



**Universidad
Norbert Wiener**

FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE FARMACIA Y

BIOQUÍMICA

**Actividad anticonvulsivante del extracto hidroalcohólico de raíz de
Valeriana pinnatifida R. & P. “Valeriana”**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br. Anco Maximiliano, Yanet Soleda

Asesora:

Mg. Ana María Chávez Fernández

Lima – Perú

2018

DEDICATORIA

Esta tesis dedico especialmente a todas las personas que me ayudaron durante el desarrollo de la tesis. A Dios padre creador, por haberme dado la vida, salud y mediante su espíritu me brinda las fuerzas para seguir cumpliendo todas mis metas trazadas. A mis padres Toribio Anco y Fabiana Maximiliano por el apoyo incondicional, constante y sobre todo por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad. A mis formadores educativos quienes me brindaron conocimientos y enseñanzas.

AGRADECIMIENTO

En primera instancia agradezco a mis padres quienes son mis formadores quienes durante todo este tiempo se han esforzado en ayudarme, cuidarme y brindarme valores con sabiduría y sobre todo por mostrarme su amor incorporable.

Un agradecimiento especial a quien fue mi asesora Mg A. Chávez, por la paciencia, enseñanza y sobre todo por brindarme aportes valiosos con su amplio conocimiento en la estructura, análisis y desarrollo de esta investigación. Así mismo al Lic. Pedro Saenz por su asistencia en la parte del análisis estadístico.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Resumen	
Abstract	
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Formulación del problema	2
1.3. Objetivos	2
1.3.1. Objetivo general	2
1.3.2. Objetivos específicos	2
1.4. Contexto de la investigación	2
1.5. Hipótesis	3
1.6. Justificación del estudio	3
1.7. Limitaciones	3
II. MARCO TEORICO	4
2.1. Antecedentes del estudio	4
2.1.1. Antecedentes internacionales	4
2.1.2. Antecedentes nacionales	5
2.2. Bases teóricas	6
2.2.1. " <i>Valerianna pinnatifida</i> R. & P. "valeriana"	6
2.2.1.1 Taxonomía de la especie vegetal	6
2.2.1.5. Composición química	7
2.2.1.6. Estudios fitoquímicos	7
2.2.2. Epilepsia	9
2.2.2.3. Causas principales de epilepsia	9
2.2.2.4. Fisiopatología	10
2.2.2.5. Aspectos epidemiológicos	11

2.2.2.6. Factores de riesgo asociados	12
2.2.2.7. Clasificación de los tipos de crisis epiléptica	12
2.2.2.8. Diagnostico	14
2.2.2.9. Tratamiento	15
III. METODOLÓGICA	21
3.1. Tipo de investigación	21
3.2. Diseño de investigación	21
3.3. Población y muestra	21
3.4. Materiales, equipos, solventes y reactivos	21
3.4.5. Fármacos utilizados	23
3.5. Métodos	23
IV. RESULTADOS	27
4.1 Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de la raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “valeriana”	27
4.2. Análisis fitoquímico del extracto hidroalcohólico de raíz de <i>Valeriana</i> <i>Pinnatifida</i> R. & P. “Valeriana”.	28
4.3 Toxicidad Aguda del extracto del extracto hidroalcohólico de raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “Valeriana”	29
4.3.1. Prueba de IRWIN	30
4.4. Actividad anticonvulsivante del extracto hidroalcohólico de la raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “Valeriana”.	31
V. DISCUSIÓN	36
VI. CONCLUSIONES	39
VII. RECOMENDACIONES	40
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41
IX. ANEXOS	46

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Fig. 1. Resultados de la prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de la raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “valeriana”.	27
Fig. 2. Resultados del análisis fitoquímico del extracto hidroalcohólico de la raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “valeriana”.	28
Fig. 3. Grafico del resultado de toxicidad aguda a dosis limite (2000 mg/Kg) del extracto hidroalcohólico de raíz de <i>Valeriana Pinnatifida</i> R. & P. “Valeriana”.	29
Fig. 4. Grafico del resultado del período de latencia de la primera convulsión en minutos	31
Fig. 5. Gráfico de resultado del tiempo total de duración de convulsiones en minutos.	32
Fig. 6. Grafico del resultado de frecuencia de número de convulsiones.	33
Fig. 7. Grafico del resultado del grado de severidad de las convulsiones evaluada en una escala de 0-5, en las convulsiones inducida por pentilentetrazol para los diferentes grupos.	34
Fig. 8. Gráfico de los resultados de la severidad de las convulsiones evaluada en escala de (0-5).	54
Fig. 9. Gráfico del promedio de la evaluación en escala de severidad de 0-5, en las convulsiones inducida por pentilentetrazol para los diferentes grupos de administración.	55

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Resultados de la prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de la raíz de <i>Valeriana Pinnatifida R. & P.</i> “valeriana”.	27
Tabla 2. Resultados del análisis fitoquímico del extracto hidroalcohólico de raíz de <i>Valeriana Pinnatifida R. & P.</i> “Valeriana”.	28
Tabla 3. Resultado de toxicidad aguda a dosis limite (2000 mg/Kg) del extracto hidroalcohólico de raíz de <i>Valeriana Pinnatifida R. & P.</i> “Valeriana”.	29
Tabla 4. Resultado del test de Irwin a dosis 2000 mg/Kg del extracto hidroalcohólico de raíz de <i>Valeriana Pinnatifida R. & P.</i> “Valeriana”.	30
Tabla 5. Resultado del período de latencia para la primera convulsión en min	31
Tabla 6. Resultado del tiempo de duración de convulsiones en minutos.	32
Tabla 7. Resultado de la frecuencia del número de las convulsiones.	33
Tabla 8. Resultado de severidad de las convulsiones evaluada en escala de 0-5.	34
Tabla 9. Porcentaje de sobrevivencia* de animales de experimentación con EHVP.	35
Tabla 10. Resultado de severidad de las convulsiones evaluada en escala de 0-5.	54
Tabla 11. Estadística descriptiva del número promedio de la evaluación en escala de severidad de 0-5, en las convulsiones inducida por pentilentetrazol para los diferentes grupos de administración.	55
Tabla 12. Análisis de prueba de homogeneidad de varianzas entre los diferentes grupos de administración.	56
Tabla 13. Porcentaje de protección a la mortalidad inducido por pentilentetrazol para los diferentes grupos de tratamiento.	57
Tabla 13. Análisis de varianza (ANOVA) de la evaluación de severidad de las convulsiones inducida por pentilentetrazol para los diferentes grupos de administración.	58

RESUMEN

Valeriana Pinnatifida es una planta natural de la familia Valerianaceae, siendo una planta endémica de Perú, habita en los Andes sobre laderas rocosas, tradicionalmente es usado como sedante, hipnótico y tranquilizante. Por tal motivo nació la iniciativa de realizar esta investigación, con el objetivo de analizar los metabolitos presentes, determinar la toxicidad aguda y determinar el efecto anticonvulsivante. El tipo de investigación fue cuasi-experimental, para la prueba del estudio fitoquímico se obtuvo el extracto hidroalcohólico presente en la raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. "valeriana" la cual se extrajo por maceración, así como la determinación de la toxicidad a dosis límite de 2000 mg/kg, a través del protocolo de OECD 423 y para la evaluación del efecto anticonvulsivante se aplicó el modelo experimental por inducción de convulsiones con pentilentetrazol (PTZ) en ratones, en el cual se utilizó 5 grupos de 6 ratones albinos de cepa C53/CNPB; grupo 1 (control suero fisiológico), grupo 2 (PTZ 80mg/Kg) grupo 3 (diazepam 5mg/kg + PTZ), grupo 4 (EHVP 300mg/Kg + PTZ) y grupo 5 (EHVP 400mg/Kg + PTZ). Se administró los tratamientos por v.o 30 minutos antes de la inducción de las convulsiones por PTZ. En los resultados se identificó los metabolitos secundarios de alcaloides y terpenos. La toxicidad muestra que hubo variación significativa en el peso de los ratones y a dosis 300 mg/Kg presenta actividad anticonvulsivante estadísticamente significativa con el grupo control en relación al nivel de severidad y mortalidad. Por lo cual se concluye que el extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. "valeriana" con la concentración 300 mg/Kg presenta un efecto anticonvulsivante.

Palabras clave: *Valeriana pinnatifida*, pentilentetrazol, anticonvulsivante, hidroalcohólico.

SUMMARY

Valeriana Pinnatifide is a natural plant of the Valerianaceae family, being a plant endemic to Peru, inhabiting the Andes on rocky slopes, it is traditionally used as a sedative, hypnotic and tranquilizer. For this reason the initiative to carry out this research was born, with the objective of analyzing the metabolites present, determining the acute toxicity and determining the anticonvulsant effect. The type of research was quasi-experimental, for the test of the phytochemical study the hydroalcoholic extract present in the root of *Valeriana pinnatifide* R. & P. "valeriana" was obtained, which was extracted by maceration, as well as the determination of toxicity at a dose limit of 2000 mg / kg, through the protocol of OECD 423 and for the evaluation of the anticonvulsant effect, the experimental model was applied by induction of seizures with pentylenetetrazole (PTZ) in mice, in which 5 groups of 6 albino mice were used. strain C53 / CNPB; group 1 (physiological serum control), group 2 (PTZ 80mg / Kg) group 3 (diazepam 5mg / kg + PTZ), group 4 (EHVP 300mg / Kg + PTZ) and group 4 (EHVP 400mg / Kg + PTZ). The treatments were administered for 30 minutes before the induction of seizures by PTZ. The secondary metabolites of alkaloids and terpenes were identified in the results. The toxicity shows that there was significant variation in the weight of the mice and at doses 300 mg / Kg presents statistically significant anticonvulsant activity with the control group in relation to the level of severity and mortality. Therefore, it is concluded that the hydroalcoholic root extract of *Valeriana pinnatifide* R. & P. "valeriana" with the concentration 300 mg / kg has an anticonvulsant effect

Key words: *Valerian pinnatifide*, pentylenetetrazole, anticonvulsant, hydroalcoholic.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

Desde hace muchos años el hombre ha utilizado las plantas medicinales con fines curativos para distintas enfermedades, contienen metabolitos suficientes que pueden ser administrados con propósitos terapéuticos y cuyos principios activos puedan ayudar como precedentes para la elaboración de nuevos fármacos¹. La Organización Mundial de La Salud (OMS) en el 2014 hace mención que, en algunos países, la medicina tradicional o medicina no convencional suele denominar como medicina complementaria ya que son alternativas terapéuticas que no causan daño en comparación de los fármacos convencionales². *Valeriana pinnatifida R. & P* "valeriana" es una planta natural de la familia valerianaceae, siendo una planta endémica de Perú, habita en los Andes sobre laderas rocosas, tradicionalmente es usado como: Sedante y tranquilizante, debido a su acción sobre el sistema nervioso central, de esa forma actuando también como anticonvulsivante.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas no transmisibles que consisten en una modificación de la función de las neuronas de la corteza cerebral. Es decir, se expresa como un proceso discontinuo de sucesos clínicos denominados crisis epilépticas³. La OMS, hace mención que es un desorden neurológico crónico que perjudica a personas de todas las edades a nivel mundial, unos 50 millones de personas padecen la enfermedad convirtiéndola en la causa neurológica de defunción más común⁴.

Así mismo se ha demostrado en múltiples grupos poblacionales que el 20-40% de todos los pacientes con epilepsia son resistentes a Fármacos antiepilépticos (FAE). Con diferentes patrones de presentación clínica, teniendo complicaciones con los efectos colaterales que estos fármacos producen en algunos casos, pueden generar serios problemas toxicológicos, por lo tanto, aquellos pacientes corren riesgo de muerte súbita⁵.

Organización Panamericana de la Salud (OPS) las 20 primeras causas de hospitalización por Enfermedades no Transmisibles, según niveles de atención 2010 sobre estados de epilépticos se reportaron 61 casos, MINSA menciona que las principales morbilidades de los egresos hospitalarios en varones (1,5%) y mujeres (0,8%)⁷, El uso terapéutico de plantas medicinales, como reemplazo de los medicamentos farmacéuticos, se emplea desde la antigüedad para aliviar y sanar distintas enfermedades. Sin embargo, aún no se

halla suficiente evidencia científica que fortalece a la medicina herbaria dentro de práctica de salud y de morbilidad⁸.

Tras conocer esta situación, fue la iniciativa de investigar plantas medicinales con efectos anticonvulsivos, la familia Valerianaceae es considerada en el Perú por contar con seis géneros y 92 especies entre ellos se encuentran *Valeriana pinnatifida*⁶. Es tradicionalmente usado como: Sedante, tranquilizante y en algunos casos como anticonvulsivante⁹. Debido a su acción sobre el sistema nervioso central, por tal motivo este estudio se realizó con el objetivo de demostrar la actividad anticonvulsivante de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”.

1.2. Formulación del problema

¿El extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana” tendrá actividad anticonvulsivante en ratones?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Determinar la actividad anticonvulsivante de extracto hidroalcohólico de la raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”.

1.3.2. Objetivos Específicos

1. Analizar el estudio fitoquímico para determinar la prueba de solubilidad y presencia de metabolitos primarios y secundarios en el extracto hidroalcohólico de la raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”
2. Estimar la toxicidad aguda a dosis límite de 2000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”, en ratones por vía oral.
3. Evaluar a que dosis presenta actividad anticonvulsivante el extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana” inducidos químicamente por pentilenotetrazol.

1.4. Contexto de la investigación

El estudio tuvo lugar en los laboratorios 604 y 602 de la facultad de Farmacia Bioquímica de la Universidad Norbert Wiener y en el laboratorio de farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

1.5. Hipótesis

El extracto de raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana” tiene actividad anticonvulsivante inducidos químicamente por pentilenotetrazol y presenta la existencia de toxicidad aguda a dosis límite de 2000 mg/kg.

1.6. Justificación del estudio

El presente trabajo se justifica:

- **Aspecto salud:** permitirá estudiar como alternativa terapéutica de origen natural mediante el uso de la especie vegetal *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”, para el tratamiento de la epilepsia, reduciendo los riesgos inherentes de los efectos secundarios asociados a los medicamentos de síntesis.
- **Aspecto económico:** permitirá la reducción del costo de tratamiento de una enfermedad crónica como la epilepsia, favoreciendo su accesibilidad, así como la difusión del uso del recurso y su cultivo.
- **Aspecto social:** permitirá favorecer a mayor número de personas que padeciendo de epilepsia se encuentren restringidos a un tratamiento tradicional.

1.7. Limitaciones

La familia Valerianaceae es considerada en el Perú como valeriana, arverjilla, matarina, uña de gato, hierba mala etc. Esta especie endémica, vegetal crece en laderas rocosas, lomas, pendientes rocosas y arcillosas de la Costa, Andes y Amazonia. Sin embargo, ubicarla fue uno de los principales inconvenientes, ya que durante la búsqueda se tuvo que viajar por diferentes lugares del país, y no solo eso debido a escasas de la vegetación era dificultoso ubicarlo, ahora esta planta crece en lugares con mucha humedad y por temporadas. Es decir, solo se encuentra disponible de los meses de junio hasta los mediados de agosto, ya que en medio no se encontraba, por tanto durante el tiempo de investigación tuvimos dificultades para ubicarlo, ya que tuvimos que esperar hasta temporada siguiente.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del estudio

2.1.1. Antecedentes internacionales

Crespo R. y García I. (2005). En su libro llamado plantas medicinales y Curativas menciona que las especies de valerianácea entre ellas la más reconocidas *Valeriana officinalis* tiene acción anticonvulsivante, hipnótico, sedante y antiespasmodico¹⁰.

Arévalo D. y col. (2006). En un artículo de investigación titulada Fracción Alcaloidal obtenida de *Valeriana Pavonii* Poepp, con el objetivo de demostrar la protección anticonvulsivante de *Valeriana Pavonii* Poepp, usando la metodología inducidas por descarga eléctrica electroshock en ratones, teniendo como resultado la demostración que el extracto etanólico (0.5 g /kg, v. o) evidenció en un 40% el índice de protección significativo, superado por la fracción alcaloidal (0.5 g /kg, v. o) con un 70%. Llegando a la conclusión que *Valeriana Pavonii* presenta una protección anticonvulsivante de 40 y 70% ¹¹.

Torres B. y col. (2015). En el artículo titulado. Valerenic acid and *Valeriana officinalis* extracts delay onset of Pentylentetrazol (PTZ) - Induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish), con el objetivo de examinar las propiedades anticonvulsivantes de ácido valerénico componente del extracto de *Valeriana officinalis* de esta forma retrasar el efecto convulsivo de Pentylentetrazole (PTZ) administrada en el pez cebra (Danio rerio). El método fue inducción de convulsión con pentilentetrazol (PTZ). Los resultados presentados fueron que el ácido valerénico actuó sinérgicamente con clonazepam a prolongar el tiempo de latencia para la aparición de la primera convulsión. Con fenitoína mostró interacción sólo con la valeriana extracto etanólico¹².

Rabiei Z. (2017) en el artículo de investigación titulado Anticonvulsant effects of medicinal plants with emphasis on mechanisms of action, con el propósito de evaluar los posible mecanismo de acción de la familia de las valerianáceas. Es ahí donde mencionan con respecto a *Valeriana officinalis* de sus efectos anticonvulsivantes y su posible mecanismo de acción sobre la adenosina A1, que se une a GABA receptores¹³.

Mora A. y Hernández M. (2015). En el estudio titulado Actividad anticonvulsivantedel extracto metanólico de tallo y raíz de *Kalanchoe pinnata* Lam. En ratones: Comparación con diazepam, con el objetivo de determinar la actividad anticonvulsivante, fueron

evaluados con el modelo de inducción de convulsiones con pentilentetrazol en ratones de la cepa Balb/C, comparado con diazepam. Tuvieron como resultado que el EMR incrementó la latencia a las crisis clónico-tónicas de forma inversamente proporcional a la dosis, observándose el mismo patrón sobre los efectos letales del pentilentetrazol, aumentando la latencia a las mioclonías y a las crisis clónicas de forma dosis-dependiente comportándose de manera semejante al diazepam con una protección del 100% contra los efectos letales del pentilentetrazol. Concluyendo que el extracto metanólico de la raíz (EMR) y el del tallo (EMT) de *K. pinnata* Lam presenta actividad anticonvulsivante³⁹.

Kwaku C. y col. (2018). Con el título *Maerua angolensis* DC. (Capparaceae) Stem Bark Extract Protects against Pentylene-tetrazole - Induced Oxidative Stress and Seizures in Rats. Con el objetivo de analizar que el extracto de la corteza del tallo protege contra el estrés oxidativo, usaron el método inducido por pentilentetrazol en cual dividieron a las ratas en siete grupos y recibieron *Maerua angolensis*. Donde llegaron a la conclusión que en las convulsiones inducidas por pentilentetrazol, las reducciones en la frecuencia y duración de las convulsiones significan propiedades anticonvulsivas del compuesto o extracto de prueba⁴⁰.

2.1.2. Antecedentes nacionales

Mostacero J. y col. (2011). Mencionan en el libro titulado *Plantas Medicinales del Perú, Valeriana pinnatifida R. & P.* Tiene propiedades hipnóticas, antiespasmódicas, sedantes estados de excitación y el estrés. La parte usada de la planta son las raíces tuberosas¹⁴.

Herrera O. y col. (2018). Con el título Efecto anticonvulsivo del extracto etanólico de *Cyperus articulatus L.* Convulsión inducida por pentilentetrazol en ratones. Con el objetivo de determinar el efecto anticonvulsivante del extracto etanólico de *Cyperus articulatus L.* El método usado fue por inducción de las convulsiones con la sustancia pentilenetetrazol, en total de 30 ratones albinos Balb / C (20-30 g) de sexo masculino, todos los ratones se dividieron en cinco grupos de seis animales cada uno, aclimatados al laboratorio 15 días antes de los experimentos. El protocolo experimental se llevó a cabo de acuerdo con las pautas establecidas por la Unión Europea para el Cuidado de Animales (Consejo CCE 86/609), así teniendo como resultado la disminución, como el inicio de las convulsiones, la duración de las convulsiones, la puntuación y frecuencia de ataque¹⁵.

Acuña D. y Cusi B. (2013). En su investigación titulada “estudio fitoquímico cualitativo, actividad anticonvulsivante del extracto acuoso de las partes aéreas de berberís boliviana lechler (ch'eqche)”. Con el objetivo de determinar la actividad anticonvulsivante en el

extracto acuoso que se encuentran en las partes aéreas del *Berberis boliviana* Lechler Ch'eqche, donde emplearon el modelo experimental inducido químicamente por la sustancia pentilentetrazol en animales de experimentación a dosis de 85 mg/kg v.i.p.) para la crisis convulsiva, obteniendo como resultados a dosis de 1200, 800 y 400 mg/kg aumentaron el período de latencia en 88,70%, 73,13% y 60,67%, disminuyeron la duración de las convulsiones en 52,22%, 45,23% y 21,85%, se redujo el número de convulsiones que se mantienen por lo menos 3 segundos en 80,56%, 66,67% y 36,11%; de acuerdo al grupo control y de protección frente a la mortalidad en un 100,0%, 50,0% y 33,3%, se llega a las conclusiones que las partes aéreas tiene actividad anticonvulsivante¹⁶.

2.2. Bases teóricas:

2.2.1. “*Valerianna pinnatifida* R. & P. “valeriana”

2.2.1.1 Taxonomía de la especie vegetal

DIVISIÓN: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ASTERIDAE

ORDEN: DIPSACALES

FAMILIA: VALERIANACEAE

GÉNERO: Valeriana

ESPECIE: *Valeria pinnatifida* R. & P.

NOMBRE VULGAR: Valeriana

2.2.1.2. Características de la familia Valerianaceae

La familia Valerianaceae se reconoce en el Perú por tener 6 géneros y 92 especies, principalmente hierbas y sub arbustos. De los cuales 41 de las especies y 2 variedades oriundas, que representan 5 géneros, en los cuales *Valeriana* es el género más abundante en especies endémicas. Los endemismos que fueron encontrados principalmente en aquellas regiones donde presentan climas de altura, seca y húmeda, así mismo en también fueron encontradas en zonas altoandinas y mesoandinas, los cuales se encuentran entre los 2700 y 5200 m de altitud sobre el nivel del mar. 14 grupos de especies han sido registrados dentro del sistema nacional de áreas naturales que son protegidas por el Estado⁶.

2.2.1.3. Descripción botánica de la especie de *Valeria pinnatifida* R. & P “valeriana”

Es una hierba polígama, débil postrado-extendida o ascendente, de 0,40 m de alto, succulenta, con raíz tuberosa. Tallos simples o poco ramificados en la base, cilíndricos, longitudinalmente sulcados. Hojas basales o caulinares inferiores u ovado-lanceoladas, enteras, irregularmente crenado-dentadas o pinnatífidas, de unos 20 cm de longitud, incluyendo el pecíolo y unos 6 cm de ancho, membranosas; las hojas caulinares superiores sésiles, pinnatífidas. Las flores masculinas con un limbo de aproximadamente de 2 mm de ancho, el limbo de las otras flores de 1 mm de ancho. Flores de color blanco¹⁴.

Nombres comunes: Matarina, valeriana, arverjilla, uña de gato, hierba mala.

2.2.1.4. Hábitat y distribución

Especie herbácea conocida de numerosas localidades, en ambas vertientes andinas (Ancash, Cusco, Juliaca, Huancayo y Apurímac) y en ambientes fragmentados de lomas costeras (Lima y al rededor).

Suelos: arcilloso, areno-arcilloso, franco-areno-arcilloso.

Clima: Cálido, templado y frío. Temperatura (°C): 12-30. Humedad atmosférica (%): 65-95.

Distribución altitudinal: 500-3000 m.s.n.m.

Época de floración: Mayo-julio.

Época de fructificación: De junio hasta agosto y setiembre inclusive. Formas de propagación: Vegetativamente mediante raíces tuberosas y mediante semillas^{6, 14}.

2.2.1.5. Composición química

Valeria officinalis tiene variedad de compuestos, dentro de los cuales encontramos a trazas de alcaloides, almidón, bases de amonio cuaternario con un encadenamiento monoterpénico, ácidos de C, (isovalérico, hidroxisovalérico), una pequeña cantidad de aceites esenciales que tienen en su composición ésteres del borneol, del isoeugenol y sesquiterpenos, sobre todo en la droga seca. Los compuestos más característicos son ésteres terpénicos: los valepotriatos son el 80%, de valtrato, isovaltrato, dihidrovaltrato y valerosidato¹⁷.

2.2.1.6. Estudios fitoquímicos

La familia de valeriana tiene en su composición carbohidratos, almidón, ácidos fenólicos, ácidos grasos, arginina, GABA (ácido gamma-aminobutírico) y glutamina, así misma resina, trazas de alcaloides, flavonoides, aceites esenciales y triterpenos. Siendo un aproximado de (0,3-2 %), con alta concentración en monoterpenos (canfeno, pinenos, borneol y sus ésteres), también presenta sesquiterpenos, cariofileno, cadineno¹⁸.

2.2.1.7. Estudios farmacológicos

La raíz de valeriana es más conocida como sedante del sistema nervioso central. Experimentos realizados en animales permitió comprobar los valepotriatos los cuales le atribuye la actividad de la droga, igualmente estudios clínicos realizados a largo plazo con un estudio doble ciego, el cual demuestra en las personas, una actividad tranquilizante débil, ansiolítica, ligeramente hipnótica, débilmente hipotensora y con gran actividad antiespasmódica. De igual manera se ha verificado efectos citotóxicos en los valepotriatos, en especial para el dihidrovaltrato y el valtrato, que deben reaccionar a nivel de los grupos tiol de diversas proteínas que inducen cambios morfológicos y ultra estructurales importantes en aquellas células tumorales, que impiden la síntesis proteica y la síntesis del DNA (ácido desoxirribonucleico). En determinadas condiciones de administración, se manifiesta cierta toxicidad¹⁹.

2.2.1.8 Uso en medicina tradicional

La raíz *Valeria pinnatifida R. & P* es usado tradicionalmente como sedante, tranquilizante también tiene propiedades antiespasmódicas, excitación nerviosa, sofocación, asfixia, fiebre, parasitismo, migraña, menopausia y el estrés¹⁴.

2.2.1.9. Modo de uso y aplicaciones

Se usa como tintura o infusión, es recomendable la siguiente preparación: como calmante de los nervios. En un mortero triturar 50 gr. de rizoma y añadir un recipiente de agua caliente, luego colarlo, una vez terminado se puede endulzar con azúcar o miel y tomarlo caliente o frío una o dos veces al día. Para el uso como antiespasmódico, vómitos, parásitos intestinales etc. Se puede preparar con un litro de vino (fino u oloroso), se añade valeriana 200 gr. de rizoma machacado, esto se puede mantener por un periodo de dos semanas, con un movimiento constante de la botella, de uno a dos veces al día, se pueden tomar dos o tres tazas de 250mL como máximo al día²⁰.

2.2.2. Epilepsia

Es una enfermedad neurálgica crónica que radica en el sistema nervioso y no transmisible, se evidencia por la alteración en la función de las neuronas ubicadas en la corteza cerebral. Ésta es manifestada, mediante crisis de movimientos involuntarios inesperados denominados crisis epiléptica²¹.

2.2.2.1. Definición de estado epiléptico

El estado epiléptico (EE) es la persistencia de actividad epiléptica continua por un periodo aproximado de 30 minutos, esta crisis epiléptica puede ser sostenida o varias crisis intermitentes sin recuperación de conciencia, se considera la duración mayor a 30 minutos han demostrado daño neuronal de carácter irreversible²².

2.2.2.2. Etiología²¹

Muchos factores pueden dañar las células nerviosas en el cerebro o el sistema de comunicación entre ellas. Sin embargo, en aproximadamente el 65% de todos los casos de epilepsia la causa se desconoce. Las siguientes son algunas de las etiologías identificadas más frecuentemente como los:

- Epilepsias sintomáticas. Aquellas que presentan una etiología conocida como síndromes epilépticos que pueden ser manifestada en forma generalizada o focal, en donde es posible evidenciar un daño orgánico cerebral.
- Epilepsias probablemente sintomáticas. Aquellos por sus particularidades clínicas con una suspicacia de ser sintomáticas, sin embargo, a un no es posible indicar la etiología correspondiente.
- Epilepsias idiopáticas. Es también llamada epilepsia primaria donde los pacientes sólo sufre crisis convulsivas, sin tener signos o síntomas de manifestaciones de las anomalías cerebrales, muchas ocasiones también pueden ser síndromes dependientes de la edad.

2.2.2.3. Causas principales de epilepsia²¹

2.2.2.3.1. Hereditarias y congénitas.

A pesar de que existe la idea generalizada de que la epilepsia se adquiere de forma hereditaria, se observa que ésta idea es errada. Ya que se verificó a través de estudios que la epilepsia tiene causas variadas tales como:

- Epilepsias determinadas genéticamente.

- Disgenesias cerebrales o displasias.
- Ciertos tumores cerebrales.
- Algunas lesiones intraútero.
- Evidencia de malformaciones vasculares
- Síndromes neuro-cutáneos.
- Anomalías cromosómicas.
- Trastornos congénitos del metabolismo (aminoacidurias, leucodistrofias).

2.2.2.3.2. Adquiridas

- Traumatismos cerebrales.
- Lesiones obtenidas en los post-quirúrgicos.
- Lesiones post-infecciosas.
- Hemorragia cerebral e infartos.
- Tumores cerebrales.
- Esclerosis del lóbulo temporal.
- Algunas sustancias tóxicas (alcohol y ciertas drogas).
- Enfermedades con manifestaciones degenerativas (demencias y otras).
- Enfermedades con causas metabólicas adquiridas.

2.2.2.4. Fisiopatología²³

El fundamento fisiopatológico de las crisis epilépticas es una descarga anormal y exagerada de cientos de células neuronales del cerebro. Esto es originado cuando se presenta una falla en los mecanismos que son necesarios en la terminación de la actividad epiléptica. Esta actividad neuronal origina el incremento en el ritmo metabólico cerebral, el cual se da a partir de un aumento en el consumo de glucosa, adenosina trifosfato, oxígeno y otros sustratos celulares. El evento del mecanismo adrenérgica tiene relación con el aumento compensatorio en la taquicardia, flujo sanguíneo cerebral, hiperglicemia inicial mediada por catecolaminas y el glucagón, así como también hipertensión arterial.

Cuando se presenta la crisis epiléptica en un rango de tiempo entre los 5 a 30 minutos, periodo en el cual se empieza a manifestar la destrucción neuronal, por lo tanto, hay mecanismos compensatorios que se presentan en la primera fase, ya que éstos pueden prevenir el daño cerebral, sin embargo, existe el riesgo en el cual la compensación se afecta

en el periodo inicial, de esta manera se puede comprometer las vías aéreas, circulación, respiración y flujo sanguíneo cerebral.

2.2.2.5. Aspectos epidemiológicos

Estudios realizados sobre factores epidemiológicos y clínicos que son relacionados con la mortalidad en aquellos pacientes con cuadro epiléptico en el Hospital Cayetano Heredia Lima-Perú entre 2012 -2014 donde se Incluyó 94 pacientes con el diagnóstico de estatus epiléptico que fueron admitidos durante el período establecido. En el cual se compararon datos de los supervivientes con los datos de los fallecidos. Se recolectó la información de las historias clínicas en una ficha de datos para la elaboración de una base de datos. Se incluyeron a los pacientes mayores de 14 años que ingresaron por el servicio de Emergencia de Medicina del Hospital Cayetano Heredia con el diagnóstico de estatus epiléptico confirmado, se excluyeron a los pacientes en quienes se confirmó que el episodio actual de crisis convulsiva o no convulsiva tuvo una etiología no epiléptica. Los resultados fueron, la mortalidad intrahospitalaria fue de 8,51%. La media de edad fue de 41,8 años. Las principales etiologías halladas fueron la epilepsia idiopática (28,72%), la neurocisticercosis (14,89%) y la enfermedad cerebrovascular (14,89%). Se encontró que un 19,5% de pacientes habían abandonado el tratamiento antiepiléptico²⁴.

Otros estudios epidemiológicos realizados sobre estados y cuadros epiléptico convulsivos en adultos que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de Lima, Perú en el periodo del 2011-2013. Con el fin de detallar todas las características clínicas y la evolución del estado epiléptico convulsivo (EEC) en todos los pacientes adultos atendidos en el servicio, la metodología fue prospectivo, se recolectaron los datos y examinaron la historia clínica de emergencia, se realizó un examen físico, neurológico y evaluación de los exámenes de laboratorio. Resultados, el estudio estuvo conformado por 28 pacientes todos mayores de 17 hasta los 31 años. De esa muestra se obtuvo que 57% fueron hombres y 89% presentaba antecedentes de epilepsia. La causa principal del EEC fue la falta del cumplimiento en la medicación antiepiléptica (54%). El ansiolítico diazepam seguido de la fenitoína sódica fue el tratamiento antiepiléptico más utilizado en un 75% y el índice de EEC refractario fue en un 4%. Obteniendo las conclusiones, que la mayoría de los pacientes fueron adultos jóvenes, varones, con antecedentes registrados de epilepsia los cuales presentaron un EEC por la falta de cumplimiento en el consumo

de la medicación antiepiléptica, sin embargo, respondieron de forma favorable al tratamiento con diazepam seguido de fenitoína sódica²⁵.

2.2.2.6. Factores de riesgo asociados²¹

- Daños traumáticos en el cerebro.
- Daños de hipoxia cerebral natal.
- Infecciones iniciales en el sistema nervioso central.
- Lesiones crónicas con degeneración en el sistema nervioso central.

2.2.2.7. Clasificación de los tipos de crisis epiléptica

Al inicio de una crisis, algunas personas experimentan una sensación de aviso o alerta llamada "aura". El aura epiléptica puede aparecer bastante tiempo antes y le permite a la persona evitar posibles lesiones e incluso detener la progresión de la crisis, el tipo de aura varía entre las personas. Algunas sienten un cambio en la temperatura corporal, otras expresan sensación de tensión o ansiedad. En muchos casos el aura epiléptica se presenta bajo la forma de un sonido musical, un sabor extraño o un olor particular, también un aura puede aparecer sin que sea seguida por una crisis parcial compleja o generalizada. Debe tenerse presente que el aura es parte de la crisis, sin embargo, encontramos una clasificación más específica de los diferentes tipos de crisis.

2.2.2.7.1. Crisis parciales. La característica más principal es cuando hay una descarga eléctrica anormal en el cerebro y está se encuentra limitada en un sector determinado.

a. Crisis parciales simples. El paciente puede experimentar sacudidas súbitas en una parte del cuerpo (parcial simple motora), distorsiones en la percepción auditiva o visual, opresión epigástrica o una sensación súbita de miedo, etc. Es decir, los son síntomas motores, sensitivos, sensoriales y psíquicos.

b. Crisis parciales complejas. Conocidas además como psicomotoras o epilepsia del lóbulo temporal, consisten en la alteración o estrechamiento de la conciencia, donde los testigos ven al paciente confuso o aturdido, es ahí donde se produce actos motores automáticos complejos (automatismos) como chasquido de labios, deglución, tocarse la ropa o caminar sin propósito. El paciente no puede recordar lo sucedido durante la crisis, y como involucra áreas motoras, lo más adecuado es denominarla epilepsia frontón temporal. La mayoría de las crisis parciales complejas duran entre 1-3 minutos, pero otras

pueden ser prolongadas (status parcial complejo), que se traduce como un estado confusional de observación más frecuente en la tercera edad y debe pensarse en esta entidad una vez descartadas causas tóxicas, metabólicas etc. Es decir, una crisis parcial simple presenta estrechamiento de la conciencia desde el comienzo.

c. Crisis parciales que evolucionan a crisis generalizada

- Crisis parciales simples que evolucionan a generalizadas.
- Crisis parciales complejas que evolucionan a generalizadas.
- Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas y luego a crisis generalizadas.

2.2.2.7.2. Crisis generalizadas entre no convulsivas y convulsivas.

a. No convulsivas

- **Crisis de ausencia típica (petit mal).** Este tipo de epilepsia se presentan en niños y se caracterizan por lapsos de inconsciencia breves de 5-15 segundos, durante este tiempo el paciente se queda con la mirada fija en el espacio o con los ojos dirigidos hacia arriba y luego de ese tiempo tranquilamente el paciente retoma su actividad.
- **Crisis de ausencia atípica.** El síndrome de Lennox-Gastaut es una encefalopatía epiléptica secundaria a tiene múltiples causas dentro de ellas presenta crisis de varios tipos como son las crisis ausencias atípicas, mioclónicas, atónicas, tónicas, tónico - clónico, etc. Hay un deterioro mental progresivo.

b. Convulsivas

- **Crisis mioclónicas.** Consisten en la presencia de rápidas sacudidas musculares, unilaterales o bilaterales y se presentan en síndromes epilépticos específicos.
- **Crisis clónicas.** Son más comunes en niños y se parecen a las crisis mioclónicas, excepto porque hay pérdida de la conciencia y la frecuencia de las sacudidas es más lenta.
- **Crisis tónico-clónica (grand mal).** Es una convulsión generalizada que evoluciona en dos fases. En la fase tónica, donde paciente pierde la conciencia, con caída y rigidez corporal; luego emite un estridor secundario a la espiración forzada por cierre de la glotis. La fase tónica se entrecorta por periodos breves de relajación; luego los periodos de relajación son más frecuentes y dan comienzo a la fase clónica. En esta etapa las extremidades se sacuden, acompañándose con aumento de la frecuencia cardiaca y de

la presión arterial, esta crisis dura 1-2 minutos y una vez finalizada ésta la conciencia se recupera lentamente.

- **Crisis tónicas.** Consisten en presencia de espasmos tónicos de los músculos faciales y del tronco, asociados con flexión de las extremidades superiores y extensión de las extremidades inferiores. Son más frecuentes en niños y pueden provocar caídas graves.
- **Las crisis atónicas.** Se caracterizan por caídas súbitas provocadas por pérdida en el tono de los músculos posturales, se presentan con más frecuencia en niños con el síndrome de Lennox-Gastaut y ocasionan traumas repetidos²⁶.

2.2.2.8. Diagnóstico²⁷

a. Anamnesis y exploración física

- Es fundamental el momento interrogatorio de forma detallada, dado que en la mayoría de los casos el diagnóstico de una crisis convulsión se basa solamente en el cuadro clínico, donde muchos de los datos que se encuentran en la exploración y en los estudios del laboratorio suelen ser generalmente normales.
- En primer lugar, las preguntas deberían indicar hacia los síntomas que ocurrieron antes del episodio epiléptico, de esta forma poder evidenciar las crisis convulsivas, diferenciando con otros fenómenos paroxísticos.
- La anamnesis no farmacológica debe también indicarse sobre los factores de riesgo y los que desencadenan. Entre aquellos factores que predisponen a tener padecimientos de convulsiones, se pueden encontrar en el antecedente de convulsiones con estados febriles, las auras o convulsiones cortas, siendo éstas no reconocidas como tales, así como también los antecedentes familiares de epilepsia.
- Deben identificarse aquellos factores de origen epileptógenos, como el haber tenido previamente algún traumatismo cerebral, un tumor, una malformación vascular o un accidente cerebrovascular.
- Durante la exploración física general, se debe realizar la búsqueda de signos de enfermedades generales o infección, también se recomienda realizar una exploración muy detallada de la piel en la cual se pueda revelar una serie de signos y de trastornos neurocutáneos, como hepatopatía crónica, esclerosis o nefropatía.
- Es importante realizar la búsqueda de la presencia de signos y síntomas de traumatismo craneal, así como de consumo de drogas o alcohol. La auscultación del órgano del

corazón y de las arterias carótidas, que permiten determinar ciertas anomalías que predisponen a tener un accidente cerebrovascular.

b. Pruebas en el laboratorio

- Las pruebas y análisis de rutina están indicados para poder realizar la identificación de las causas metabólicas que se presentan con mayor frecuencia de convulsiones, como es el caso de las alteraciones en los electrolitos, el calcio, la glucosa o el magnesio y la enfermedad renal y hepática.
- Si encontramos una punción lumbar, ésta no indica si existe alguna sospecha de encefalitis o meningitis, por lo tanto, es obligatoria que todos los pacientes con infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que se realicen los exámenes.

a. Electroencefalografía

- Es de suma importancia el evaluar a través de una electroencefalografía, tan pronto como sea pueda realizar, a todo aquel paciente que presente un posible cuadro convulsivo, este debe ser medido de acuerdo a la actividad eléctrica del encéfalo, la cual debe estar registrada por medio de electrodos ubicados en el cuero cabelludo. La diferencia de potencial entre los pares de electrodos es ampliada y vista en un monitor de computadora, en papel o en un osciloscopio.
- Las características del electroencefalograma normal, va ser de acuerdo a la edad del paciente y del nivel de conciencia que presente. El efecto registrado representa aquellos potenciales sinápticos.

2.2.2.9. Tratamiento

2.2.2.9.1. Tratamiento natural

En la actualidad no se encuentran muy establecidas el tratamiento para la epilepsia con plantas naturales, Sin embargo, se puede acompañar a los tratamientos con una dieta que sea también un complemento útil en el tratamiento de las carencias nutricionales que son causadas por los fármacos anticonvulsivos.

a. Dieta cetogénica

Este tipo de dieta es una buena alternativa para el tratamiento en cuadros de epilepsia refractaria, consiste en el consumo de una dieta con alta concentración de grasas y baja en carbohidratos, esta dieta se usa tradicionalmente en niños por dos motivos, la primera por la mayor capacidad y respuesta del cerebro del niño para usar cuerpos cetónicos y segundo porque sostiene una igual concentración de glucosa a nivel de la

masa cerebral, el cual presenta una relación con el cerebro maduro. Para poder obtener energía que pueden ser metabólicamente usable, las cuales se obtienen a partir de la degradación de los glúcidos como fuente inmediata de lípidos y de algunas proteínas como fuente secundaria²⁸.

a. Apoyo nutricional

Los pacientes que experimentan esta enfermedad epiléptica deberían incrementar su consumo de ciertas vitaminas y minerales esenciales. Ya que los medicamentos anticonvulsivantes pueden dañar ciertos órganos blancos como el cerebro, hígado y riñón. Esto hace el cuerpo disminuya la absorber o metabolizar ciertos nutrientes, por lo tanto, se sugiere que a través de la dieta o como suplemento alimenticio que pueden ser:

Folato. También conocido como ácido fólico, siendo una vitamina que se encuentra naturalmente en diversos alimentos, éste realiza una función de suma importancia en muchos aspectos que son vitales para la salud. Desafortunadamente, en su mayoría los fármacos utilizados para tratar y prevenir las convulsiones pueden disminuir los niveles de folato en el cuerpo.

Biotina. Es usada en el crecimiento celular y en la producción de ácidos grasos, sin embargo, numerosos anticonvulsivos como el ácido valproico pueden reducir los niveles esta vitamina esencial afectando su absorción.

Calcio. Es un mineral esencial para los huesos, su deficiencia puede producir trastornos óseos, los medicamentos como los anticonvulsivos pueden incrementar el riesgo de osteoporosis, ya que estos dañan el metabolismo del calcio y vitamina D.

Vitamina D. Conocida como calciferol, es una provitamina que se obtiene por la ingesta de alimentos y por la modificación del colesterol debido a la exhibición de los rayos solares, teniendo como función la regulación del paso del calcio hacia los huesos. Los fármacos anticonvulsivantes pueden inhibir con la actividad de la vitamina D, siendo éste otro factor que contribuye a los problemas. Por lo tanto, una controlada exposición a la luz del sol puede ayudar a mejorar los efectos de los anticonvulsivos sobre la vitamina D a través de la estimulación en la piel en la absorción de la vitamina.

- **Vitamina K.** Es reconocida también como fitomenadiona, tiene una función importante ya que interviene en los procesos de coagulación de la sangre. Los fármacos anticonvulsivantes como fentoína, carbamazepina, fenobarbital y la primidona estimulan la desintegración normal que tiene la vitamina K hacia los subproductos inactivos, que de esa forma despojan a la vitamina K activa.

- **Carnitina.** Es un suplemento muy usada por los deportistas para quemar calorías. Los anticonvulsivantes pueden disminuir los niveles en el cuerpo de la sustancia carnitina, por tal motivo se sugiere que las personas que toman estos medicamentos deben consumir carnitina complementaria²⁹.

c. Alimentos que se debe evitar en la dieta

Se recomienda disminuir en gran porcentaje el consumo de sal e incorporar alimentos como las naranjas, las manzanas, las cebollas etc.

d. Plantas medicinales

Las plantas medicinales son también una buena alternativa para el tratamiento natural en la epilepsia, una de las plantas medicinales más populares para el tratamiento del sistema nervioso es *valeriana officinallis* en la epilepsia también resulta ser muy bueno contra los síntomas de excitabilidad ocasionado por una crisis epiléptica y actúa como coadyuvante en convulsiones infantiles.

La Familia de Convolvulaceae “Tumbavaquero” presenta para tratar problemas de epilepsia e histeria³⁰.

Cannabis es usado para diversos tratamientos de enfermedades como epilepsia, reumatismo, calambres menstruales, cólera, convulsiones³¹. Así mismo *Valeriana pannonii* es utilizado para el tratamiento en los desórdenes psicógenos y nerviosos, así también como la ansiedad, insomnio y epilepsia³². También *Kalanchoe pinnata* tiene actividad anticonvulsivante y sedante³⁹.

2.2.2.9.2. Tratamiento Farmacológico^{33, 34}

La terapéutica para los pacientes que tienen desordenes convulsivos comprende el tratamiento que van a suprimir las crisis convulsivas recurrentes mediante la utilización preventiva con fármacos antiepilépticos, para este tratamiento deben realizarse de forma individual, teniendo como base los distintos tipos y causas de convulsiones existentes, así como las diferencias comparativas en cuanto a eficacia y toxicidad de los fármacos antiepilépticos para cada paciente.

Los fármacos antiepilépticos se clasifican en:

a. Antiepilépticos comunes de primera generación:

- **Fenitoína sódica.** Es el primer antiepiléptico que presenta una potente acción frente a las crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas y también en las crisis parciales provocadas por electroshock ya que tiene relación estructural con el fenobarbital.

Farmacocinética. Su administración es por vía oral y en ocasiones por vía intravenosa. Es absorbida a nivel de la mucosa gastrointestinal su absorción oral es completa (> 95 %), Las concentraciones plasmáticas puede alcanzar después de 1 a 3 horas. Mientras tanto su vida media es de 22 horas y su unión a las proteínas plasmáticas es del 90%. La metabolización en el hígado y la eliminación en su totalidad son por el riñón siendo mayor del 95%.

Mecanismo de acción. Fenitoina sodica bloquea los canales de sodio, inhibiendo selectivamente las descargas con alta frecuencia, donde su actividad es regulando de la bomba ATPasa-Na⁺/K⁺. De esta manera tiende a restablecer el desequilibrio iónico que es provocado por un aumento de despolarización. Del mismo modo a concentraciones altas tiene la propiedad de inhibir la entrada de calcio durante el momento de la despolarización y su movilización intracelular, así interfiriendo con los sistemas dependientes de la calmodulina y de los nucleótidos cíclicos de esta forma inhibiendo la liberación de los neurotransmisores tanto inhibidores y excitadores. Su acción es en la corteza cerebral, afectando más a las neuronas normales que propagan las descargas del foco epiléptico.

Reacciones adversas. Las reacciones más usuales son diplopía y ataxia. Sin embargo presenta efectos relacionados con su utilización son las náuseas, estreñimiento, vómito, mareos, insomnio, hiperplasia gingival, erupción cutánea, ictericia y algunas alteraciones hematológicas.

- **Diazepam.** Es una de las seis benzodiazepinas más utilizadas en el tratamiento de las crisis epilépticas.

Farmacocinética. Es administrado mayormente por vía oral, parenteral y en algunos casos por vía rectal. Su absorción es con rapidez sobre el tubo digestivo y este alcanza concentraciones plasmáticas luego de 1 a 2 horas. Su distribución es casi en todos los tejidos del organismo. Atraviesa la barrera placentaria y la barrera hemato encefálica. Se unión a proteínas plasmáticas es del 98%, teniendo una vida media larga siendo de 20 a 50 horas. Su metabolización es en hígado y en tanto la eliminación se da por el riñón.

Mecanismo de acción. Diazepam tiene acción directamente en el SNC (sistema nervioso central), donde favorece la acción de GABA (ácido gamma-aminobutírico) de manera reduciendo las crisis epilépticas, también ayuda a la entrada de iones de cloruro en las neuronas a nivel del SNC. Estos iones de cloruro van a producir una potencialización en

la inhibición haciendo que haya una reducción de la capacidad de las neuronas para despolarizarse.

Reacciones adversas. Las reacciones más habituales están con somnolencia, diarrea, cefalea, euforia, mareo aumento o también depresión de la libido, aumento de peso y depresión respiratoria con aumento de las secreciones bronquiales.

b. Antiepilépticos clásicos de segunda generación:

Carbamazepina. Este fármaco tuvo como origen para el tratamiento de la neuralgia del trigémino; sin embargo, al pasar el tiempo se fue probando su eficacia en el tratamiento para la epilepsia.

Farmacocinética. Su absorción es por vía oral y es muy lenta, especialmente a dosis altas, se une el 75 % a las proteínas plasmáticas, su metabolización es en hígado convirtiéndose en un metabolito llamado epoxicarbamazepina, este a su vez puede tener efectos terapéuticos y tóxicos. Su eliminación es por metabolización microsómica hepática siendo (> 95 %), también provoca autoinducción enzimática por ende va reducir la semivida de eliminación por lo menos 30 horas por un tratamiento de 2 semanas.

Mecanismo de acción. El metabolito activo, 10,11-epoxi-carbamazepina inhibe la entrada de sodio bloqueando selectivamente a la descarga de alta frecuencia. Se dice también que a dosis altas es presenta acción presináptica el cual reduce el ingreso de calcio e inhibe la liberación de los neurotransmisores.

Reacciones adversas. Los efectos más conocidos después de la medicación son presencia de ataxia y diplopía. Otros efectos vinculados son reacciones cutáneas, náuseas somnolencia, vómito, dificultad para hablar, anorexia, zumbidos de oídos, arritmias cardiacas, alucinaciones y alteraciones hematológicas.

- **Valproato.** El ácido valproico o también conocido como dipropilacético es hallado estructuralmente vinculado con el GABA. Su tratamiento efectivo para convulsiones de tipo mioclónicas, generalmente es utilizado habitualmente como sal sódica (valproato sódico), sin embargo, también se puede usar como ácido (ácido valproico).

Farmacocinética. Su administración es usualmente por vía oral. Es absorbido rápidamente por la mucosa gastrointestinal. Puede llegar alcanzar concentraciones plasmáticas después de 1 a 4 horas. La vida media es de 6 a 16 horas. Su distribución es bicompartimental es decir está distribuido en todo el organismo y su unión a las proteínas plasmáticas es del 90%, su metabolización es en el hígado y eliminado por vía renal metabolizado.



Mecanismos de acción: El ácido valproico inhibe los canales de sodio, de esta forma facilitando la actuación y aumentando las concentraciones de GABA es decir la síntesis por medio del estímulo de la enzima ácido glutámico-descarboxilasa y así disminuyendo su degradación (por inhibición del ácido succínico deshidrogenasa y de la GABA-transaminasa). Estos hechos gabaminérgico incrementa la concentración cerebral de GABA a nivel sinaptosómico en áreas como la sustancia negra, inhibiendo la generalización de las crisis, también el ácido valproico actúa eliminando la excitación neuronal por el medio de una inhibición del canal de sodio voltaje dependiente.

Reacciones adversas. Las reacciones más habituales que puede presentar problemas, gastrointestinales como náuseas, vómitos, mareos, diarreas y dolor epigástrico, también puede alterar el sistema nervioso presentando temblores, depresión, insomnio, alucinaciones. En algunos pacientes puede desarrollar aumento de peso, alteración en el ciclo menstrual, hepatotoxicidad, hepatitis y alopecia.

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de investigación

Para el estudio fitoquímica de la identificación de los diferentes metabolitos se realizó el estudio descriptivo (Olga Lock, 1994).

Para comprobar la actividad anticonvulsivante de extracto hidroalcohólico de la raíz de *Valeriana pinnatifida R. & P* “valeriana”. Se realizó el estudio cuasi-experimental en grupos, donde se manipulo de manera intencional la variable independiente (Hernández Sampieri, 2014).

3.2. Diseño de investigación

Se realizó el diseño experimental clásico o pareados aleatorizados, para comprobar la actividad anticonvulsivante de extracto hidroalcohólico de la raíz de *Valeriana pinnatifida R. & P* “valeriana”, se dividió en 5 grupos conformado por 6 ratones albinos de cepa Balbin/C53/CNPB donde fue importante establecer la uniformidad de pesos de los animales asignados en los diferentes grupos de tratamiento.

3.3. Población y muestra

3.3.1. Población

La población de la presente investigación está compuesta por ratones albinos de cepa Balbin/C53/CNPB provenientes del bioterio (INS) del Instituto Nacional de Salud.

3.3.2. Muestra

Para la actividad anticonvulsivante se usaron 30 ratones jóvenes machos cepa Balbin/C53/CNPB de 3 meses de edad, con un peso entre 25 g a 35 g de peso corporal que se obtuvieron del bioterio del Instituto Nacional de Salud.

3.4. Materiales, equipos, solventes y reactivos

3.4.1. Material para la recolección de la planta

- Picota metal estwing.
- Bolsas y papel craft.

- Etanol 96° Alkofarma E.I.R.L.
- Termohigrómetro Digital marca EUROLAB - SH-110.

3.4.2. Materiales, equipos y solventes para la obtención del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida* R. & P. “Valeriana”

- Balanza, serie 56377, marca Soehnle.
- Estufa, Serie 51-11-004865, marca Memmert.
- Molino de mano, marca Corona.
- Campana extractora de marca KTPERU, Serie 51-11-004877.
- Recipiente color ámbar de 500 mL.
- Alcohol 70° Alkofarma E.I.R.L
- Bagueta y embudo de vidrio Pyrex.
- Vaso precipitado 500 mL vidrio Pyrex.
- Papel filtro.

3.4.3. Materiales, solventes y reactivos usados en el estudio fitoquímico

Materiales

- Tubos de ensayo 13 X 100 Mm vidrio Pyrex.
- Rejilla.
- Pipeta 5 mL vidrio Pyrex.

Solventes

- Acetona Meyer.
- Ácido etanoico.
- Agua destilada.
- Benceno Merck Peruana.
- Butanol.
- Cloroformo Merck Peruana.
- Éter dietílico Merck Peruana.
- Etanol Alkofarma E.I.R.L.
- Metanol Merck Peruana.
- Hexano Merck Peruana.

Reactivos

- Reactivo Molisch.
- Reactivo Ninhidrina.

- Reactivo Liebermann – Bouchard.
- Reactivo Dragendorff.
- Reactivo Shinoda.

3.4.4. Reactivos, materiales empleados en el estudio farmacológico

- Jaula de metal para ratones.
- Gorro, mascarilla y guantes de látex descartables N°6½ marca Nipro.
- Jeringas 1mL + agujas.
- Sonda orogastrica metálica.
- Solución salina 0,9%.

3.4.5. Fármacos utilizados

- **Fármaco inductor.** Pentilentetrazol 50 mg (PTZ). Es un fármaco de acción estimulante del sistema nervioso central muy potente, atraviesa la barrera hematoencefálica, es un antagonista no competitivo de los receptores GABA A. El PTZ es el modelo de primera elección para la investigación de fármacos con efecto anticonvulsivante³⁷.
- **Fármaco anticonvulsivante.** Diazepam 5 mg, laboratorio Farminindustria, lote 10478338, fecha de vencimiento abril 2021³⁵.

3.5. Métodos¹⁷

3.5.1. Preparación de la especie vegetal *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”

- **Recolección.** El momento óptimo para la recolección fue teniendo en cuenta la madurez de la planta, para obtener una gran cantidad de la concentración del principio activo. Se recolecto entre las 9:00 a.m. – 4.00 p.m. con temperatura de 12-20°C, su acondicionamiento fue en un papel craft, los órganos recolectados fueron raíces donde se sacudió retirando los restos de la tierra.
- **Selección.** Los criterios fueron en espacios sombreados y sin humedad, fue necesario almacenarlas de forma individual sin mezclar con otras plantas, para evitar confusión, con papel craft se asignó a cada uno de ellos en iniciales con sus datos respectivos.
- **Desecación.** Se secó a temperatura ambiente “Secado al aire libre”. Este procedimiento consistió en exponer el material vegetal poco frágil a exposición del sol durante todo el día, extendido en capas delgadas sobre papel (no directamente sobre el suelo), para facilitar la aireación y la pérdida de humedad y evitar el desarrollo de mohos.

- **Molienda.** Una vez seca la muestra “raíz”, se pasó a moler la muestra en un molino manual. Después de la molienda se homogenizo la muestra separando una porción de 20 a 50 g para la maceración.
- **Maceración.** Se preparó varias porciones colocando la muestra vegetal seca molida siendo 50 g en un recipiente color ámbar con la cantidad de 500 mL de etanol de 70°, a temperatura ambiente, dejando reposar en un lugar fresco y oscuro, el tiempo requerido para partes duras (como raíces y cortezas), recomendable de 31 días, durante todo ese tiempo se hizo movimientos de rotación dos veces al día. (**Anexo 2**).
(**Anexo 3**) Diagrama del flujo para la obtención del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”.

3.5.2. Estudio fitoquímico

3.5.2.1. Prueba de solubilidad³⁵

Para la realización de la prueba de solubilidad, se colocaron 1 mL del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana” en diferentes tubos de ensayo y luego se les añadió 1 ml los siguientes solventes: Acetona, ácido etanoico, agua destilada, benceno, butanol, cloroformo, éter dietílico, etanol, metanol y hexano.

3.5.2.2. Análisis fitoquímico del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”

Se realizó las pruebas de precipitación y coloración para observar la presencia de metabolitos presentes en el extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana. Para ello se sometió a preparar una pequeña cantidad en un solvente soluble al extracto (agua destilada) 1 mL en cada tubo de ensayo con la bagueta luego se agregó a cada tubo de ensayo los siguientes reactivos identificación de las pruebas: Reactivo Molisch, reactivo Ninhidrina, reactivo Liebermann – Bouchard, reactivo Dragendorff y el reactivo Shinoda. (**Anexo 4**).

(**Anexo 5**) Diagrama del flujo de los analisis fitoquímicos extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”.

3.5.3. Estudio farmacológico

3.5.3.1. Prueba de toxicidad Test de Irwin

Antes de determinar la actividad anticonvulsivante, como paso inicial se determinó la toxicidad aguda a dosis límite de 2000 mg/kg. Descrito según el protocolo de OCDE (Salud humana y medio ambiente). Se trabajó en un total de 12 ratones albinos de cepa Balbin/C53/CNPB jóvenes de sexo hembras ya que son generalmente un poco más sensibles, la temperatura en la sala experimental de animales fue de 22°C, la secuencia fue 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, para ello se dividió en 6 ratones como control y los otros 6 ratones en grupo tratado, la administración del extracto hidroalcolico fue por vía oral a una sola dosis por sonda utilizando un tubo estomacal previo ayuno todo ello dependiendo del peso corporal de cada animal, el ensayo tuvo una duración de 14 días, donde se observaron de manera individual luego de la dosificación al menos una vez durante los primeros 30 minutos del primer día y luego diariamente, donde cada día se anotó la variación de peso y manifestación de comportamiento de perfil neurológico incluidos en el test de Irwin³⁸. (**Tabla 3**)

Los datos que se obtuvieron podrán ayudar a determinar el rango de la dosis para ser probada en otros estudios de seguridad.

3.5.3.2. Evaluación de la actividad anticonvulsivante del extracto hidroalcohólico de la raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”

Se evaluó con el modelo experimental convulsiones inducidas químicamente por pentilenotetrazol, con el fin de evaluar la actividad anticonvulsivante del extracto hidroalcohólico de la raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”. Los animales de prueba, contaron con peso aproximado de 25 a 35 g ratones albinos de cepa Balbin/C53/CNPB, machos que se encontraron totalmente aislados en el laboratorio, también se siguió las recomendaciones de los ciclos de luz y oscuridad a una temperatura ambiente de T 25 °C, humedad 60% su alimentación fue controlada. Luego fueron divididos en 5 grupos de 6 ratones:

- Grupo 1. Blanco, se administra suero fisiológico
- Grupo 2. Control, PTZ 80 mg/kg sub cutáneo
- Grupo 3. Referencia, PTZ 80 mg/kg, s.c + Diazepam 5 mg/Kg v.o
- Grupo 4. Tratado, PTZ 80 mg/kg + EHVP 300 mg/Kg.
- Grupo 5. Tratado, PTZ 80 mg/kg + EHVP 400 mg/Kg

Una vez dividida y marcada en la cola de los ratones fueron colocadas en jaulas de metal para los tratamientos y observaciones, al grupo 1 se le administro suero fisiológico, grupo

dos solo PTZ 80 mg/kg vía sub cutáneo, al grupo 3 se le dio media hora antes Diazepam 5 mg/Kg v.o luego el PTZ 80 mg/kg y a los grupos 4,5 se les dio media hora antes el EHVP para luego administrales PTZ 80 mg/kg. En seguida se pasó a realizar la filmación y observaciones correspondientes a cada jaula, se valoró por parámetros como es el periodo de latencia (tiempo transcurrido desde la administración del tratamiento hasta la aparición del primer efecto convulsivo), Duración (presencia de las convulsiones observadas por el total de 30 minutos), Frecuencia (El número de veces que convulsiona durante 30 minutos) y la severidad (Es el nivel de convulsión que presenta el animal pudiendo llegar hasta la muerte). Esta última es evaluada por la escala de reactividad convulsiva de 0-5 según el grado de intensidad convulsiva.

- 0. ningún comportamiento convulsivo.
- 1. perturbaciones mioclónicas.
- 2. crisis clónicas sin pérdida del reflejo de enderezamiento.
- 3. crisis clónicas con pérdida del reflejo postural.
- 4. extensión tónica de las patas posteriores.
- 5. extensión tónica con muerte³⁹.

(Anexo 7). Diagrama del flujo de Actividad anticonvulsivante del extracto hidroalcoholico de raíz de *Valeriana Pinnatifida* R. & P. “Valeriana”.

3.5.3.2.1. Aspectos bioéticos y legales en el manejo de los animales de experimentación

El marco ético señala que los animales de experimentación no deben ser sometidos a sufrimiento físico o psicológico y se regula por estrictas normas bioéticas. Por lo tanto, los animales que conformaron en el estudio estuvieron debidamente cuidados en el bioterio incluyendo el área totalmente separada con condiciones de limpieza, con alimentación adecuada. En el caso de los procedimientos luego de la prueba de toxicidad por bienestar de los animales fue necesario proceder a la eutanasia para evitar sufrimiento lo cual señala la Asociación Americana de Médicos Veterinarios. Del mismo modo en la prueba experimental de la actividad anticonvulsivante se tuvo en cuenta criterios y principios en el trabajo. En el caso de los ratones que se encontraban en estado moribundo o muy grave presentando angustia se les llevo a la muerte humanamente⁴⁰.

IV. RESULTADOS

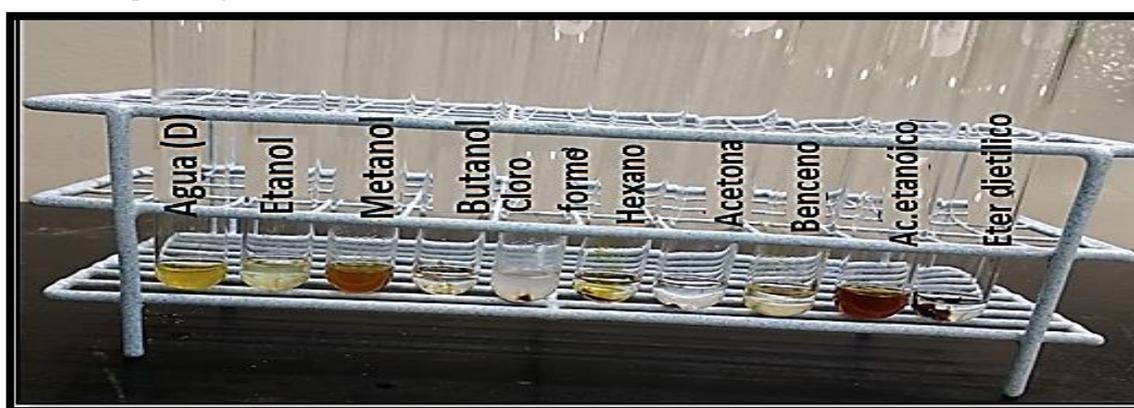
4.1. Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de la raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”.

Tabla 1. Resultados de la prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de la raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”.

Solvente	Resultados
Acetona	Insoluble
Ácido etanoico	Soluble
Agua destilada	Soluble
Benceno	Insoluble
Butanol	Insoluble
Cloroformo	Insoluble
Éter dietílico	Insoluble
Etanol	Insoluble
Metanol	Soluble
Hexano	Insoluble

Fuente propia

Fig. 1. Resultados de la prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de la raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”.



La solubilidad presentada en los solventes polares como en el agua, metano y ácido acético. Debido al componente de los grupos funcionales OH que le confiere carácter polar y el EHVP contiene en su composición el ácido valerianico y hace que sea más soluble en estos solventes polares.

4.2. Análisis fitoquímico del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”.

Tabla 2. Resultados del análisis fitoquímico del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”.

Metabolito	Prueba Química	Resultados (*)
Alcaloides	Dragendorff	+
Azúcares reductores	Molish	+
Proteínas	Ninhidrina	+
Terpenos	Liebermann-Burchard	+
Flavonoides	Shinoda	-

LEYENDA (*): (+) presencia, (-) ausencia.

Fuente propia.

Fig. 2. Resultados del análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”.



Fuente propia

En el estudio del análisis fitoquímico se identificó a los metabolitos alcaloides y terpenos en el extracto hidroalcohólico, es importante ya que estudios previos mostraron que estos metabolitos le confieren las propiedades anticonvulsivas (Nsour et al., 2000). Es decir, estos compuestos tienen en común ya que están formados por la unión de un número entero de unidades pentacarbonadas ramificadas derivadas del isopreno.

4.3. Toxicidad aguda del extracto del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”.

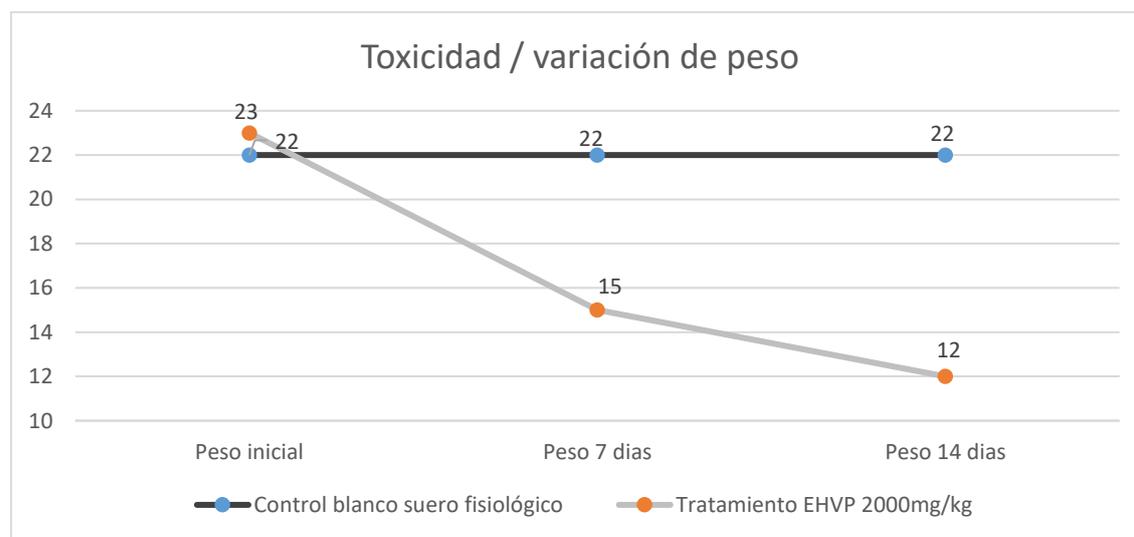
Tabla 3. Resultado de toxicidad aguda a dosis limite (2000 mg/Kg) del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”.

Grupo tratado	# animales de experimentación	Peso corporal (g)				
		Basal	7 días	14 días	Sobre vivos	Muerte
Grupo control	6	22	22	22	6/6	6/0
Grupo tratado	6	23	15	12	6/3	6/3

Fuente propia.

Se puede observar que existe variación significativa en el peso.

Fig. 3. Grafico del resultado de toxicidad aguda a dosis limite (2000 mg/Kg) del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”.



Fuente propia.

En el estudio de la prueba de toxicidad aguda a dosis (2000 mg/Kg). En esta prueba los animales fueron observados en el comportamiento del peso corporal durante el tiempo determinado, es decir cada día se le tomo el peso, de esta manera se pudo medir que al pasar los días iban disminuyendo como muestra la (tabla 3), también observamos que 2 animales de experimentación murieron el día 7 y otro el día 9. Finalmente quedando 3 vivos y 3 muertos por lo tanto no produjo letalidad a la dosis empleada.

4.3.1. Prueba de IRWIN

Tabla 4. Resultado del test de Irwin a dosis 2000 mg/Kg del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”.

Interpretación de variación del puntaje (aumento o disminución)			
Parámetros	Signos y síntomas	Puntaje inicial	Puntaje final
Comportamiento	Miedo	0	4
	Ataxia	4	8
Depresión SNC	Catatonía	4	2
	Signos autonómicos	4	0

Interpretación: Estado depresivo

Puntaje (*) se califica: valor 0 no está presente, 4 a 0 si disminuye, 4 a 8 si aumenta, rango de puntajes de 0 a 16.

Fuente propia.

En la tabla nos muestran los hallazgos durante el test de Irwin aplicado a ratones administrados con el EHVP. Por ello se evaluó el comportamiento mediante parámetros que califican el comportamiento según muestra en la leyenda. De tal manera nos permita desarrollar aspecto de detectar efectos adversos que pueda presentar el EHVP sobre el comportamiento general y para evaluar neurotoxicidad antes de realizar la actividad anticonvulsivante, como muestra el cuadro los animales presentaron depresión del sistema nervioso ello se podría interpretar que es debido a la actividad depresora de EHVP.

4.4. Actividad anticonvulsivante del extracto hidroalcohólico de la raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “Valeriana”.

4.4.1. Período de latencia de la primera convulsión, en minutos, inducido por pentilentetrazol para los diferentes grupos de administración.

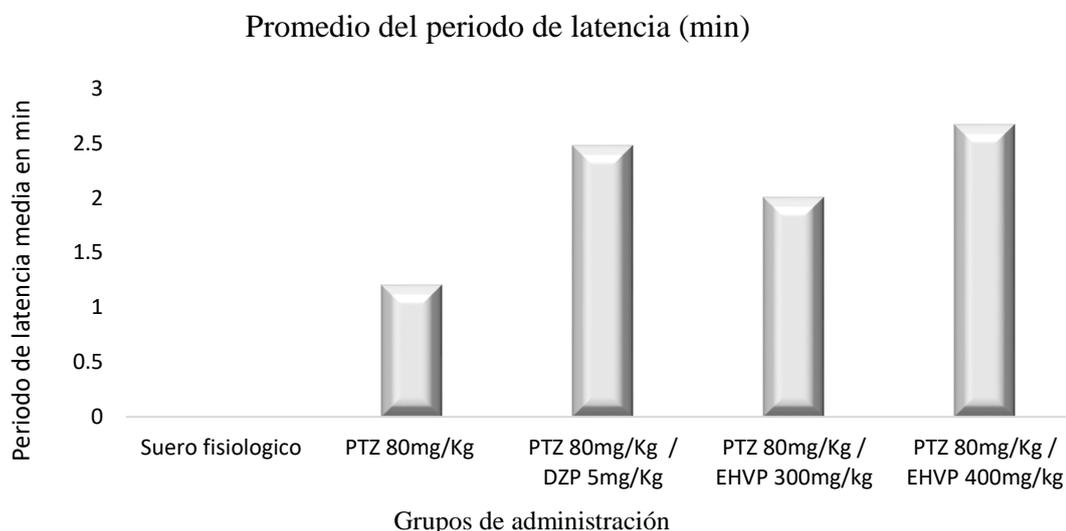
Tabla 5. Resultado del período de latencia de la primera convulsión en minutos.

Período de latencia de la primera convulsión en minutos		
Grupos tratados		Promedio latencia media (min.)
Suero fisiológico		0
PTZ 80mg/Kg	# Animal de experimentación (6)	1.2
PTZ / DZP 5mg/Kg		2.5
PTZ /EHVP 300mg/kg		2
PTZ /EHVP 400mg/kg		2.7

LEYENDA (*): EHVP (Extracto hidroalcohólico de *valeriana pinnatifida*), SF (suero fisiológico), PTZ (Pentilentetrazol), DZP (Diazepam).

Fuente propia

Fig. 4. Grafico del resultado del período de latencia de la primera convulsión en minutos.



Los indicadores que se tomaron en cuenta en la determinación de la actividad anticonvulsivante fueron; el período de latencia, como podemos observar los promedio para la primera convulsión clónica inducida por PTZ en los distintos grupos, fueron para el PTZ (1.2 min), diazepam, (2.5 min), EHVP 300 mg/kg (2 min) y 400 mg/kg (2.7 min).

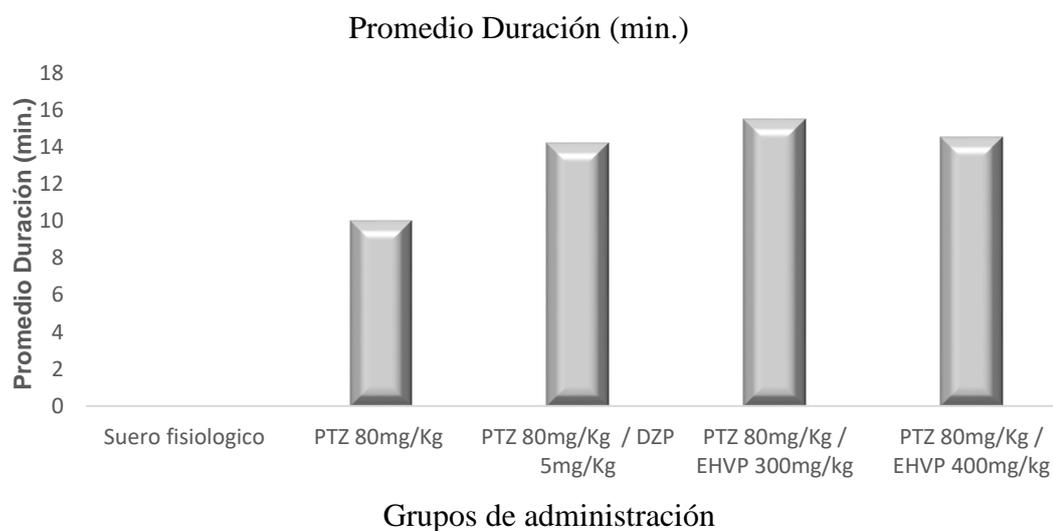
4.4.2. Tiempo total de duración de las convulsiones inducidas por el pentilentetrazol para los diferentes grupos de administración.

Tabla 6. Resultado del tiempo total de duración de las convulsiones en minutos.

Tiempo total de duración de las convulsiones		
Grupos tratados		Promedio Duración (min.)
Suero fisiológico		0
PTZ 80mg/Kg	# Animal de experimentación (6)	10
PTZ / DZP 5mg/Kg		14.2
PTZ /EHVP 300mg/kg		15.5
PTZ /EHVP 400mg/kg		14.5

Fuente propia.

Fig. 5. Gráfico de resultado del tiempo total de duración de convulsiones en minutos.



Fuente propia.

Los indicadores que se tomaron en cuenta en la determinación de la actividad anticonvulsivante fueron; el tiempo total de la duración de las convulsiones, como podemos observar los promedios de la duración de las convulsiones inducida por PTZ en los distintos grupos, fueron para el PTZ (10 min), diazepam, (14.2 min), EHVP 300 mg/kg (15.5 min) y 400 mg/kg (14.5 min).

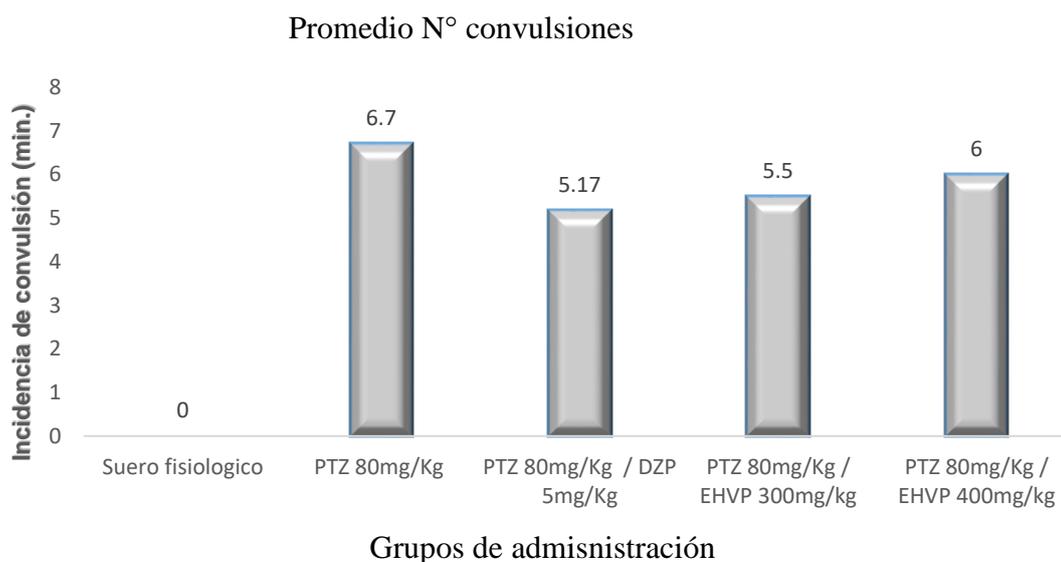
4.4.3. Frecuencia de las convulsiones por 30 min, inducido por PTZ para los diferentes grupos de administración.

Tabla 7. Resultado de la frecuencia del número de las convulsiones.

Frecuencia del número de convulsiones por 30 min		
Grupos tratados		Promedio de la frecuencia de convulsiones
Suero fisiológico		0
PTZ 80 mg/Kg	# Animal de experimentación (6)	7
PTZ / DZP 5 mg/Kg		5
PTZ /EHVP 300 mg/kg		6
PTZ /EHVP 400 mg/kg		6

Fuente propia.

Fig. 6. Grafico del resultado de frecuencia de número de convulsiones.



Fuente propia.

Los indicadores que se tomaron en cuenta en la determinación de la actividad anticonvulsivante fueron; la frecuencia de las convulsiones, como podemos observar los promedios de la frecuencia de las convulsiones inducida por PTZ en los distintos grupos, fueron para el PTZ (7 veces), diazepam, (5 veces), EHVP 300 mg/kg (6 veces) y 400 mg/kg (6 veces mint).

4.4.4. Distribución de los animales de experimentación según grado de severidad de las convulsiones inducidos por pentilentetrazol.

Tabla 8. Resultado de severidad de las convulsiones evaluada en una escala de 0-5.

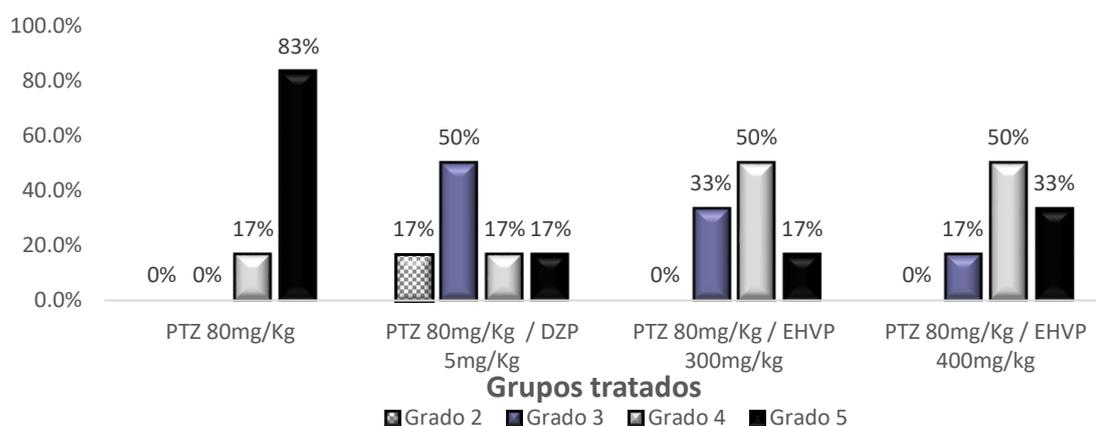
Tratamiento	Grado de Severidad											
	Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4		Grado 5		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
PTZ 80mg/Kg	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	16.7%	5	83.3%	6	100.0%
PTZ 80mg/Kg / DZP 5mg/Kg	0	0.0%	1	16.7%	3	50.0%	1	16.7%	1	16.7%	6	100.0%
PTZ 80mg/Kg / EHVP 300mg/kg	0	0.0%	0	0.0%	2	33.3%	3	50.0%	1	16.7%*	6	100.0%
PTZ 80mg/Kg / EHVP 400mg/kg	0	0.0%	0	0.0%	1	16.7%	3	50.0%	2	33.3%	6	100.0%

*LEYENDA: (0). Ningún comportamiento convulsivo, (1). perturbaciones mioclónicas. (2). Crisis clónicas sin pérdida del reflejo de enderezamiento, (3). Crisis clónicas con pérdida del reflejo postural. (4). Extensión tónica de las patas posteriores, (5). Extensión tónica con muerte.

*Existe estadísticamente significativo del grado de severidad entre el grupo control y EHVP 300 mg/kg

Fuente propia.

Fig. 7. Grafico del resultado del grado de severidad de las convulsiones evaluada en una escala de 0-5, en las convulsiones inducida por pentilentetrazol para los diferentes grupos.



Fuente propia.

Para determinar el grado de severidad según muestra la tabla 8, llevadas al 100%, en el grupo de PTZ de los 6 ratones 5 llegaron hasta el grado 5 siendo 83.3 % de severidad, con PTZ / DZP de los 6 ratones 1 ratón llegó hasta el grado 5, siendo en total del 16.7% severidad, con PTZ / EHVP 300 mg de los 6 ratones 1 ratón llegó hasta el grado 5, siendo en total del 16.7% de severidad igual que el grupo de referencia y con PTZ / EHVP 400mg de los 6 ratones 2 ratones llegaron hasta el grado 5, siendo en total del 33.3% severidad.

4.4.5. Porcentaje de protección a la mortalidad inducido por PTZ.

Tabla 9. Porcentaje de sobrevivencia de animales de experimentación con EHVP.

Grupos tratados	N° total de animales de experimentación	N° Sobrevivientes	N° Muertos	Porcentaje de sobrevivencia (%)*
PTZ	6	0	6	0 %
PTZ / DZP 5mg/Kg	6	5	1	83.3 %
PTZ / EHVP 300 mg/kg	6	5	1*	83.3%
PTZ / EHVP 400 mg/kg	6	4	2	66.6 %

*El porcentaje de sobrevivencia corresponde al índice de protección expresado en otros estudios.

Fuente propia.

*Existe estadísticamente significativa entre el grupo control y EHVP 300 mg/kg.

En la observación del porcentaje de protección del EHVP frente a la inducción de las convulsiones por pentilentetrazol, mostro en los grupos PTZ / DZP (referencia) y de PTZ / EHVP 300 mg una protección del 83.3 % es decir de 6 ratones murieron 1 siendo más efectivos, y el grupo de PTZ / EHVP 400 mg fue 66.6% de los 6 ratones 2 murieron en la prueba mostrando baja proteccion. Por lo tanto, se debe destacar que el EHVP 300mg de la especie confiere grado de protección pudiéndose decir que es debido a que es probable que presenta mecanismos GABAérgicos, como manifiesta (Arévalo D. 2006) que la mayoría de los extractos vegetales, puedan haber estimulado receptores GABA A, para producir su efecto anticonvulsivante.

V. DISCUSIÓN

Se realizó el estudio de la actividad anticonvulsivante del extracto hidroalcohólico *Valeriana pinnatifida R. & P.* “valeriana” en ratones albinos de cepa Balbin/C53/CNPB, utilizando el método de convulsión inducida químicamente por el pentilentetrazol 80 mg/Kg; los resultados obtenidos mostrados en la tabla 12.

En la prueba de solubilidad mostrada en la tabla 1 y figura 1, muestra que el EHVP es soluble en los solventes polares como es en el agua, metano y ácido acético. Debido a que estos solventes tienen en su composición grupos funcionales OH que le confiere carácter polar, en el caso del EHVP contiene en su composición el ácido isovalérico responsable del olor característico de familia de las valerianáceas y hace que sea a fin a estos solventes (Giraldo, 2010). Por tener el grupo funcional al ácido carboxílico va permitir que haya formación de puentes de hidrógeno entre las moléculas, es decir la solubilidad en medio acuoso es función de pH⁴¹.

En el estudio del análisis fitoquímico se identificó a los metabolitos alcaloides y terpenos, es importante ya que estudios previos mostraron que estos metabolitos le confieren las propiedades anticonvulsivas (Nsour et al., 2000). Es decir, estos compuestos tienen en común ya que están formados por la unión de un número entero de unidades pentacarbonadas ramificadas derivadas del isopreno. Con respecto a Quintans J y col. Realizaron pruebas de una serie de familias de plantas naturales que poseen actividad anticonvulsivantes. De esta manera dieron a conocer que aquellas plantas que tenían en su composición cumarinas y triterpenoides presentan actividad anticonvulsivante⁴².

Arévalo G. y col. Realizaron el estudio fitoquímico y efectos sedativo e hipnótico de *Solanum melongena* var. *esculentum* (Dunal) Nees en *Cavia porcellus* en comparación con diazepam de las hojas. Teniendo como resultado en el análisis fitoquímico evidenciaron la presencia de triterpenos, flavonoides, esteroides, compuestos fenólicos y alcaloides⁴³. En caso del presente estudio al realizar el análisis de las pruebas de precipitación y coloración para observar para determinar la presencia de metabolitos se encontró que en el extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana, mostro presencia de Alcaloides, azúcares reductores, proteínas, terpenos y

ausencia de flavonoides. Ellos nos a entender que las presencias de estos metabolitos les da la actividad tranquilizante. (Tabla 1)

Con respecto al estudio de la prueba de toxicidad aguda a dosis limite (2000 mg/Kg). Presento una variación en el peso de los animales como se muestra en la (tabla 3), también observamos que 2 animales de experimentación murieron el día 7 y otro el día 9. Finalmente quedando 3 vivos y 3 muertos por lo tanto se produjo letalidad del 50% de la muestra a la dosis empleada. Sandra Y. y col. (2007). Con respecto a su estudio con el extracto de *H. tyttha* obtuvieron resultados favorables ya que no ejerció efectos letales en ratones según la prueba de Irwin, incluso tras la administración de 2000 mg/kg, v.o, si bien se observaron signos depresores del sistema nervioso central a partir de 120 mg/kg, v.o sin embargo no presentaron muerte.

Torres B. y col. En el estudio Valerenic acid and Valeriana officinalis extracts delay onset of Pentylentetrazol (PTZ)-Induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish), obtuvieron resultados de un sinergismo del ácido valerianico más clonazepam, prolongando el período de latencia para la aparición de convulsiones observando que el pez cebra mantiene su postura durante la exposición de 10 minutos a pentiltetrazol¹². En el presente estudio (tabla 5), se observa que el período de latencia para la primera convulsión es de 2 minutos con la inducción de Pentilentetrazol (80 mg/Kg), luego de la administración del EHVP (300 mg/kg).

Herrera O. y col. Determinaron el efecto anticonvulsivante del extracto etanólico de *Cyperus articulatus* L., inducido por PTZ en ratones, teniendo como resultado la disminución del inicio, duración y frecuencia de las convulsiones¹⁵. *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana” a dosis de 300 mg/Kg muestra disminución del inicio (1 minuto) y la frecuencia de ataque (incidencia) 6 eventos durante los 30 minutos de evaluación (Tabla 5, 6).

Kwaku C, y col. En su estudio *Maerua angolensis* DC. (Capparaceae) Stem Bark Extract Protects against Pentylentetrazole-Induced Oxidative Stress and Seizures in Rats, obtuvieron los siguientes resultados a una dosis de 300 mg/Kg y 1000 mg/Kg: periodo de latencia de 700 segundos, duración de las convulsiones de 200 segundos⁴⁴. Frente a dicho estudio, el extracto hidroalcohólico de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana” reporta como periodo de latencia a dosis de 300mg/Kg: 2 minutos (120 segundos) y a dosis de 400mg/Kg (promedio): 2.7 minutos (162 segundos), en cuanto a

la duración de las convulsiones a dosis de 300 mg/Kg fue un promedio de 15.5 minutos (902.5 segundos) y a dosis de 400 mg/Kg fue de 14.5 minutos (842.5 segundos), en este último un individuo de prueba murió a los 9 minutos. (Tabla 5 y 6).

Acuña D. y Cusi B. en el estudio fitoquímico cualitativo de la actividad anticonvulsivante del extracto acuoso de las partes aéreas de *Berberis boliviana* lechler (ch'eqche), con la inducción del PTZ, emplearon diferentes dosis de: 400, 800 y 1200 mg/Kg, obteniendo como resultados en los diferentes grupos: control (12 convulsiones), dosis de 400 mg/kg (8 convulsiones), 800 mg/Kg (4 convulsiones) y 1200mg/kg (2 convulsiones) y finalmente el grupo diazepam que no presentó ninguna convulsión clónica¹⁶. En el caso de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana” se utilizaron dosis de 300 y 400 mg/Kg, presentando la incidencia promedio (frecuencia) a dosis de 300 (6 convulsiones) y 400 (6 convulsiones). (Tabla 7).

Mora A. y Hernández M. en el estudio científico de la Actividad anticonvulsivante del extracto metanólico de tallo y raíz de *Kalanchoe pinnata* Lam, concluyeron que la efectividad del extracto metanólico disminuye su actividad aumentando la dosis y en el presenta de forma dosis-dependiente⁴⁵, haciendo una semejanza con *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana” se podría decir que presenta los mismos resultados ya que a 400 mg / Kg su actividad es menor en comparación de 300 mg/kg. (Tabla 12)

Arévalo D. y col. Demostraron que el extracto etanólico de *Valeriana Pavonii* Poepp (0.5 g/kg, v. o) tiene un índice de protección significativo de 40%, superado por la Fracción alcaloidal obtenida de *Valeriana Pavonii* Poepp (0.5 g/kg, v. o) con 70%¹¹, lo cual difiere de los resultados observados en la presente investigación (tabla 9) que evidencia el porcentaje de protección anticonvulsivante de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana, ascendente al 83.3%.

VI. CONCLUSIONES

1. El estudio fitoquímico demostró que el extracto hidroalcohólico de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”. Es soluble en los solventes polares como son: Agua destilada, metanol y el ácido etanoico. Análisis cualitativo demuestró la presencia de alcaloides, azúcares reductores, proteínas y terpenos
2. El estudio de toxicidad demostró que la dosis tóxica aguda está por debajo de 2000 mg/Kg. Se evidencia en el grupo tratado disminución de peso.
3. Se determinó que el extracto hidroalcohólico de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana” a dosis 300 mg/Kg presenta actividad anticonvulsivante estadísticamente significativa con el grupo control en relación al nivel de severidad y mortalidad.

VII. RECOMENDACIONES

1. De continuar con el estudio preclínicos, de la especie vegetal de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”, ya que presentan presencia de los metabolitos terpenos y alcaloides que tienen los efectos terapéuticos en el sistema nervioso central.
2. En cuanto a la preparación del secado dado al estudio se recomienda que debe ser a la luz de rayos del sol, ya que de esta forma se va obtener una mejor concentración del principio activo responsable de la acción terapéutica, dado a que se hizo las pruebas correspondientes.
3. El estudio de otras especies naturales con efectos anticonvulsivantes para tener muchas alternativas de tratamientos para esta enfermedad.
4. Se sugiere no la ingesta de especie vegetal *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana”, en concentraciones elevadas ya que puede ser toxico como fue probada y seguir estudiando sobre la toxicidad a dosis menor de 2000 mg/kg.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bermúdez A, Oliveira M, Miranda M, Velázquez D. La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: Una revisión de sus objetivos y enfoques actuales. *Revista caracas*. 2005, vol.30, n.8 [citado 2018-05-22], pág. 2. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S03781844200500080005.
2. Organización mundial de salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. Catalogación por la Biblioteca de la OMS; 2013. Pág. 6-7. [internet], mayo de 2018. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95008/9789243506098_spa.pdf;jsessionid=28AECBEBDAED798C3B5C6230ACCB4684?sequence=1.
3. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección de Salud Mental. Guía de Práctica Clínica de Epilepsia. RM N° 692-2006/MINSA [Internet], 2015; [acceso 22 mayo 2018]; pág. 6. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3392.pdf>.
4. Organización mundial de salud. Epilepsia. [internet], mayo de 2018, nota descriptiva N°999. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
5. Espinosa J, Sobrino F. Fármaco resistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos. *Revista de Neurología*. [internet]. 2015. [acceso 10 de abril 2018]. 61 (4): 159-166. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/6104/bo040159.pdf>.
6. León B, Ruiz H, Pavón J. Valerianaceae endémicas del Perú. *Rev. Perú. biol. El libro rojo de las plantas endémicas del Perú*, [internet] diciembre 2006. [accesado 06 oct 2015];13(2): 667. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/rpb/article/view/1929/1698>.
7. Venegas O. Situación de las enfermedades crónicas no transmisibles. [Internet], noviembre 2012. Disponibilidad en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/2283.pdf>.
8. Gallego M. Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. [Internet] Diciembre 2016. [accesado 08 dic 2017];27(4).327-332. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v77n4/a02v77n4.pdf>

9. Giraldo S, Rincón J, Puebla P, Marder M, Wasowski C, Vergel N, Francisco M. Isovaleramida, principio anticonvulsivo aislado de *Valeriana pavonii*. *Biomédica* 2010; 30:245-50.
10. Crespo R, García I. Plantas medicinales y Curativas. *Bioterio de la Facultad de Ciencias*. España 2005; 176-178.
11. Arévalo D, Martínez C, Rincón J, Guerrero M. Fracción Alcaloidal obtenida de *Valeriana Pavonii* Poepp con actividad anticonvulsivante. *Revista Colombiana Ciencias Química- Farmacéutica* [Internet] 2006. [acceso 06 Sep. 2015]; 35 (2): 168-176. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v35n2/v35n2a02.pdf>.
12. Torres Hernandez B, Valle Mojica L, Ortiz J. Valerenic acid and *Valeriana officinalis* extracts delay onset of Pentylentetrazole (PTZ)-Induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish). *BioMed Central Complementary and Alternative Medicine*. [Internet], 2015; [acceso 23 de mayo 2018], Disponible en: <https://bmccomplementaltermmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-015-0731-3>.
13. Rabiei Z. Efectos anticonvulsivos de las plantas medicinales con énfasis en los mecanismos de acción, Universidad de Ciencias Médicas Shahrekord. Irán.2017. [Internet]. [acceso 23 mayo. 2018].disponible en: https://ac.els-cdn.com/S2221169116311054/1-s2.0-S2221169116311054-main.pdf?_tid=cf552c98-03cd-4486-9013-33fccc45744d&acdnat=1527113658_2e1b56e72b3dd20ba9a18cc987377ef6.
14. Mostacero J, Castillo F, Mejía F, Gamerra O, Charcape J. Plantas Medicinales del Perú, Taxonomía, Ecogeografía, Fenología y Etnobotánica. (ed.) Trujillo Perú. Junio 2011; 634.
15. Herrera O, Santivanez R, Pari B, Enciso E, Campos V, Arroyo J, Efecto anticonvulsivo del extracto etanólico de *Cyperus articulatus* L. Convulsión inducida por pentilnetetrazol en ratones. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional San Luis Gonzales de Ica. [Internet], 2017; [acceso 23 mayo 2018]; 8 (2018): 95-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5755986/>.
16. Acuña D, Cusi B. Estudio fitoquímico cualitativo, actividad anticonvulsivante del extracto acuoso de las partes aéreas de *berberís boliviana lechler* (ch'eqche), en un modelo experimental inducido químicamente por pentilnetetrazol en animales de experimentación. [tesis de grado]. Facultad de Ciencias Químicas Físicas y

- Matemática Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. Perú. 2013.
17. Villar del Fresno A. Farmacognosia General. España 2010. Ed. Síntesis. 1999. Pág. 102.
 18. Villar del Fresno A. Carretero Accame. E. Fitoquímica farmacología y terapéutica. Departamento de Farmacología 2001. [acceso 25 de mayo 2018]. 98-106. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-valeriana-officinalis-fitoquimica-farmacologia-terapeutica-13019927>.
 19. Bruneton J. Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia España 1991. 1era edición 277-279.
 20. Crespo R, García Mora I. Plantas medicinales y Curativas. Bioterio de la Facultad de Ciencias. España 2005; 176-178.
 21. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica Epilepsia. RM N° 692-2006/Minsa [Internet], 2015; [acceso 14 Mayo 2018]; 6. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3392.pdf>.
 22. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Guía de práctica Clínica de estado Epiléptico en el departamento de emergencia 2014.
 23. Rodríguez P. Diagnóstico y tratamiento del estado epiléptico, Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía. [Internet], 2012. [acceso 05 de mayo 2017] 2(2):150–66. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3962215.pdf>.
 24. Graus J, Huerto J, Macavilca M, Nájjar N, Rodríguez D. Factores clínicos y epidemiológicos relacionados a mortalidad en pacientes con estatus epiléptico en un hospital de Lima: una serie comparativa de casos. Rev. Neuropsiquiatra. Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. [Internet], Lima-Perú. 2016. [acceso 30 de mayo 2018] 79(4); 207-215. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972016000400003.
 25. De la Cruz W, Zapata W, Delgado J, Mija L. Estado epiléptico convulsivo en adultos atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de Lima, Perú 2011-2013. Revista de Neuropsiquiatría. [Internet], 2014. [Acceso 25 de marzo 2018] 77(4):236-241. Disponible en: www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/RNP/article/view/2193.
 26. Casas I, Barreiro L, Carmona S, Rugilio C. Manual de neurología. Grupo guía S.A. (2da ed); Buenos Aires-Argentina. 69-79.

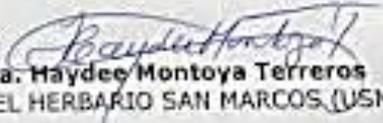
27. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Isselbacher K. Principios de Medicina Interna. Mc Graw-Hill Harrison´s. (16 Ed); 12236.
28. Varcasia I, Lorenzo I, Garcia D. Dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños. Centro de Desarrollo de las Ciencias Sociales y Humanísticas en Salud. Humanidades Médicas. [Internet], 2015. [Acceso 07 de junio 2018] 15(2):373-381. Disponible en: cielo.sld.cu/pdf/hmc/v15n2/hmc11215.pdf.
29. Giner P. Epilepsia y alimentación. Dietas cetogénicas. Nutrición Hospitalaria, Revista redalyc. España. 2. pág. 79-88 [Internet], mayo 2009. [Acceso 08 de Junio 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3092/309226754008.pdf>
30. Ara A. Guía de plantas terapéuticas. Cien plantas medicinales escogidas. Editorial EDAF. España 2004. 4ta Ed. Pág. 67.
http://www.humanagt.org/infancia/10_terapia_nutricional.pdf.
31. Ramos A, Fernández R. Uso de los cannabinoides a través de la historia.s, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. [Internet]. [acceso 13 de Junio 2018] 2(2)27. Disponible en: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/670-1283-1-SM.pdf>.
32. Giraldo S. Aislamiento e identificación de metabolitos activos sobre el sistema nervioso central obtenidos de Valeriana pavonii. Revista Colombiana Ciencias Químico- Farmacéutica [Internet] 2010. [Acceso 06 junio. 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v35n2/v35n2a02.pdf>
33. Aristil P. Manual de farmacología básica y clínica. McGraw-hill interamericana editores, S.A. de C.V. México. 5ta edición. Pág. 50-55.
34. Armijo A. Farmacología humana. En Flórez J. Masson multimedia. Barcelona-España. 2014. 7^{ta} edición. Pág. 503-520.
35. Lock O. Investigación Fitoquímica. Métodos en el estudio de productos naturales. Fondo editorial. Peru. 2^{da} edición. 1994.
36. Hernández R. Metodologías de la investigación. McGraw-hill. 6ta edición. 2014. Pág. 130-150.
37. Ramanjaneyulu R. Ticku M. Interactions of pentamethylenetetrazole and tetrazole analogues with the picrotoxinin site of the benzodiazepine- GABA receptor-ionophore complex. Eur J Pharmacol 98: 337-345. 1984. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6327331>.

38. Foreword of study. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. 423. Adopted. 17th. December 2001.
39. Lapa J. Métodos Farmacológicos para la Validación de plantas medicinales. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo Cyted. 2001. Pág. 88-89.
40. Fernandez R, Wilber E. experimentación con animales de laboratorio. Rev. Perú. med. Exp salud 2016.33; 2. pág. 288-299. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2016.332.2169>. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342016000200015
41. Giraldo S, Rincón J, Puebla P, Marder M, Wasowski C, Vergel N, et al. Isovaleramida, principio anticonvulsivo aislado de Valeriana pavonii. Biomedica [internet]. Junio 2010. [acceso 04 de Enero 2016] ;30(2): 245-250, Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v30n2/v30n2a11.pdf>
42. Quintans J, Jackson A, Julianeli T, Nunes X, Siqueira J, Oliveira R, Athayde P, Barbosa J. Plants with anticonvulsant properties a review, Revista Brasileira de Farmacognosia, [internet], 2008; 18(1): 800. Disponible en:
<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v18s0/a26v18s0.pdf>
43. Arévalo G, Boncún B, Ruiz G, Soto M, Venegas E. Estudio fitoquímico y efectos sedativo e hipnótico de Solanum melongena var. esculentum (Dunal) Nees en Cavia porcellus en comparación con diazepam. Revista Farmaciencia 2014. 2(2): pág. 56-
44. Kwaku C, Peter R, Tandoh A, Agyei F, Wewura D, Jato J, Woode E. Maerua angolensis DC. (Capparaceae) Stem Bark Extract Protects against Pentylentetrazole-Induced Oxidative Stress and Seizures in Rats. Evid Based Complement Alternat Med. Ghana [Internet], 2018. [Acceso 12 julio 2018]; 10; 1155. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5954932/>.
45. Mora A, Hernández M. Neurología. Anticonvulsant activity of methanolic extract from Kalanchoe pinnata Lam. Stems and roots in mice: A comparison to diazepam. [Internet], Agosto 2015. [Acceso 8 Sep. 2016]; 313-318. Disponible en:
<http://apps.elsevier.es/watermark/>
46. Sandra Y. Ariza L, Rueda L, Rincón J. Efectos farmacológicos sobre el sistema nervioso central inducidos por cumarina, aislada de *hygrophila tyttia*. Revista de la facultad de química farmacéutica. Colombia. 14 (2), 2007. pág. 51-58. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/vitae/v14n2/v14n2a07.pdf>



IX. ANEXOS

Anexo 1. Descripción taxonómica

	UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Universidad del Perú, Sede Central, Lima, Perú	
MUSEO DE HISTORIA NATURAL		
<i>"Año de la Consolidación del Mar de Grau"</i>		
CONSTANCIA N° 179-USM-2016		
LA JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:		
La muestra vegetal (planta completa) recibida de Yanet ANCO MAXIMILIANO y Annika AYALA VILCHEZ , estudiantes de la UNIVERSIDAD PARTICULAR NORBERT WIENER, Facultad de Farmacia y Bioquímica, ha sido estudiada y clasificada como: <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. , y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):		
DIVISION: MAGNOLIOPHYTA		
CLASE: MAGNOLIOPSIDA		
SUBCLASE: ASTERIDAE		
ORDEN: DIPSACALES		
FAMILIA: VALERIANACEAE		
GENERO: <i>Valeriana</i>		
ESPECIE: <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P.		
Nombre vulgar:		
Determinado por: Biólogo Severo M. Baldeón M.		
Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.		
Lima, 16 Agosto de 2016		
 Dra. Haydee Montoya Terreros JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)		
avenidas 1256, Jesús María 14-0434, Lima 14, Perú /museohn.unmsm.edu.pe	Teléfono: (51) 471-0117, 470-4471, 470-7918, 619-7000 anexo 5703	e-mail: museohn@unmsm.edu.pe

Anexo 2. Preparación de la especie vegetal *Valeriana Pinnatifida* R. & P. “Valeriana”

Recolección



Selección



Dsecación



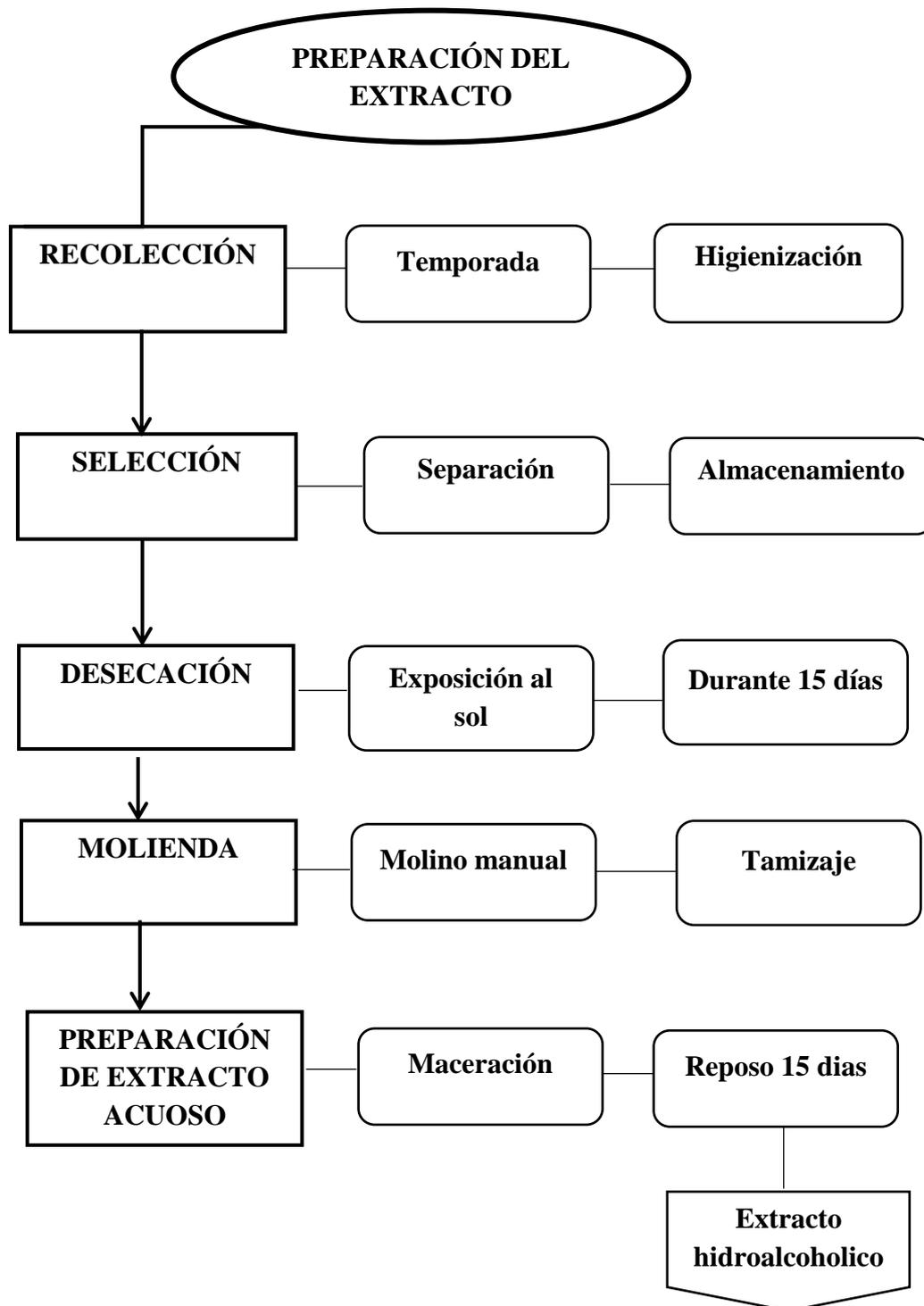
Molienda



Maceración



Anexo 3. Diagrama del flujo para la obtención del extracto hidroalcoholico de raíz de *Valeriana Pinnatifida* R. & P. “Valeriana”

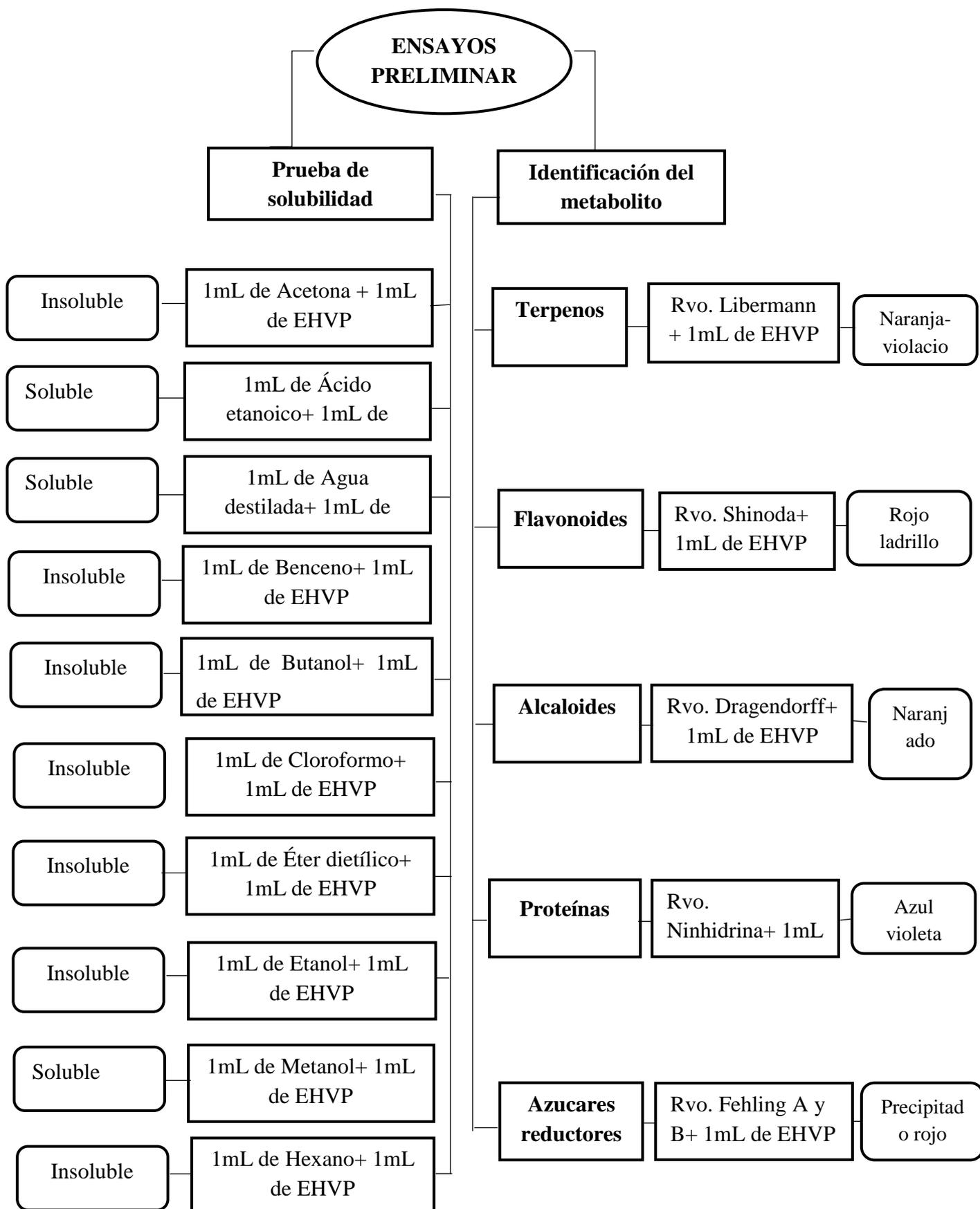


Anexo 4. Preparación del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida*
R. & P. "Valeriana". Para las pruebas de precipitación y coloración.

Obtención del extracto

<p>Secado</p> 	<p>Filtrado</p> 
<p>Evaporación</p> 	<p>Muestra con solvente</p> 

Anexo 5. Diagrama del flujo de los ensayos preliminares del extracto hidroalcoholico de raíz de *Valeriana Pinnatifida* R. & P. “Valeriana”



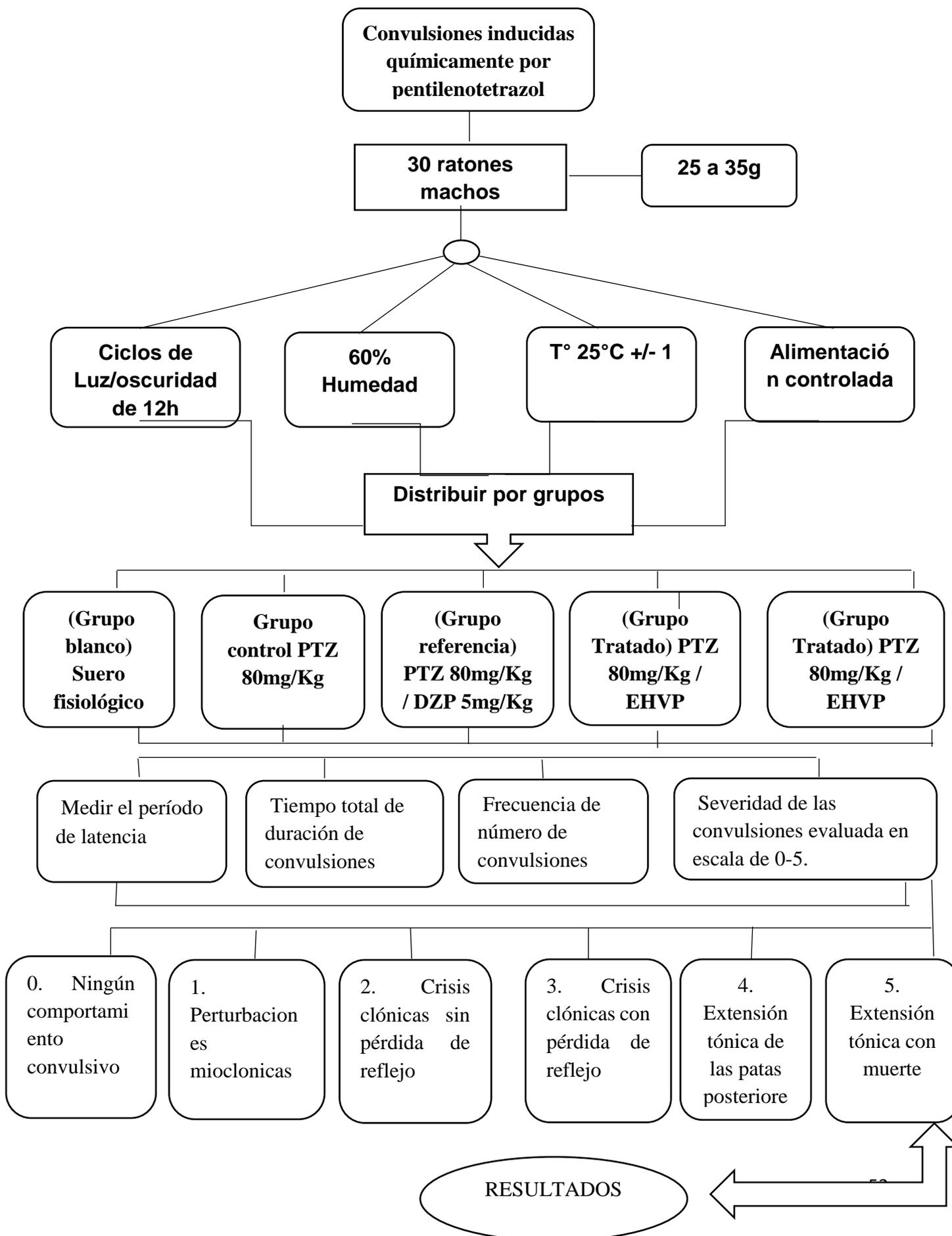
Anexo 6. Fig. 1. Resultados prueba de solubilidad del extracto hidroalcoholico de raíz de *Valeriana Pinnatifida* R. & P. “Valeriana”



Fig. 2. Resultados del análisis cualitativo del extracto hidroalcoholico de raíz de *Valeriana Pinnatifida* R. & P. “Valeriana”



Anexo 7. Diagrama del flujo de Actividad anticonvulsivante del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida* R. & P. "Valeriana".



Anexo 8. Determinación de Actividad anticonvulsivante del extracto hidroalcoholico de raíz de *Valeriana Pinnatifida* R. & P. “Valeriana”. En ratones albinos de cepa C53/CNPB.



Anexo 9. Datos estadísticos

Severidad de las convulsiones evaluada en una escala de 0-5, inducido por pentilentetrazol para los diferentes grupos de administración.

Tabla 10. Resultado del promedio de la severidad de las convulsiones evaluada en escala de 0-5.

Grado de severidad de las convulsiones evaluada en escala de (0-5)		
Grupos tratados		Promedio de la frecuencia de convulsiones
Suero fisiológico		0
PTZ 80 mg/Kg	# Animal de experimentación (6)	4.8
PTZ / DZP 5 mg/Kg		3.3
PTZ /EHVP 300 mg/kg		3.8
PTZ /EHVP 400 mg/kg		4.2

Fuente propia.

Fig. 8. Gráfico de los resultados del promedio de la severidad de las convulsiones evaluada en escala de 0-5.

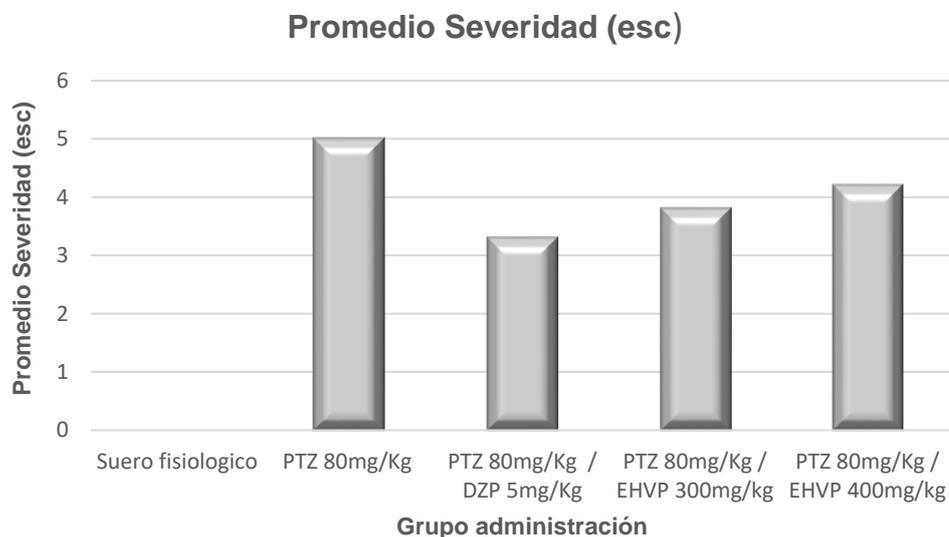
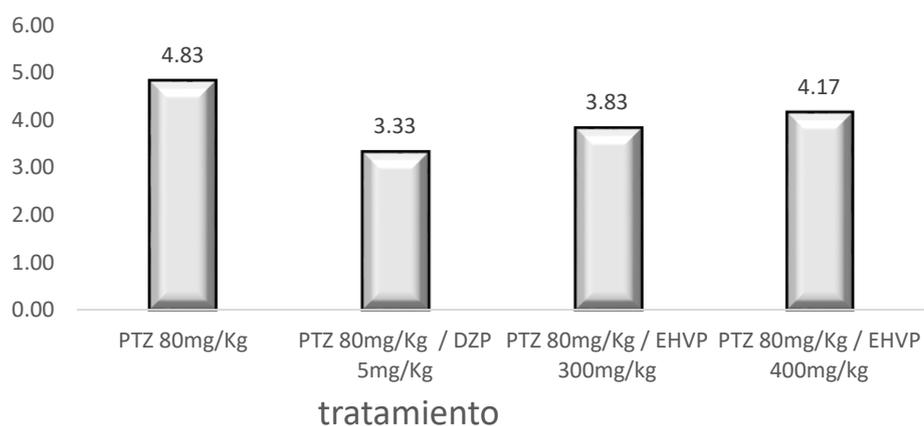


Tabla 11. Estadística descriptiva del número promedio de la evaluación en escala de severidad de 0-5, en las convulsiones inducida por pentilentetrazol para los diferentes grupos de administración.

Descripción de severidad							
Grupos tratados	N	Media	Desviación estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mín	Máx
PTZ (80mg/Kg) EHVP, SF, DZP							
PTZ	6	4.83	0.408	4.40	5.00	4	5
PTZ / DZP 5 mg/Kg	6	3.33	1.033	2.25	4.42	2	5
PTZ / EHVP 300 mg/kg	6	3.83	0.753	3.04	4.62	3	5
PTZ / EHVP 400 mg/kg	6	4.17	0.753	3.38	4.96	3	5
Total	24	4.04	0.908	3.66	4.43	2	5

Fuente propia.

Fig. 9. Gráfico del promedio de la evaluación en escala de severidad de 0-5, en las convulsiones inducida por pentilentetrazol para los diferentes grupos de administración.



La tabla 10 nos presenta las estadísticas descriptivas la evaluación en escala de severidad, tenemos que el mayor promedio se da en el grupo PTZ 80 mg/Kg, en cuanto a nuestra muestra PTZ 80 mg/Kg / EHVP 300 mg/kg se observa un valor promedio de 3.83 con una desviación estándar de 0.753.

También se muestran los intervalos de confianza para los promedios, de este modo en el grupo de los ratones tratados con PTZ 80 mg/Kg / EHVP 300 mg/kg se espera que el promedio en la escala de severidad este comprendido entre 2.25 y 4.42 con un nivel de confianza del 95%.

Además están los valores extremos, tenemos que la menor puntuación en la escala de severidad se observó en un ratón tratado con PTZ 80 mg/Kg / DZP 5 mg/Kg (severidad mínima = 2) mientras que el valor de severidad máxima (5) fue observado en todos los grupos.

Tabla 12. Análisis de prueba de homogeneidad de varianzas entre los diferentes grupos de administración.

Prueba de homogeneidad de varianzas			
Severidad			
Estadístico de Levene	gl1	gl2	P Valor
1.246	3	20	0.319

Fuente propia.

Como el p valor (significancia) es mayor a 0.05 (0.319) se acepta la hipótesis de Homogeneidad de varianzas, es decir los cuatro grupos presentan varianzas iguales. Por lo tanto, podemos aplicar una prueba ANOVA.

Tabla 13. Análisis de varianza (ANOVA) de la evaluación de severidad de las convulsiones inducida por pentilentetrazol para los diferentes grupos de administración.

ANOVA					
Severidad					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Valor p
Entre grupos	7.125	3	2.375	4.014	0.022
Dentro de grupos	11.833	20	0.592		
Total	18.958	23			

Fuente propia.

Como el p valor es menor a 0.05 (0.022) se rechaza la hipótesis de igualdad de promedios de severidad entre los 4 grupos, es decir existe al menos un tratamiento con promedio diferente.

Para determinar que tratamiento(s) es el que presenta el efecto diferenciado usaremos las comparaciones múltiples DMS (Diferencia Mínima Significativa) la cual asume varianzas iguales.

Tabla 14. Comparaciones múltiples DMS de la evaluación de severidad de las convulsiones inducida por pentilentetrazol para los diferentes grupos de administración.

Comparaciones múltiples según las diferencias mínimas significativas para todos los tratamientos						
Variable dependiente:						
(I) Tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	p valor	Intervalo de confianza al 95%		
				Límite inferior	Límite superior	
PTZ 80mg/Kg	PTZ 80 mg/Kg / EHVP 300 mg/kg	1,000*	0.444	0.036	0.07	1.93
	PTZ 80 mg/Kg / EHVP 400 mg/kg	0.667	0.444	0.149	-0.26	1.59
PTZ 80mg/Kg / DZP 5mg/Kg	PTZ 80 mg/Kg / EHVP 300 mg/kg	0.500	0.444	0.274	-1.43	0.43
	PTZ 80 mg/Kg / EHVP 400 mg/kg	0.833	0.444	0.075	-1.76	0.09

Fuente propia.

En la tabla 13 se compara la puntuación promedio de severidad del grupo control con los grupos tratados con extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana” a 300 y 400 mg, en el primer caso se observa un p valor menor a 0.05 (p valor = 0.036) y una diferencia positiva, lo cual lleva a rechazar la hipótesis de igualdad del promedio del grupo control y el grupo PTZ 80mg/Kg / EHVP 300 mg/kg por lo cual se concluye que el extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana” de 300 mg presenta un efecto anticonvulsivante.

En segundo lugar, al comparar el grupo control y el grupo tratado con extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana” de 400 mg se

observa que el p valor (0.075) es mayor a 0.05, por lo cual se concluye que los promedios son iguales, es decir no existen evidencias estadísticas suficientes para afirmar que el extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana” de 400 mg tenga un efecto anticonvulsivante

Al comparar la severidad promedio del grupo tratado con Diazepam 5 mg/Kg con el grupo tratado con extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana” 300 mg/Kg, se observa un p valor mayor a 0.05 (0.274). Por lo cual podemos afirmar que no existen diferencias significativas entre ambos promedios concluyendo que el extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana Pinnatifida R. & P.* “Valeriana” 300 mg/Kg tiene un efecto anticonvulsivante semejante al efecto producido por Diazepam 5 mg/Kg.

Distribución de los animales de experimentación según grado de severidad de las convulsiones por tratamiento.

Tabla 15. Resultado del grado media de severidad de las convulsiones aplicando la Prueba de Kruskal Wallis

Estadísticos de prueba ^{a,b}	
	Severidad
Chi-cuadrado	8.636
gl	3
Valor p	0.035

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Tratamiento

Anexo 10. Instrumento y recolección de datos.

Sección 1: Aspecto preliminares

Raíz (finas y estolones)	Si	Rizoma	Si	Olor (característico)	Si	Color(Marrón claro en el exterior y blanquecino en el interior)	Si
	No		No		No		No

Sección 2: aspectos físico químicos –Solubilidad

Solvente	H ₂ O	Etanol	Metanol	Benceno	Eter dietílico	Ácido etanoico	Cloroformo	Hexano	Butanol	Acetona
Resultados										

Sección 3: aspectos cualitativo-caracterización

Metabolitos	Carbohidratos (Molisch)	Azucar reductores (Fehling)	Aminoácidos (Ninhidrina)	Eteroides y triterpenos (Liebermann)	Alcaloides (Dragendorff)	Flavonoides (Shinoda)
Resultados						

Sección 4: Toxicidad aguda del extracto del extracto hidroalcohólico de raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”

3 ratones por grupo	Periodo de Observación: Anotación de pesos por 14 días													Muertos / Sobrevivientes	Porcentaje de muertos		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13			14	
2000 mg/Kg	G. Control																
	G. tratado																

Sección 5: Prueba de IRWIN

Manifestaciones observadas en el animal después de la administración	6 ratones por grupo 2000 mg/Kg	Puntajes	Interpretación Variación del puntaje (aumento o disminución)
--	--------------------------------	----------	--

Sección 6: Actividad anticonvulsivante del extracto hidroalcohólico de la raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “valeriana”.

Método: PTZ	Fuente: 36 ratones	Cepa: (<i>Mus musculus</i> cepa balbin CS3/CPNB).	Sexo: machos	Peso: 25-35g	Vía: Oral	Estándar: Diazepam
-------------	--------------------	--	--------------	--------------	-----------	--------------------

a) Período de latencia para la primera convulsión en minutos.

6 ratones por grupo	Observación de crisis convulsivas	Tiempo de administración	Tiempo manifestación primera convulsión	Crisis tónica Observación
Grupo control (-) suero fisiológico				
Grupo control (+)-PTZ				
Grupo referencia PTZ+DZP				
Grupo tratado EHVP 300 mg/kg+PTZ				
Grupo tratado EHVP 400 mg/kg+PTZ				

b) Duración de convulsiones en minutos.



6 ratones por grupo	Observación del tiempo total de manifestaciones	Tiempo de inicio	Tiempo final	Observación				
Grupo control (-) suero fisiológico								
Grupo control (+)-PTZ								
Grupo referencia PTZ+DZP								
Grupo tratado EHVP 300 mg/kg+PTZ								
Grupo tratado EHVP 400 mg/kg+PTZ								
c) Incidencia de número de convulsiones								
6 ratones por grupo	Observación número de convulsiones	Cantidad de convulsiones en 30 minutos			Observación			
6 ratones por grupo								
Grupo control (-) suero fisiológico								
Grupo control (+)-PTZ								
Grupo referencia PTZ+DZP								
Grupo tratado EHVP 300 mg/kg+PTZ								
Grupo tratado EHVP 400 mg/kg+PTZ								
d) Severidad de las convulsiones/ Escala de severidad de 0-5								
3 ratones por grupo	Duración de convulsiones	Escala de tiempos de crisis convulsiva (*)						
		T	Tiempo-1	Tiempo-2	Tiempo-3	Tiempo-4	Tiempo-5	Observaciones
Grupo control (-) suero fisiológico								
Grupo control (+)-PTZ								
Grupo referencia PTZ+DZP								
Grupo tratado EHVP 300 mg/kg+PTZ								
Grupo tratado EHVP 400 mg/kg+PTZ								

LEYENDA:

Sección 3: (+): Presencia, (-) Ausencia

Sección 6: Escala de tiempos (*)T0: Ningún comportamiento, T1: perturbación mioclónicas, T2: clónicas sin pérdida de reflejo, T3: clónicas con pérdida reflejo, T4: extensiones Tónicas, T5: extensión Tónica con muerte.

Anexo 11

MATRIZ DE CONSISTENCIA

Actividad Anticonvulsivante del extracto hidroalcohólico de la raíz de *Valeriana pinnatifida* R. & P. “Valeriana”

PROBLEMA	OBJETIVO	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES					METODOLOGIA						
		V. Independiente	Dimensiones	Tipo	Escala	Indicadores	Tipo de investigación						
<p>General:</p> <p>¿El extracto hidroalcohólico de raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “valeriana” tendrá actividad Anticonvulsivante en ratones?</p> <p>_____</p> <p>Específicos:</p> <p>PE1. El extracto hidroalcohólico de la raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “valeriana” sera soluble en solventes polares y tenra presencia de metabolitos primarios y secundarios?</p> <p>PE2. ¿El extracto hidroalcohólico de la raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “valeriana” producira toxicidad a dosis 2000 mg/kg?</p> <p>PE3. Cuál será la dosis efectiva del extracto hidroalcohólico de raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “valeriana” que presenta actividad anticonvulsivante ocasionado químicamente con pentilentetrazol?</p>	<p>General:</p> <p>Comprobar la actividad anticonvulsivante de extracto hidroalcohólico de la raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “valeriana”.</p> <p>_____</p> <p>Específicos:</p> <p>OE1. Analizar el estudio fitoquímico para determinar la prueba de solubilidad y presencia de metabolitos primarios y secundarios en el extracto hidroalcohólico de la raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “valeriana”</p> <p>OE2. Estimar la toxicidad aguda a dosis límite de 2000 mg/kg del extracto hidroalcohólico de raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “valeriana”, en ratones por vía oral.</p> <p>OE3. Evaluar a que dosis presenta actividad anticonvulsivante el extracto hidroalcohólico de raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P. “valeriana” inducidos químicamente por pentilentetrazol.</p>	<p>Extracto hidroalcohólico de raíz de <i>Valeriana pinnatifida</i> R. & P “valeriana”</p>	<p>Operación preliminar</p> <p>(Identificación macroscópica)</p>	<p>Operación preliminar</p> <p>(Análisis organoléptico)</p>	<p>Aspectos Cualitativos e identificación de los metabolitos</p>	<p>cuantitativo</p>	<p>Nominal</p>	<p>Raíces finas y estolones</p>	<p>Rizoma</p>	<p>Olor característico a queso</p>	<p>Color marrón claro</p>	<p>Carbohidratos/ Anillo violacio</p>	<p>Proteinas/ Coloración azul violeta</p>
<p>Cuasi-experimental</p>	<p>Diseño de investigación</p>		<p>Diseño experimental clásico o pareados aleatorizados</p>					<p>Población</p>	<p>La presente investigación está compuesta por ratones albinos de cepa Balbin/C53/CNPB provenientes del bioterio (INS) del Instituto Nacional de Salud.</p>	<p>Muestra</p>	<p>Se usaron 30 ratones jóvenes</p>		

						Triterpenoides/ Coloración rojo, azul o verde	machos cepa Balbin/C53/CNPB de 3 meses de edad, con un peso entre 30 g a 35 g de peso corporal.	
						Alcaloides/ Precipitación (naranja rojizo)		
						Flavonoides/ Coloración rojiza, violeta		
		V. Dependiente	Período de latencia para la primera convulsión en minutos.	Actividad anticonvulsivante	Cuantitativo	Razón	Manifestación de la primera convulsión/ Manifestación de la primera convulsión	Una hora después del tratamiento oral del EHVP, se administra por V.P el PTZ y DZP luego de los tratamientos se les observa por 30 mint., como es el latencia, duración, incidencia y severidad de las convulsiones y esta última es evaluada por la escala de reactividad convulsiva de 0-5.
		Duración de convulsiones en minutos.	Duración de convulsión/ Tiempo de duración de convulsión medida por 30 minutos					
		Incidencia de número de convulsiones	Número de convulsiones/ Las veces que manifieste la convulsión					
		Severidad de las convulsiones	Severidad de las convulsiones/ Escala de severidad de 0-5					