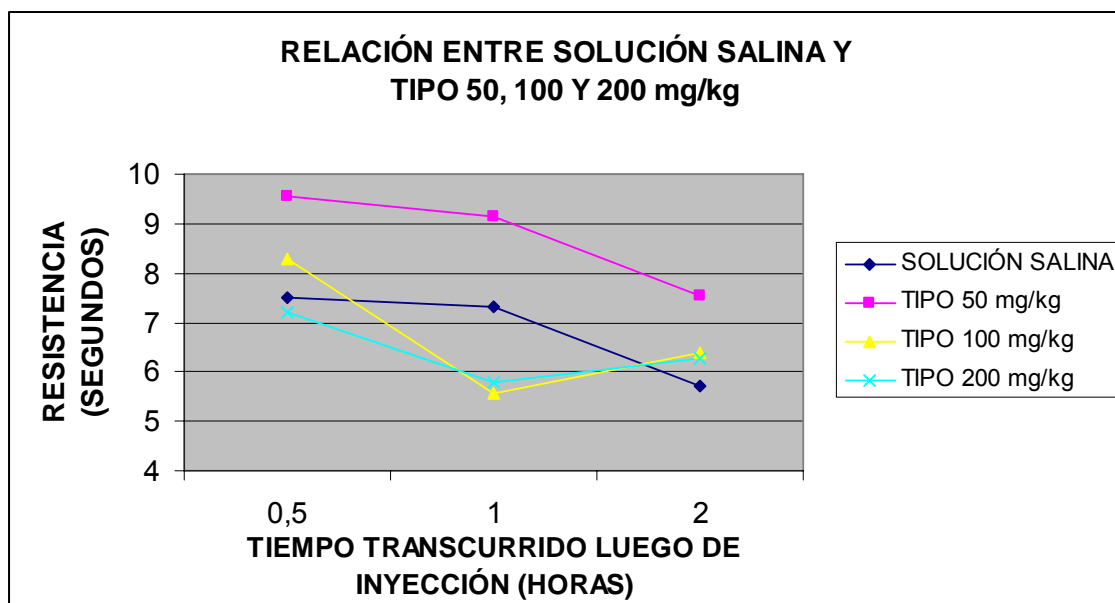


Gráfico 6. Test del Foco Calorífico

Con la dosis de 50 mg/kg de extracto, se observa un mayor tiempo de resistencia al agente algésico por parte de



los roedores, frente a las dosis de 100 y 200 mg/kg las mismas que a partir de la hora de administración, presentan un comportamiento similar entre ellas.

De igual manera, al comparar el extracto frente al blanco (solución salina), se puede observar que a la dosis de 50 mg/kg hay una mayor respuesta analgésica del animal.

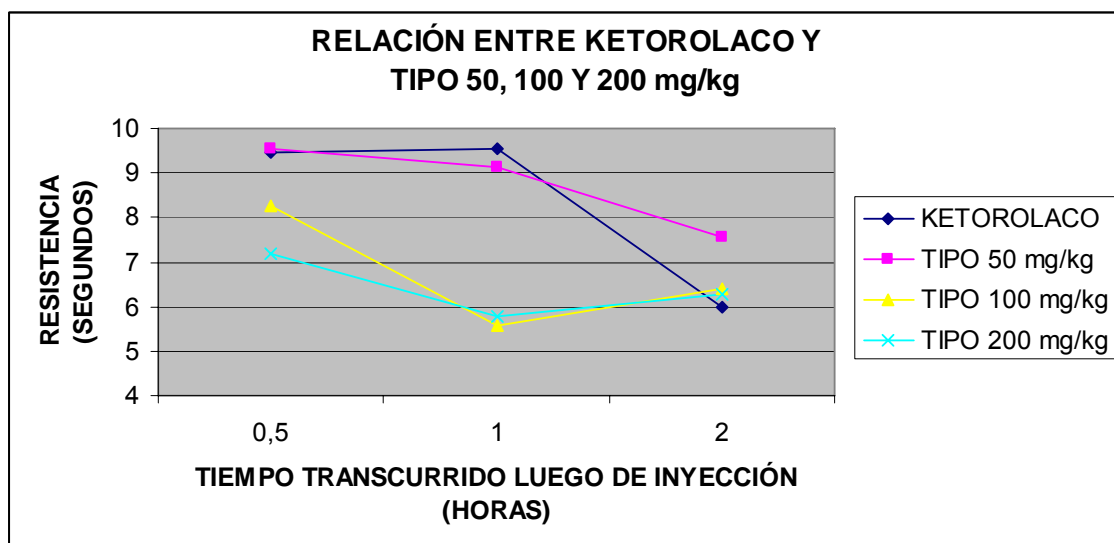


Gráfico 7. Test del Foco Calorífico

Al comparar el patrón (Ketorolaco) frente al extracto a una dosis de 50 mg/kg, se puede observar un



comportamiento similar desde la administración hasta la primera hora luego de la misma.

Luego de 2 horas de la administración, se observa que la actividad farmacológica del patrón (Ketorolaco) desciende notablemente.

3.1.4.2.1 DETERMINACIÓN DEL % DE ANALGESIA

(8)

| % ANALGESIA | |
|-------------------|-------|
| KETOROLACO | 21,93 |
| TINTURA 50 mg/kg | 27,88 |
| TINTURA 100 mg/kg | -1,32 |
| TINTURA 200 mg/kg | -6,09 |

Tabla 13. Porcentaje de Analgesia
Test del Foco Calorífico

De acuerdo con los resultados obtenidos en la tabla 13 se pudo determinar que el porcentaje de eficiencia de la planta (Tipo) a la dosis de 50 mg/kg es 1,27 veces mayor al



patrón (Ketorolaco). Mientras que a las dosis de 100 y 200 mg/kg, no existe efecto analgésico.

3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.2.1 TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO

| TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO | |
|-------------------------------|---------------------|
| MEDIAS ARITMÉTICAS | |
| TIEMPO: 20 MINUTOS | |
| SUSTANCIAS | CONTORSIONES |
| SOL. SALINA | 41,2 |
| KETOROLACO | 38,8 |
| TINTURA 50 mg/kg | 54 |
| TINTURA 100 mg/kg | 43 |
| TINTURA 200 mg/kg | 30,6 |

Tabla 14. Media Aritmética de los Resultados obtenidos del Test del Ácido Acético

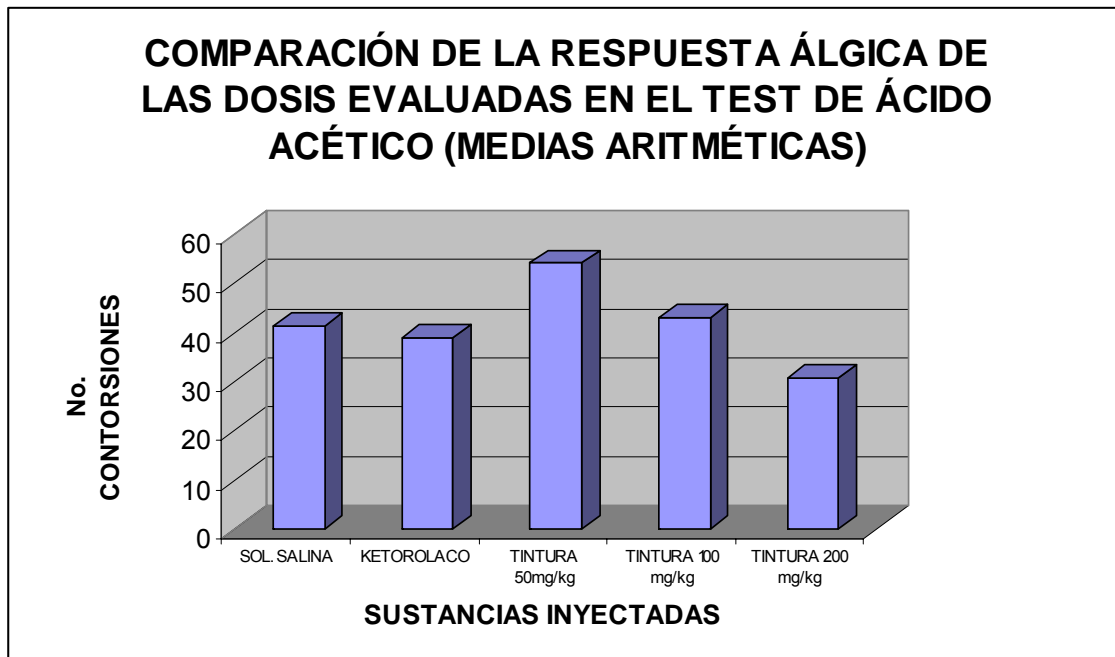


Gráfico 8. Comparación de la Respuesta Álgica de las Dosis Evaluadas en el Test del Ácido Acético

"DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)"

| TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|
| | Ketorolaco 1mg/kg | Tintura al 10% 50 mg/kg |
| Media | 54 | 38,8 |
| Varianza | 266,2222222 | 538,8444444 |
| Observaciones | 10 | 10 |
| Diferencia hipotética de las medias | 0 | |
| Grados de libertad | 16 | |
| Estadístico t | 1,69405562 | |
| P(T<=t) una cola | 0,054813987 | |
| Valor crítico de t (una cola) | 1,745883669 | |

Tabla 15. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test del Ácido Acético

Ho: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 50 mg/kg es menor al del
Ketorolaco 1mg/kg.

“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

Hi: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 50 mg/kg es similar o mayor al del Ketorolaco 1mg/kg.

Debido a que el Estadístico t es menor al Valor crítico de t, se acepta la Ho, por lo tanto no hay diferencias estadísticamente significativas.

| TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO | | |
|---|------------------------------|-------------------------------------|
| PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES | | |
| | Ketorolaco 1mg/kg | Tintura al 10% 100 mg/kg |
| Media | 43 | 38,8 |
| Varianza | 382,6666667 | 538,8444444 |
| Observaciones | 10 | 10 |



“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

| | | |
|-------------------------------------|-------------|--|
| Diferencia hipotética de las medias | 0 | |
| Grados de libertad | 17 | |
| Estadístico t | 0,4375211 | |
| P(T<=t) una cola | 0,333620583 | |
| Valor crítico de t (una cola) | 1,739606716 | |

Tabla 16. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test del Ácido Acético

Ho: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 100 mg/kg es menor al del Ketorolaco 1mg/kg.

Hi: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 100 mg/kg es similar o mayor al del Ketorolaco 1mg/kg.

**“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”**

Debido a que el Estadístico t es menor al Valor crítico de t, se acepta la H_0 , por lo tanto no hay diferencias estadísticamente significativas.

| TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO | | |
|---|------------------------------|-------------------------------------|
| PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES | | |
| | Ketorolaco 1mg/kg | Tintura al 10% 200 mg/kg |
| Media | 30,6 | 38,8 |
| Varianza | 225,1555556 | 538,8444444 |
| Observaciones | 10 | 10 |
| Diferencia hipotética de las medias | 0 | |
| Grados de libertad | 15 | |
| Estadístico t | - | |



“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

| | | |
|-------------------------------|-------------|--|
| | 0,938138962 | |
| P(T<=t) una cola | 0,18151711 | |
| Valor crítico de t (una cola) | 1,753050325 | |

Tabla 17. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test del Ácido Acético

Ho: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 200 mg/kg es menor al del Ketorolaco 1mg/kg.

Hi: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 200 mg/kg es similar o mayor al del Ketorolaco 1mg/kg.

Debido a que el Estadístico t es menor al Valor crítico de t, se acepta la Ho, por lo tanto no hay diferencias estadísticamente significativas.



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE FILOSOFÍA, LETRAS Y CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

AUTORAS: LIZA LITUMA ULLOA
VIVIANA MOLINA DÍAZ



3.2.2 TEST DE LA INMERSIÓN DE LA COLA

| TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA | | | | | |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|
| MEDIAS ARITMÉTICAS (SEGUNDOS) | | | | | |
| HORAS | 0,5 | 1 | 2 | 4 | 6 |
| SOL. SALINA | 3,51 | 3,72 | 3,73 | 3,52 | 1,6 |
| KETOROLACO | 2,66 | 2,45 | 2,65 | 2,38 | 2 |
| TINTURA 50mg/kg | 4,81 | 4,26 | 4,33 | 4,33 | 3,68 |
| TINTURA 100 mg/kg | 2,98 | 3,71 | 3,3 | 3,77 | 2,34 |
| TINTURA 200 mg/kg | 4,39 | 2,97 | 3,95 | 3,09 | 4,03 |

Tabla 18. Medias Aritméticas de los Resultados Obtenidos en el Test de Inmersión de la Cola

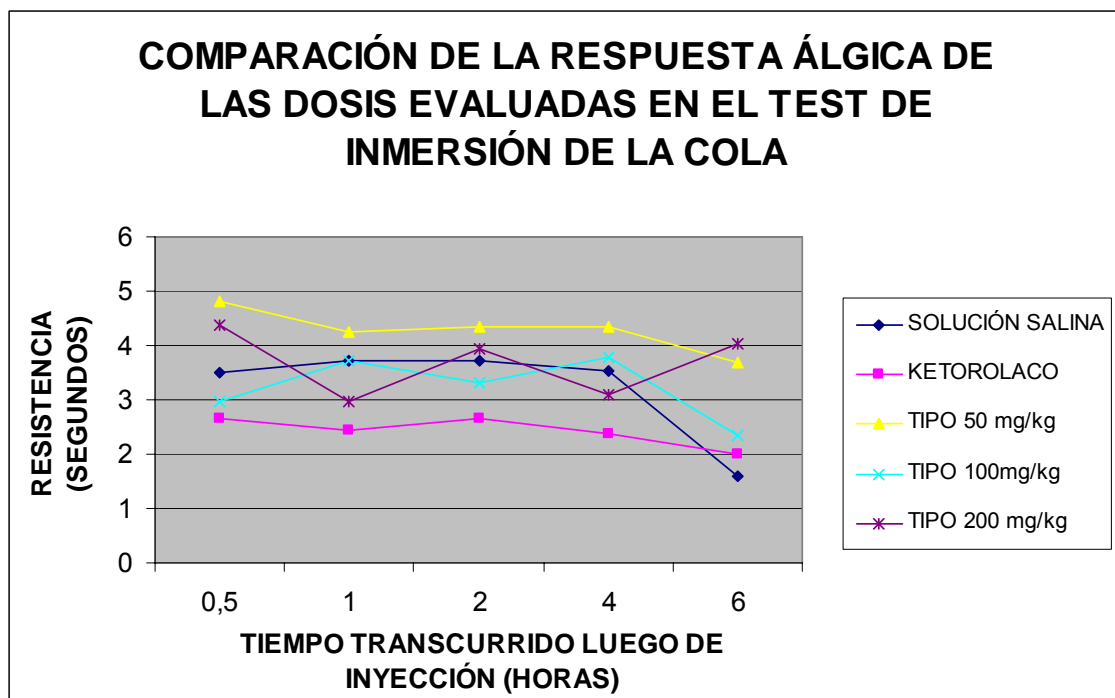




Gráfico 9. Comparación de la Respuesta Álgica de las Dosis Evaluadas en el Test de Inmersión de la Cola

| TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA | | |
|---|------------------------------|------------------------------------|
| PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES | | |
| | Ketorolaco 1mg/kg | Tintura al 10% 50 mg/kg |
| Media | 4,282 | 2,428 |
| Varianza | 0,16157 | 0,07227 |
| Observaciones | 5 | 5 |
| Diferencia hipotética de las medias | 0 | |
| Grados de libertad | 7 | |
| Estadístico t | 8,57304949 | |
| P(T<=t) una cola | 2,92256E-05 | |
| Valor crítico de t (una cola) | 1,894578604 | |

Tabla 19. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
 Test de Inmersión de la Cola

Ho: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 50 mg/kg es similar al del Ketorolaco 1mg/kg.



Hi: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 50 mg/kg es mayor al del Ketorolaco 1mg/kg.

Debido a que el Estadístico t es mayor al Valor crítico de t, se acepta la Hi, por lo tanto hay diferencias estadísticamente significativas.

| TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA | | |
|---|------------------------------|-------------------------------------|
| PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES | | |
| | Ketorolaco 1mg/kg | Tintura al 10% 100 mg/kg |
| Media | 3,22 | 2,428 |
| Varianza | 0,34525 | 0,07227 |



| | | |
|-------------------------------------|-------------|---|
| Observaciones | 5 | 5 |
| Diferencia hipotética de las medias | 0 | |
| Grados de libertad | 6 | |
| Estadístico t | 2,740763373 | |
| P(T<=t) una cola | 0,016850793 | |
| Valor crítico de t (una cola) | 1,943180274 | |

Tabla 20. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test de Inmersión de la Cola

Ho: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 100 mg/kg es similar al del Ketorolaco 1mg/kg.

Hi: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 100 mg/kg es mayor al del Ketorolaco 1mg/kg.

Debido a que el Estadístico t es mayor al Valor crítico de t, se acepta la Hi, por lo tanto hay diferencias estadísticamente significativas.



| TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA | | |
|--|----------------------|-----------------------------|
| PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES | | |
| | Ketorolaco 1mg/kg | Tintura al 10% 200 mg/kg |
| Media | 3,686 | 2,428 |
| Varianza | 0,38788 | 0,07227 |
| Observaciones | 5 | 5 |
| Diferencia hipotética de las medias | 0 | |
| Grados de libertad | 5 | |
| Estadístico t | 4,14682712 | |
| P(T<=t) una cola | 0,004468781 | |
| Valor crítico de t (una cola) | 2,015048372 | |

Tabla 21. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test de Inmersión de la Cola

Ho: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 200 mg/kg es similar al del Ketorolaco 1mg/kg.

Hi: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 200 mg/kg es mayor al del Ketorolaco 1mg/kg.



Debido a que el Estadístico t es mayor al Valor crítico de t , se acepta la H_1 , por lo tanto hay diferencias estadísticamente significativas.



3.2.3 TEST DEL FOCO CALORÍFICO

| TEST DEL FOCO CALORÍFICO | | | |
|---------------------------------|------------|----------|----------|
| MEDIAS ARITMÉTICAS | | | |
| (SEGUNDOS) | | | |
| HORAS | 0,5 | 1 | 2 |
| SOL. SALINA | 7,49 | 7,3 | 5,73 |
| KETOROLACO | 9,46 | 9,56 | 6 |
| TINTURA 50 mg/kg | 9,54 | 9,15 | 7,55 |
| TINTURA 100 mg/kg | 8,28 | 5,58 | 6,39 |
| TINTURA 200 mg/kg | 7,2 | 5,8 | 6,27 |

Tabla 22. Medias Aritméticas de los Resultados Obtenidos en el Test del Foco Calorífico

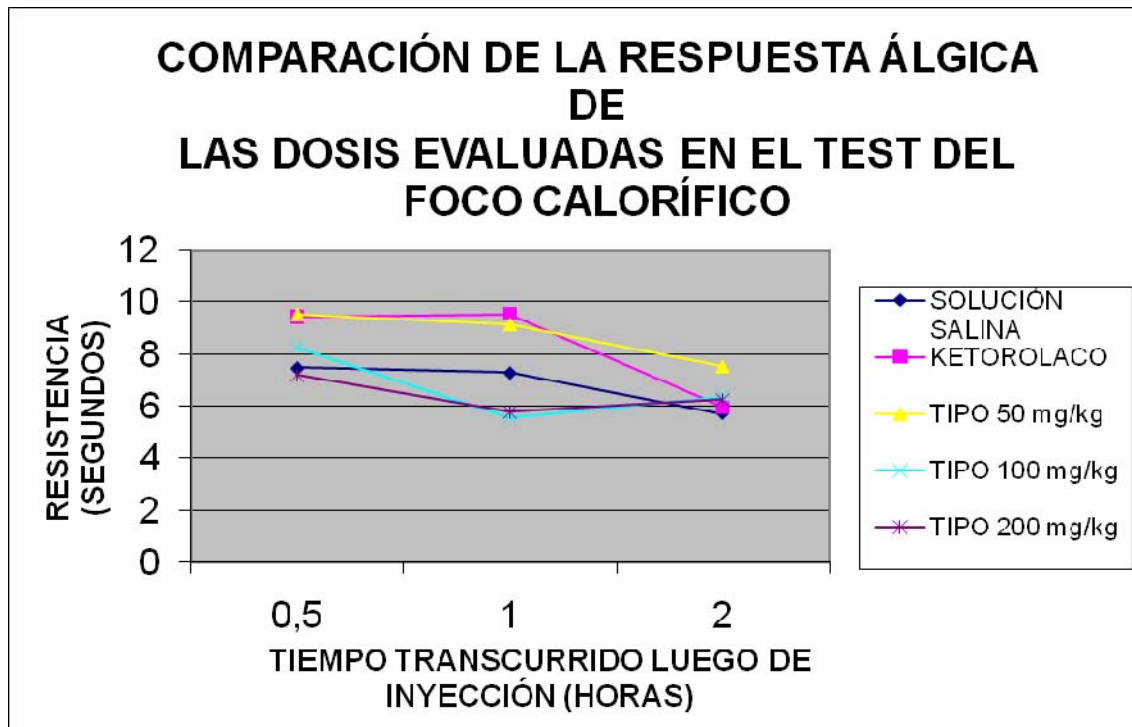


Gráfico 10. Comparación de la Respuesta Álgica de las Dosis Evaluadas En el test del Foco Calorífico



| TEST DEL FOCO CALORÍFICO | | |
|--|----------------------|----------------------------|
| PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES | | |
| | Ketorolaco 1mg/kg | Tintura al 10% 50 mg/kg |
| Media | 8,34 | 8,746666667 |
| Varianza | 4,1092 | 1,112033333 |
| Observaciones | 3 | 3 |
| Diferencia hipotética de las medias | 0 | |
| Grados de libertad | 3 | |
| | - | |
| Estadístico t | 0,308256791 | |
| P(T<=t) una cola | 0,389025672 | |
| Valor crítico de t (una cola) | 2,353363435 | |

Tabla 23. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test del Foco Calorífico

Ho: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 50 mg/kg es similar al del Ketorolaco 1mg/kg.

Hi: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 50 mg/kg es mayor al del Ketorolaco 1mg/kg.



Debido a que el Estadístico t es menor al Valor crítico de t, se acepta la H_0 , por lo tanto no hay diferencias estadísticamente significativas.

| TEST DEL FOCO CALORÍFICO | | |
|---|------------------------------|-------------------------------------|
| PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES | | |
| | Ketorolaco 1mg/kg | Tintura al 10% 100 mg/kg |
| Media | 8,34 | 6,75 |
| Varianza | 4,1092 | 1,9197 |
| Observaciones | 3 | 3 |
| Diferencia hipotética de las medias | 0 | |
| Grados de libertad | 4 | |
| Estadístico t | 1,121601836 | |
| P(T<=t) una cola | 0,162405468 | |
| Valor crítico de t (una cola) | 2,131846782 | |

Tabla 24. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test del Foco Calorífico



Ho: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 100 mg/kg es similar al del Ketorolaco 1mg/kg.

Hi: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 100 mg/kg es mayor al del Ketorolaco 1mg/kg.

Debido a que el Estadístico t es menor al Valor crítico de t , se acepta la H_0 , por lo tanto no hay diferencias estadísticamente significativas.



| TEST DEL FOCO CALORÍFICO | | |
|--|----------------------|-----------------------------|
| PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES | | |
| | Ketorolaco 1mg/kg | Tintura al 10% 200 mg/kg |
| Media | 8,34 | 6,423333333 |
| Varianza | 4,1092 | 0,507633333 |
| Observaciones | 3 | 3 |
| Diferencia hipotética de las medias | 0 | |
| Grados de libertad | 2 | |
| Estadístico t | 1,545023605 | |
| P(T<=t) una cola | 0,131178306 | |
| Valor crítico de t (una cola) | 2,91998558 | |

Tabla 25. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test del Foco Calorífico

Ho: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 200 mg/kg es similar al del Ketorolaco 1mg/kg.

Hi: El efecto analgésico de *Clinopodium nubigenum* 200 mg/kg es mayor al del Ketorolaco 1mg/kg.



Debido a que el Estadístico t es menor al Valor crítico de t , se acepta la H_0 , por lo tanto no hay diferencias estadísticamente significativas.



CAPÍTULO 4

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 CONCLUSIONES

1. De la marcha fitoquímica realizada sobre el extracto de *Clinopodium nubigenum*, se pudo determinar la presencia de diferentes metabolitos como: Flavonoides, Taninos, Leucoantocianinas, Compuestos fenólicos y Triterpenoides y/o Esteroides, lo cual explica su actividad analgésica y antiinflamatoria.
2. Mediante la determinación del efecto analgésico por el Test del Ácido acético, se llegó a determinar que a la dosis de 50 mg/kg de extracto de *Clinopodium nubigenum*, no existe actividad analgésica, a la dosis de 100 mg/kg es similar a la del patrón Ketorolaco y a



la dosis de 200 mg/kg el efecto analgésico es aproximadamente 10 veces mayor al Ketorolaco, tras un análisis cualitativo.

3. Mediante el análisis estadístico del Test del Ácido acético, se determinó que ninguna de las dosis del extracto de *Clinopodium nubigenum* presentan un efecto analgésico mayor al del Ketorolaco.
4. Con la Prueba de la algesia térmica, inducida por inmersión de la cola, se determinó que a la dosis de 50 mg/kg del extracto, hay un mayor efecto analgésico, frente a la dosis de 100 y 200 mg/kg.
5. Estadísticamente se determinó que todas las dosis del extracto de *Clinopodium nubigenum*, presentan mayor efecto analgésico que el patrón (Ketorolaco).
6. De acuerdo con lo analizado en el Test del Foco Calorífico, a la dosis de 50 mg/kg del extracto de *Clinopodium nubigenum*, el efecto analgésico es



similar al del Ketorolaco. Mientras que las dosis de 100 y 200 mg/kg presentan menor actividad analgésica que la dosis de 50 mg/kg y que el Ketorolaco.



4.2 RECOMENDACIONES

1. Que se realicen pruebas de toxicidad y se determine el índice terapéutico.
2. Que se determine fraccionadamente los efectos farmacológicos producidos por los diferentes metabolitos.
3. Que se realice un estudio más amplio para la determinación de la actividad opiácea, ya que el extracto presentó como reacción adversa somnolencia.



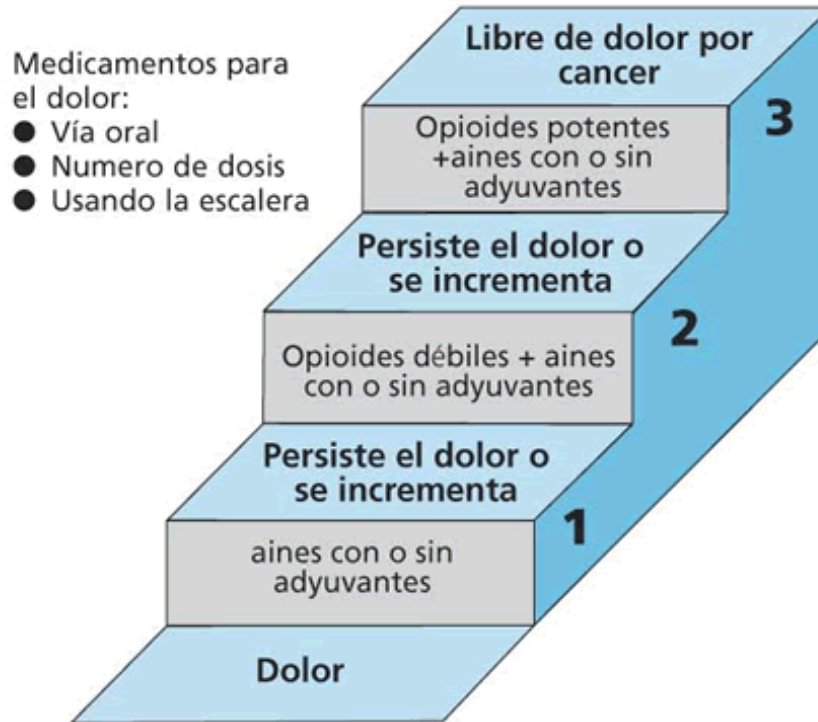
4. Que se realice además un estudio para determinar la actividad antiinflamatoria, debido a que contiene metabolitos responsables de dicha actividad.

ANEXO 1

ESCALERA ANALGÉSICA



Grafico 1: OMS Escalera Analgésica



Fuente: www.who.int/cancer/palliative/painladder/en

ANEXO 2

“TIPO” (*Clinopodium nubigenum*)

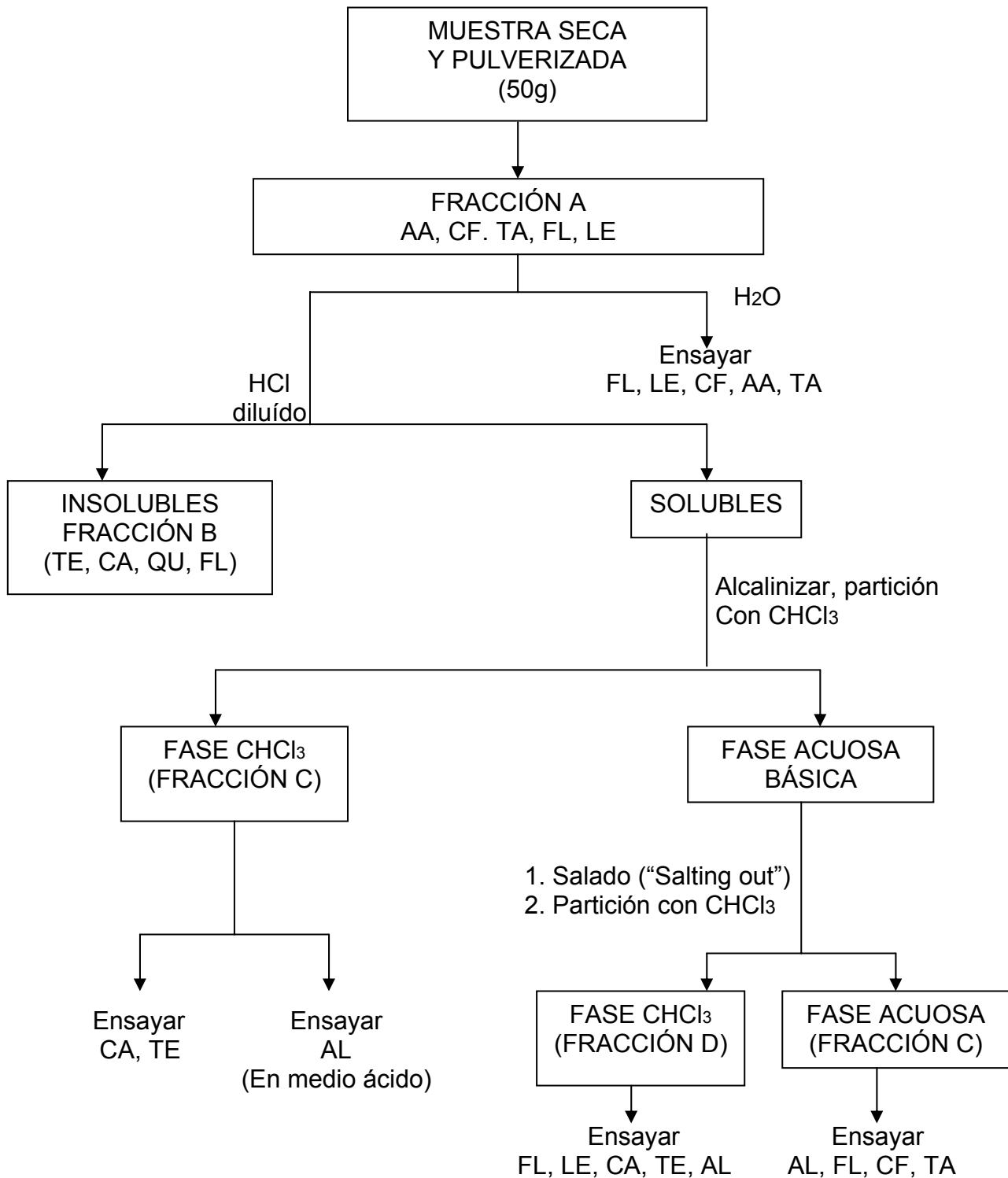


Tomado de: CARMEN ULLOA, SAMARA ÁLVAREZ MOLINA, PETER M. JORGENSEN Y DANILO MINGA, “CIEN Plantas Silvestres del Páramo”, Parque Nacional Cajas, 1º Edición, Mayo 2004. Cuenca-Ecuador. Pág. 70

ANEXO 3



ESQUEMA DE ANÁLISIS FITOQUÍMICO





ANEXO 4

ABREVIATURAS DE LA MARCHA FITOQUÍMICA

AA = AMINOÁCIDOS
CF = COMPUESTOS
FENÓLICOS
TA = TANINOS
FL = FLAVONOIDES
TE = TRITERPENOIDES Y/O
ESTEROIDES
QU = QUINONAS
CA = CARDIOTÓNICOS
AL = ALCALOIDES
LE = LEUCOANTOCIANINAS

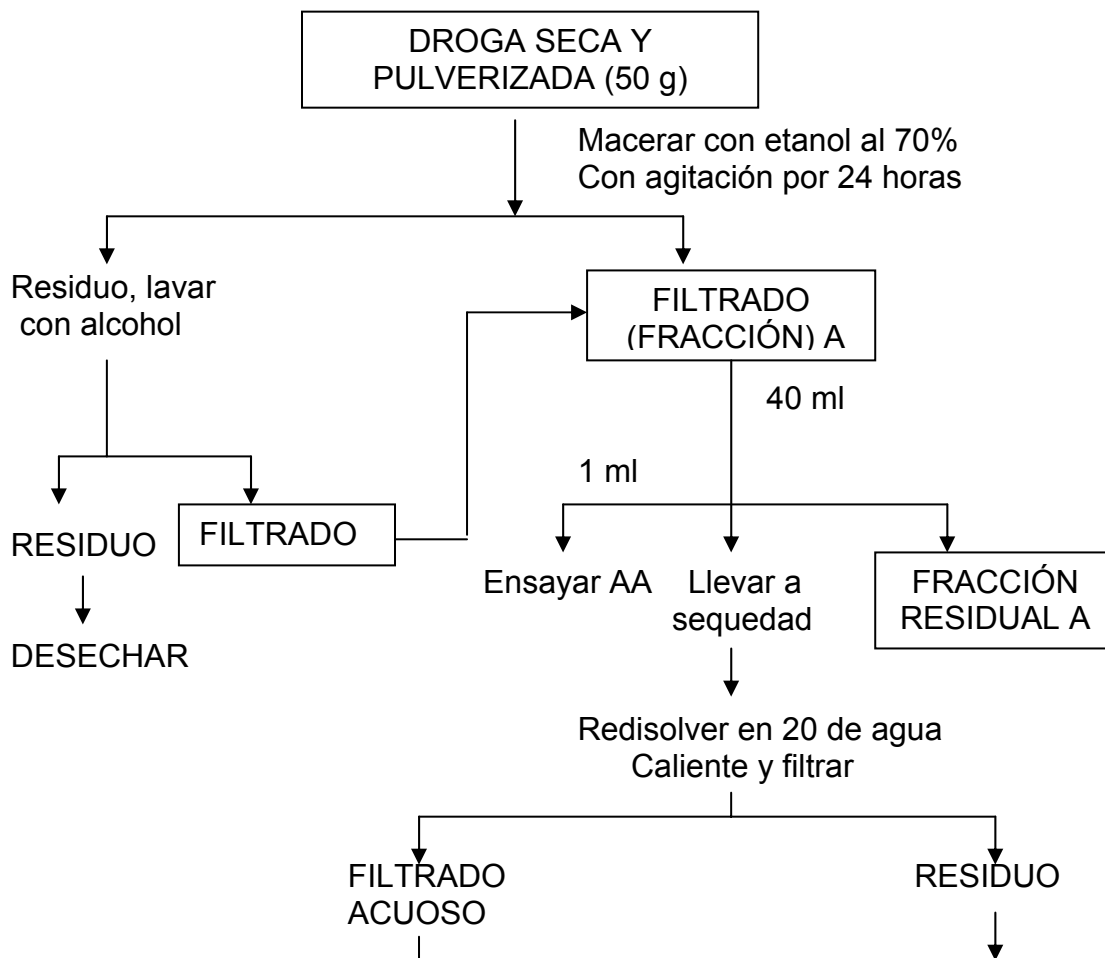


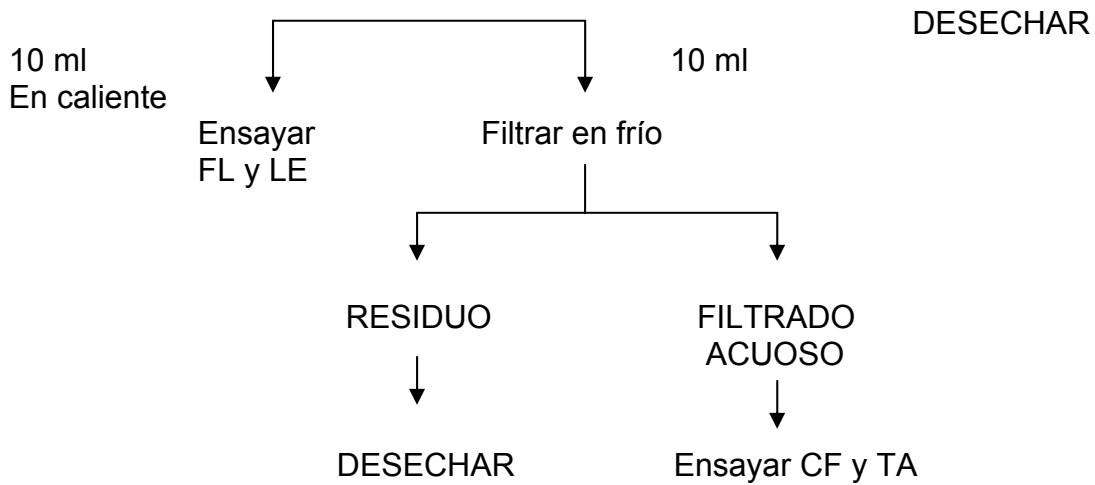
Tomado de: MARTINEZ M., Alejandro, VALENCIA P., Gloria, OSPINA M., Ferney, JIMENEZ U., Nora y MESA, Mónica, “Manual de Prácticas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica”

ANEXO 5

MARCHA FITOQUÍMICA

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LA FRACCIÓN A

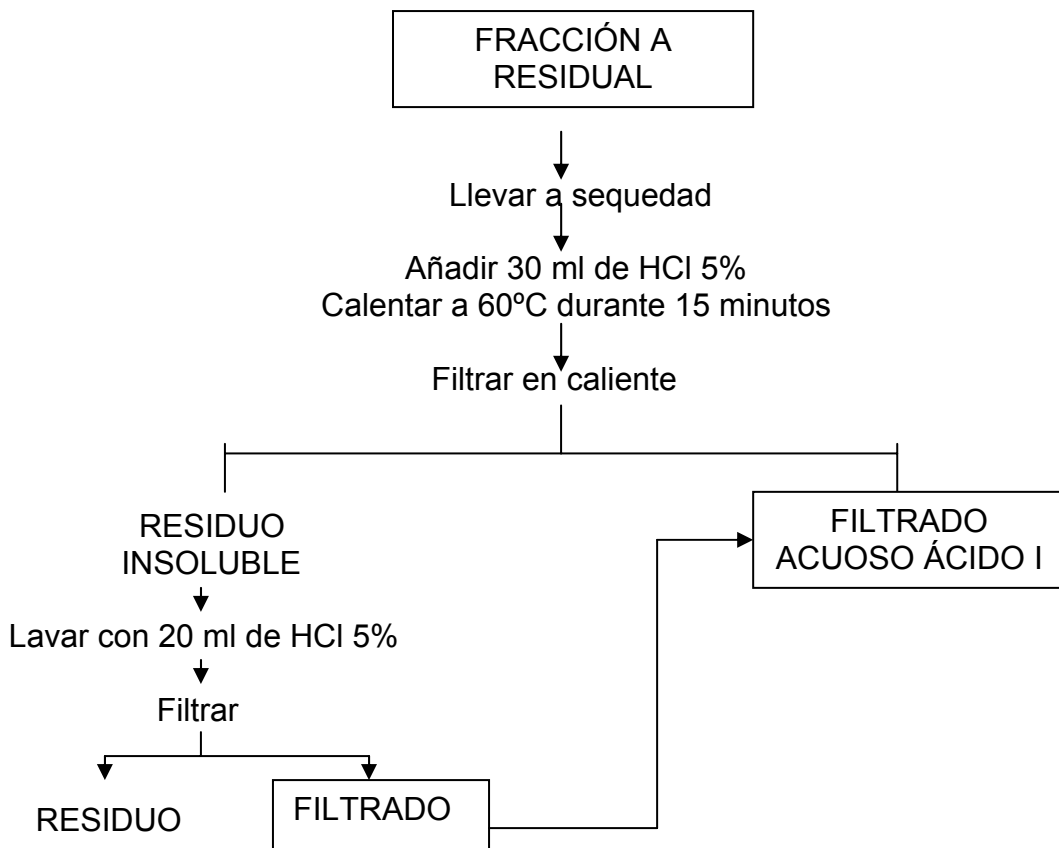


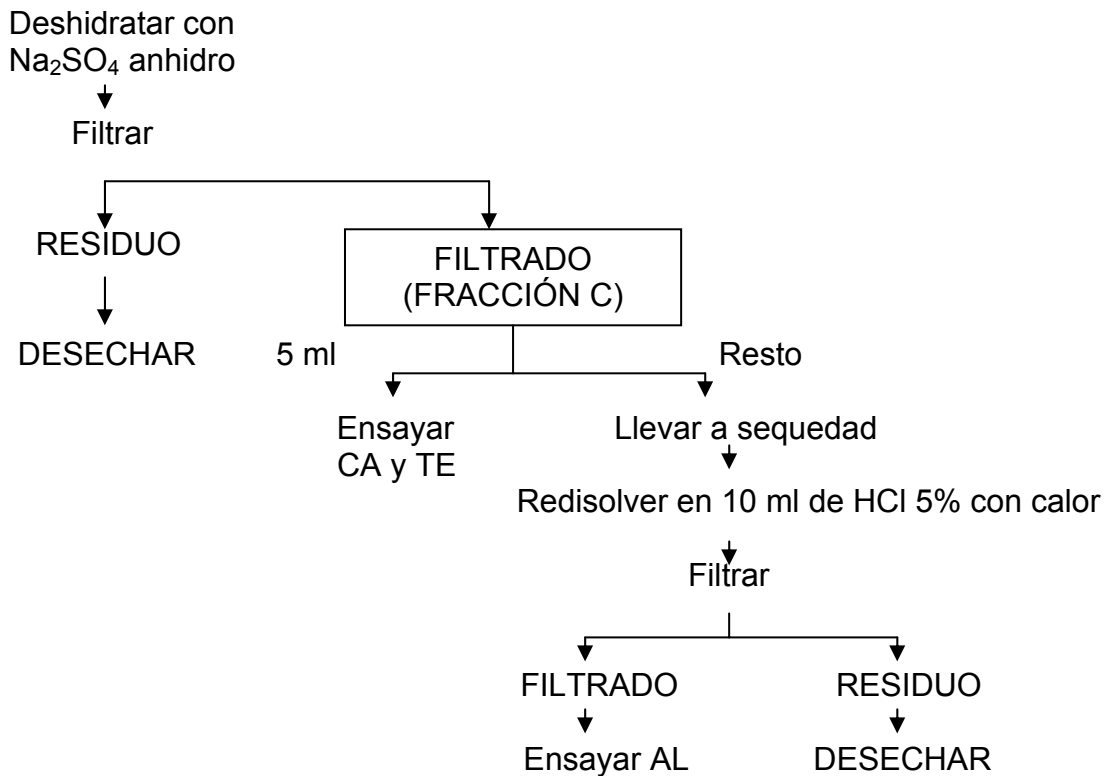


ANEXO 6

MARCHA FITOQUÍMICA

ANÁLISIS DE LAS FRACCIONES RESIDUALES A Y B

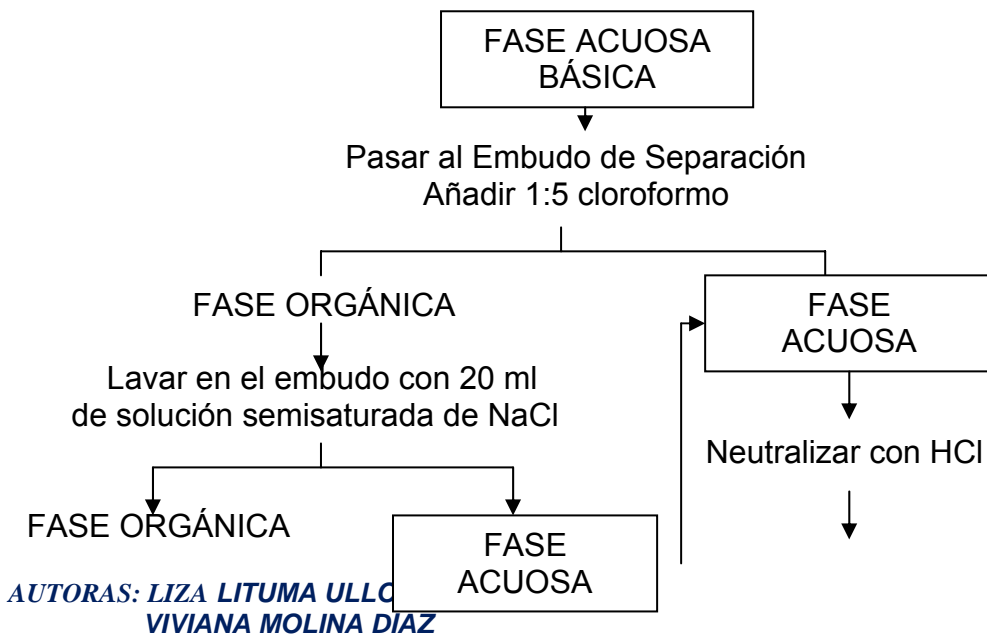


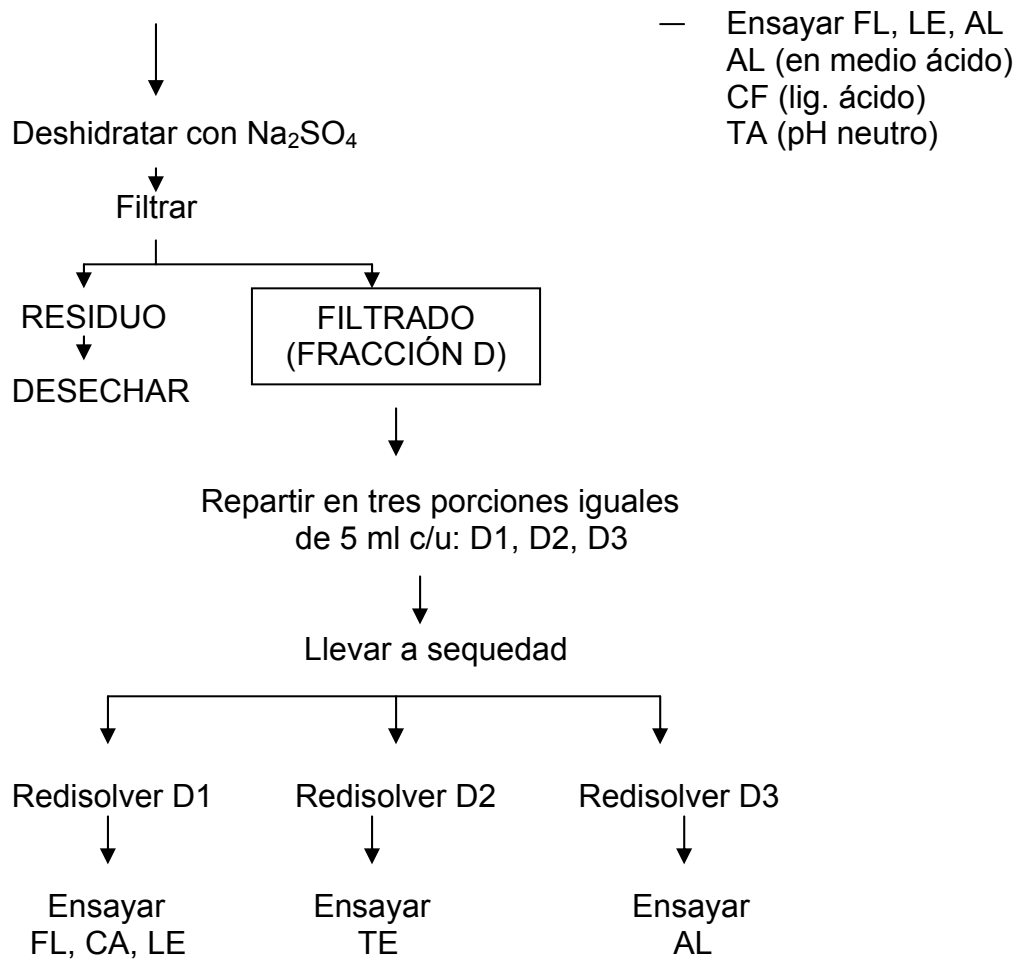


ANEXO 8

MARCHA FITOQUÍMICA

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LA FRACCIÓN D Y E





ANEXO 9

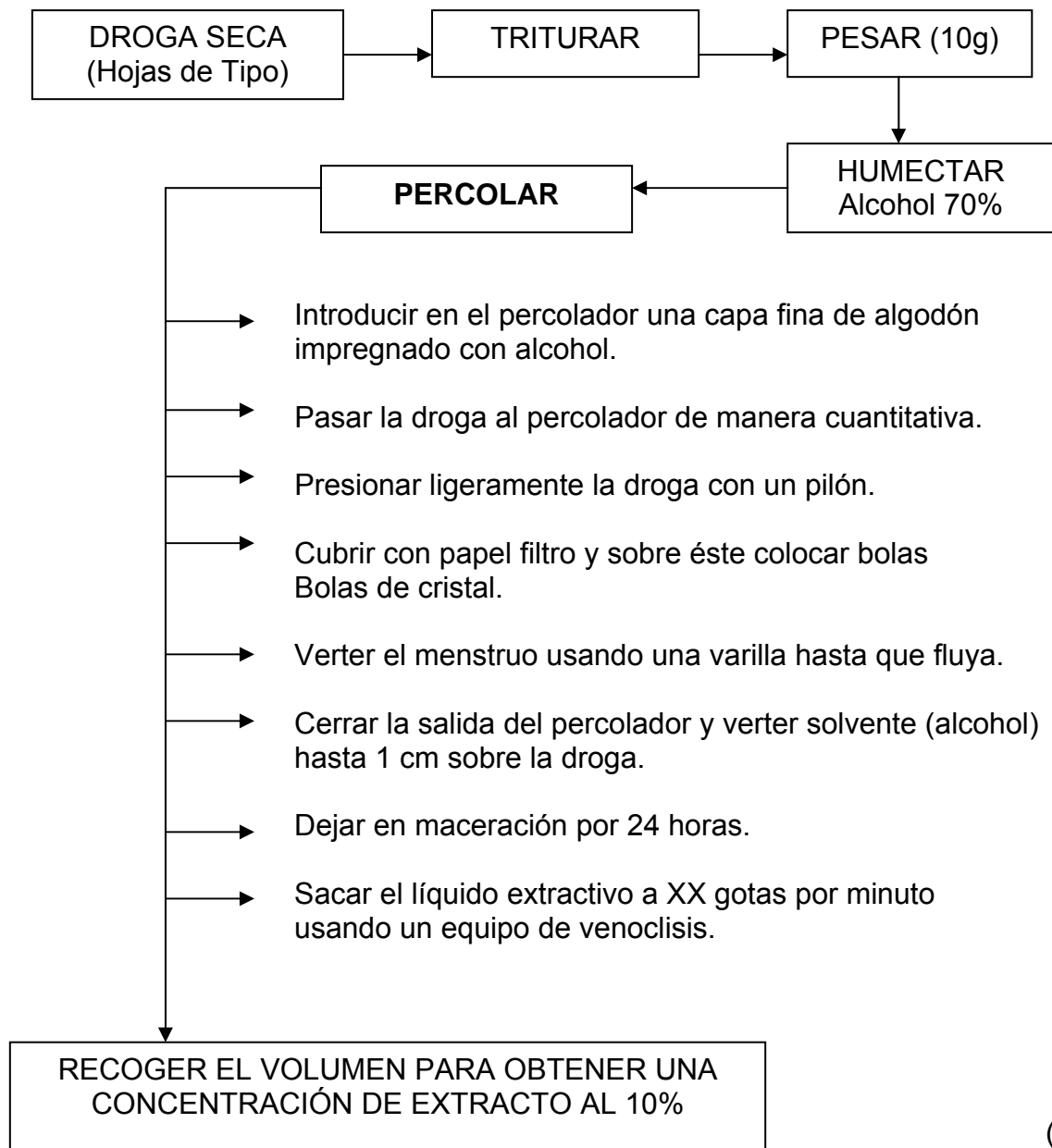
MACERACIÓN Y PERCOLACIÓN DE *Clinopodium nubigenum*



ANEXO 10

OBTENCIÓN DE TINTURA DE TIPO (*Clinopodium nubigenum*) AL 10% POR PERCOLACIÓN

AUTORAS: LIZA LITUMA ULLOA
VIVIANA MOLINA DÍAZ



(3)



ANEXO 11

MODELOS ANIMALES

ROEDORES SWISS ALBINOS





ANEXO 12

ADMINISTRACIÓN DE LAS DIFERENTES DOSIS MEDIANTE INYECCIÓN INTRAPERITONEAL

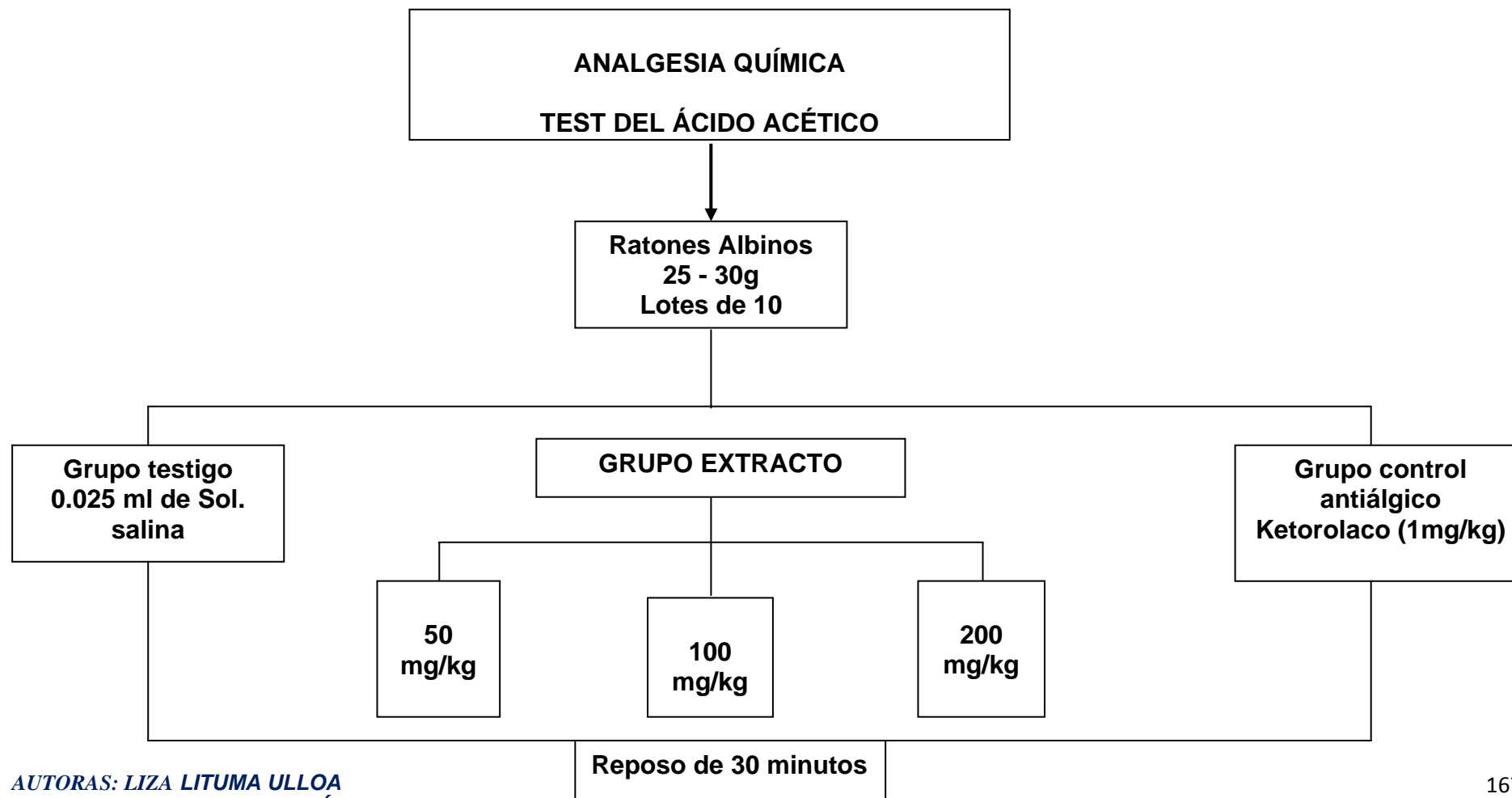




UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE FILOSOFÍA, LETRAS Y CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

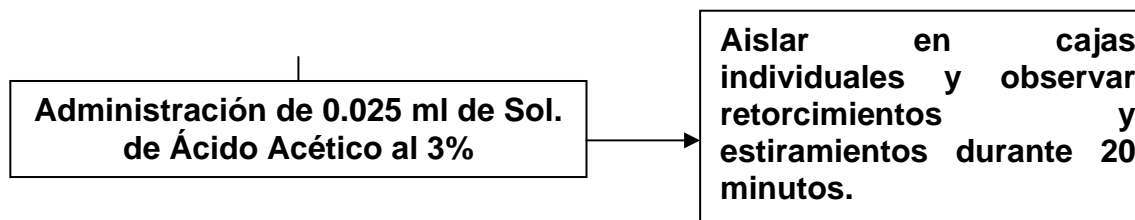


ANEXO 13





“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”





ANEXO 14

TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO

CONTORSIONES OBSERVADAS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL DE ÁCIDO ACÉTICO



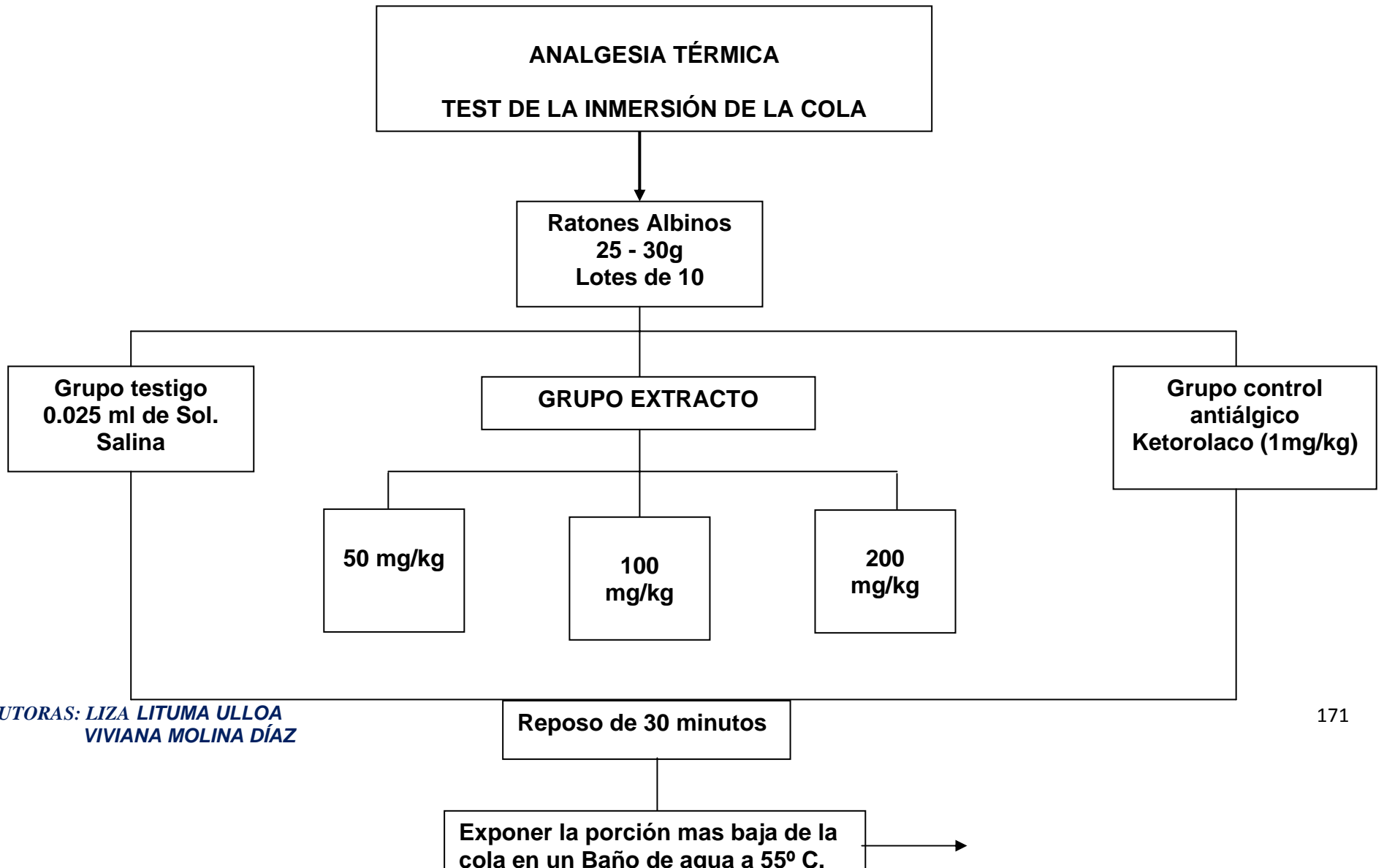


UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE FILOSOFÍA, LETRAS Y CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”



“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

ANEXO 15



Observaciones
recogidas

-
-
-
-
-

AUTORAS: LIZA LITUMA ULLOA
VIVIANA MOLINA DÍAZ



ANEXO 16

TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA

BAÑO MARÍA A 55°C



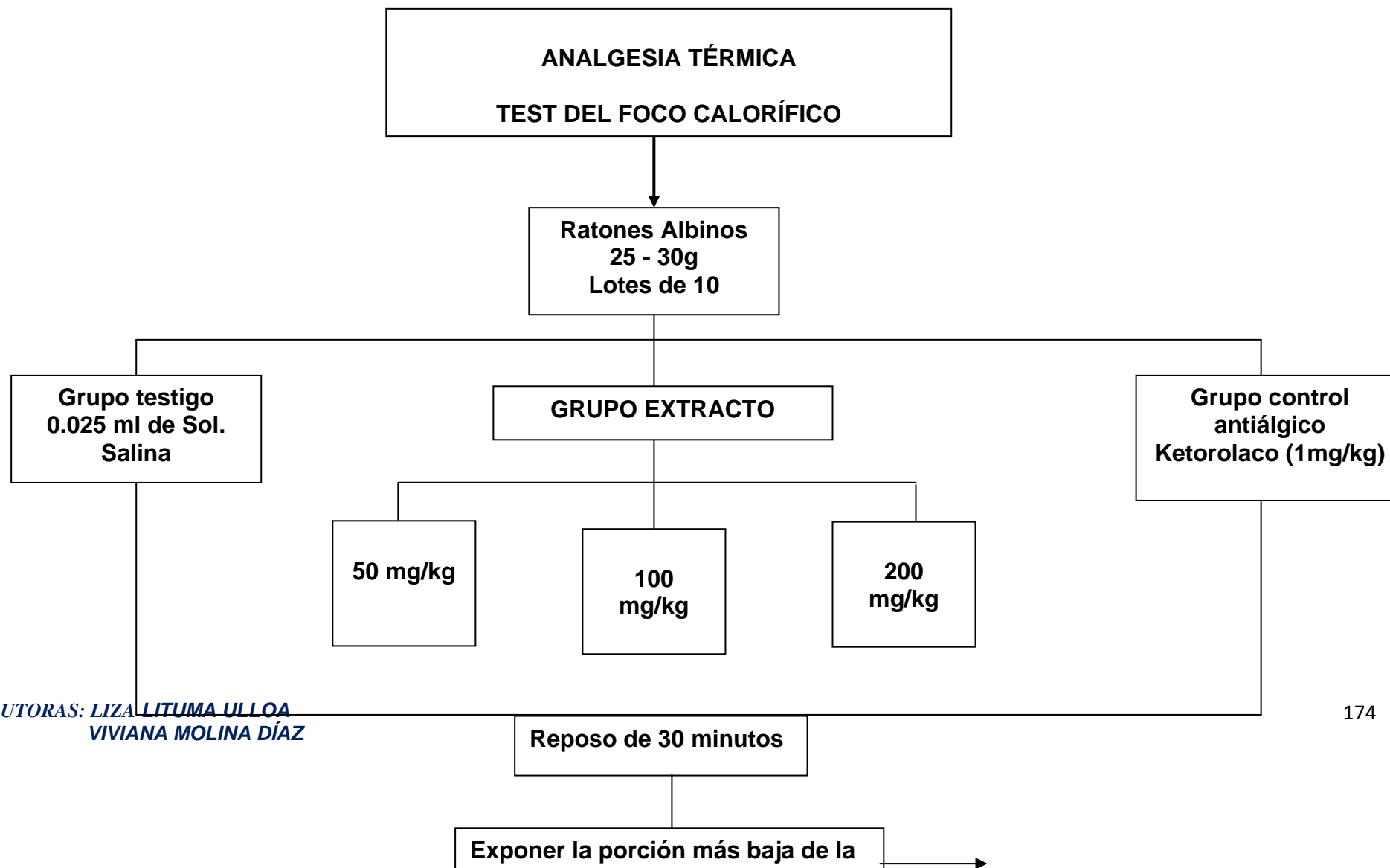
INMERSIÓN DE LA COLA DEL RATÓN EN AGUA A 55°C







ANEXO 17





“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”

**Observar la respuesta:
recogimiento de la cola a:**

- 0 min**
- 0.5 horas**
- 1 hora**
- 2 horas**



ANEXO 18

TEST DEL FOCO CALORÍFICO





UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE FILOSOFÍA, LETRAS Y CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
“DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DEL TIPO (*Clinopodium nubigenum*)”



BIBLIOGRAFIA

- (1) CENTRO DE LA CIENCIA Y LA INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, “Avances en Farmacología del Dolor e Inflamación”, Pharma E Consultores LTDA, Módulo 2, págs. 7-14.
- (2) BARZALLO, Jorge, “Reglas Prácticas para el Anestesiólogo en Quirófanos”, Editorial Universidad de Cuenca – Facultad de Ciencias Médicas, Cuenca Ecuador, 1995, págs. 275-301
- (3) GENNARO, Alfonso R., “Farmacia Remington”, Editorial Médica Panamericana S.A., 17^a Edición, Tomo 2, Buenos Aires – Argentina, 1987, págs. 2053,2054



(4) CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS DE ESPAÑA, Conceptos Básicos en Farmacología, España, 2002, pág. 3-21

(5) TEODORO AGAPITOF, ISABEL SUNG, “Fito-medicina”, Editorial Isabel, Tomo II, Lima-Perú. pág. 271.

(6) LUIS CORDERO, “Estudios Botánicos”, Universidad de Cuenca, Junio 1911. pág. 113.

(7) MARTNEZ M., Alejandro, VALENCIA P., Gloria, OSPINA M., Ferney, JIMENEZ U., Nora y MESA Mónica, “Manual de Prácticas de Laboratorio de Farmacognosia y Fotoquímica”, Departamento de



Farmacia, Universidad de Antioquia, Medellín, Agosto del 2004, págs. 59 – 65.

(8) CYTED, “Manual de Investigación Farmacológica”, Proyecto X-1. Búsqueda de Principios Bioactivos en plantas de la región, 1995, págs. 100 – 103.

(9) MS. ADELINA ASTUDILLO MACHUCA, “Texto de Prácticas de Farmacognosia”, Cuenca – Ecuador, 2005, pág. 16.

INTERNET

(10) www.wikipedia.com./dolor

(11) www.monografias.com/cgi-bgi/sistemanervioso

(12)

[http://www.zambon.es/farmacia/dolor_postural/dolor.h
tm](http://www.zambon.es/farmacia/dolor_postural/dolor.htm)



- (13) <http://www.uninet.edu/tratado/analgesia>
- (14) <http://www.galeno21.com/INDICE%20FARMACO LOGICO/KETOROLACO/KETOROLACO.htm>